



Е. П. Шувалова, Е. С. Белозеров,  
Т. В. Беляева, Е. И. Змушко

УЧЕБНИК ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ ВУЗОВ

# ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Санкт-Петербург  
СпецЛит

**Евгений Иванович Змушко**  
**Евгения Петровна Шувалова**  
**Тамара Владимировна Беляева**  
**Евгений Степанович Белозеров**  
**Инфекционные болезни**  
Серия «Учебник для  
медицинских вузов»

*[http://www.litres.ru/pages/biblio\\_book/?art=10265915](http://www.litres.ru/pages/biblio_book/?art=10265915)*

*Инфекционные болезни. Учебник для студентов медицинских  
вузов: 2015  
ISBN 978-5-299-00611-7*

### **Аннотация**

В седьмом издании учебника для студентов медицинских вузов, в отличие от предыдущего издания (шестое вышло в 2005 г.), материал представлен с учетом последовательности изложения нозологических форм, приведенных в Международной классификации болезней 10го пересмотра. В первой части отражены общие вопросы инфекционных болезней, во второй – характеристика инфекционных болезней, включающая разделы: «Бактериозы», «Вирусные болезни» и «Протозойные инфекции и гельминтозы», где изложены

основы патогенеза, диагностики, клинической картины, лечения и профилактики большинства известных человечеству инфекционных заболеваний на основе достижений современной медицинской науки.

# Содержание

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ	10
ПРЕДИСЛОВИЕ	15
ВВЕДЕНИЕ	17
ЧАСТЬ I	25
Глава 1. КЛАССИФИКАЦИИ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ И ИХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ	25
1.1. Классификации возбудителей инфекционных болезней	25
1.2. Классификация инфекционных болезней	60
ВОПРОСЫ К ГЛАВЕ	64
Глава 2. СИНДРОМЫ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ	65
2.1. Лихорадка	65
2.2. Экзантемы	99
2.3. Диарейный синдром	137
2.4. Поражения ротоглотки	155
2.5. Лимфопролиферативный синдром	172
2.6. Психоневрологические синдромы	187
2.7. Синдром острой сосудистой недостаточности (синдром шока)	212
ВОПРОСЫ К ГЛАВЕ	221



Глава 3. ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ	223
3.1. Диагностика инфекционных болезней	223
3.2. Принципы терапии инфекционных больных	239
ВОПРОСЫ К ГЛАВЕ	272
ЧАСТЬ II	274
Раздел 1. БАКТЕРИОЗЫ	274
Глава 4. КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ	274
4.1. Брюшной тиф и паратифы А и В	277
4.2. Сальмонеллез	312
4.3. Дизентерия	338
4.4. Кишечная коли-инфекция	371
4.5. Пищевые токсикоинфекции	382
4.6. Ботулизм	399
4.7. Холера	411
ВОПРОСЫ К ГЛАВЕ	449
Глава 5. БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ЗООНОЗЫ	458
5.1. Чума	458
5.2. Туляремия	494
5.3. Сибирская язва	509
5.4. Бруцеллез	534
5.5. Псевдотуберкулез	560
5.6. Иерсиниоз кишечный	573

5.7. Сап	586
5.8. Мелиоидоз	592
5.9. Эризипелоид	602
5.10. Кампилобактериоз	610
ВОПРОСЫ К ГЛАВЕ	624
Глава 6. ДРУГИЕ БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ	637
6.1. Менингококковая инфекция	637
6.2. Лепра	667
6.3. Атипические микобактериозы	687
6.4. Столбняк	693
6.5. Стрептококковая инфекция	714
6.6. Дифтерия	745
6.7. Листериоз	770
6.8. Болезнь легионеров	786
ВОПРОСЫ К ГЛАВЕ	799
Глава 7. БОЛЕЗНИ, ВЫЗВАННЫЕ СПИРОХЕТАМИ, РИККЕТСИЯМИ, ХЛАМИДИЯМИ И МИКОПЛАЗМАМИ	802
7.1. Тиф возвратный вшивый	803
7.2. Тиф возвратный эндемический	812
7.3. Иксодовый клещевой боррелиоз	818
7.4. Лептоспироз	847
7.5. Содоку (болезнь укуса крыс) и стрептобациллез	859
7.6. Хламидиозы	861

7.7. Микоплазмозы	883
7.8. Риккетсиозы	891
ВОПРОСЫ К ГЛАВЕ	940
Раздел 2. ВИРУСНЫЕ БОЛЕЗНИ	942
Глава 8. Вирусные инфекции дыхательных путей	954
8.1. Грипп	954
8.2. Парагрипп	980
8.3. Аденовирусная инфекция	986
8.4. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция	994
8.5. Риновирусная инфекция	1000
8.6. Реовирусная инфекция	1004
8.7. Коронавирусная инфекция	1006
ВОПРОСЫ К ГЛАВЕ	1029
Глава 9. ВИРУСНЫЕ И ПРИОННЫЕ ИНФЕКЦИИ НЕРВНОЙ	1030
9.1. Полиомиелит	1030
9.2. Клещевой энцефалит	1050
9.3. Энцефалит японский	1071
9.4. Подострый склерозирующий панэнцефалит	1078
9.5. Прогрессирующий краснушный панэнцефалит	1083
9.6. Бешенство	1084
9.7. Губкообразные энцефалопатии	1097

(прионные болезни)	
ВОПРОСЫ К ГЛАВЕ	1123
Глава 10. ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕСЯ ПОРАЖЕНИЕМ КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК	1124
10.1. Герпесвирусные инфекции	1124
10.2. Болезни, не относящиеся к герпесвирусной группе	1234
ВОПРОСЫ К ГЛАВЕ	1303
Глава 11. ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ	1304
11.1. Гепатит А	1313
11.2. Гепатит В	1338
11.3. Гепатит С	1395
11.4. Гепатит D	1427
11.5. Гепатит E	1439
11.6. Цирроз печени	1446
11.7. Первичная гепатокарцинома	1463
ВОПРОСЫ К ГЛАВЕ	1466
Глава 12. ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ	1468
ВОПРОСЫ К ГЛАВЕ	1518
Глава 13. ВИРУСНЫЕ ЛИХОРАДКИ, ПЕРЕДАЮЩИЕСЯ ЧЛЕНИСТОНОГИМИ, И ВИРУСНЫЕ ГЕМОРАГИЧЕСКИЕ ЛИХОРАДКИ	1520
13.1. Геморрагические лихорадки	1520

ВОПРОСЫ К ГЛАВЕ	1600
Глава 14. ДИАРЕЯ ВИРУСНАЯ	1601
14.1. Ротавирусная инфекция	1602
14.2. Энтеровирусный гастроэнтерит	1611
ВОПРОСЫ К ГЛАВЕ	1617
Раздел 3. ПРОТОЗОЙНЫЕ ИНФЕКЦИИ И ГЕЛЬМИНТОЗЫ	1618
Глава 15. ПРОТОЗОЙНЫЕ ИНФЕКЦИИ	1618
15.1. Малярия	1618
15.2. Лейшманиоз	1647
15.3. Токсоплазмоз	1664
15.4. Балантидиаз	1681
15.5. Амебиаз	1690
ВОПРОСЫ К ГЛАВЕ	1712
Глава 16. ГЕЛЬМИНТОЗЫ	1713
16.1. Кишечные гельминтозы	1719
16.2. Внекишечные гельминтозы	1774
16.3. Личиночные (ларвальные) гельминтозы	1788
ВОПРОСЫ К ГЛАВЕ	1809
Приложение	1812
ЛИТЕРАТУРА	1820

# Тамара Беляева, Евгения Шувалова, Евгений Змушко, Евгений Белозеров Инфекционные болезни

## УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АДФ – аденозиндифосфат

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АМФ – аденозинмонофосфат

АРВТ – антиретровирусная терапия

АСТ – аспартатаминотрансфераза

БВО – быстрый вирусологический ответ

ВААРТ – высокоактивная антиретровирусная терапия

ВГВ – вирусный гепатит В

ВГС – вирусный гепатит С

ВЗВ – варицелла-зостер вирус

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВИЭФ – встречный иммуноэлектрофорез

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВПГ (HSV) – вирус простого герпеса

ВЭБ (EBV) – вирус Эпштейна – Барр

ГА – гемагглютинин

ГКС – глюкокортикостероиды

ГЛПС – геморрагическая лихорадка с почечным синдромом

ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИЛ – интерлейкин

ИПППП – инфекции, передающиеся преимущественно половым путем

ИТШ – инфекционно-токсический шок

ИФА – иммуноферментный анализ

ЛПС – липополисахарид

МЕ – международные единицы

МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра

НА – нейраминидазы

ОВГ – острый вирусный гепатит

ОКИ – острые кишечные инфекции

ООН – Организация Объединенных Наций

ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции

ОТ-ПЦР – ПЦР с обратной транскрипцией (RT-PCR)

ОЦК – объем циркулирующей крови

ПКПЭ – прогрессирующий краснушный панэнцефалит

ПРОИН – протеиноподобная инфекционная частица

ПСПЭ – подострый склерозирующий панэнцефалит

ПТИ – пищевая токсикоинфекция

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РАЛ – реакция агглютинации латекса

РИА – радиоиммунный анализ

РИФ – реакция иммунофлюоресценции

РНГА – реакция непрямой гемагглютинации

РНК – рибонуклеиновая кислота

РПГА – реакция пассивной гемагглютинации

РС-вирус – респираторно-синцитиальный вирус

СВО – стойкий вирусологический ответ

СМФ – система мононуклеарных фагоцитов

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита

ТОРС – тяжелый острый респираторный синдром

ФНО – фактор некроза опухоли



ХВГ – хронический вирусный гепатит

ХГ – хронический гепатит

ХГВ – хронический гепатит В

ХГС – хронический гепатит С

ЦМВ (CMV) – цитомегаловирус

ЦНС – центральная нервная система

ЦП – цирроз печени

ЭИКП – энтероинвазивные кишечные палочки

ЭПКП – энтеропатогенные кишечные палочки

ЭТКП – энтеротоксигенные кишечные палочки

Anti-HBcor – антитела к cor-антигену вируса гепати-

та В

Anti-HBs – антитела к поверхностному антигену

Anti-HCV – антитела к вирусу гепатита С

Anti-NS – антитела к неструктурным протеинам

CD – дифференцировочный антиген на мембране

иммунокомпетентных клеток

CDC – центр контроля заболеваний (Атланта, США)

DNA HBV – ДНК вируса гепатита В

ECHO – эховирусы

H1N1 – вирус свиного гриппа

HBeAg – антиген «инфекциозности» вируса гепати-

та В

HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В

HBV – вирус гепатита В

HCV – вирус гепатита С

HHV – вирусы человека группы *Herpesviridae*

Ig – иммуноглобулины

MAC – *Mycobacterium avium complex*

MERS-CoV – Middle East Respiratory Syndrome

(средневозосточный респираторный синдром коронавируса)

pH – величина, характеризующая концентрацию ионов водорода, равна отрицательному десятичному логарифму концентрации ионов водорода

SARS – Severe acute respiratory syndrome (тяжелый острый респираторный синдром)

*Знание некоторых принципов легко  
возмещает незнание некоторых фактов.*

*Клод Адриан Гельвеций, XVIII в.*

# ПРЕДИСЛОВИЕ

За последнюю треть века учебник «Инфекционные болезни» под руководством академика РАМН Е. П. Шуваловой, издаваемый авторским коллективом кафедры инфекционных болезней Первого Ленинградского (Санкт-Петербургского) медицинского института (университета) им. акад. И. П. Павлова, выходил 6 раз. В 2001 г. было выпущено 5-е издание, в котором авторы (Е. П. Шувалова, Е. С. Белозеров, Т. В. Беляева, Е. И. Змушко) отошли от традиционного принципа изложения материала, опиравшегося на классификацию Л. В. Громашевского, а взяли за основу Международную статистическую классификацию болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10).

В настоящем издании учебника для студентов медицинских вузов, в отличие от предыдущего, 6-го издания, вышедшего в 2005 г., материал так же представлен с учетом последовательности изложения нозологических форм, приведенных в МКБ-10. В первой части отражены общие вопросы инфекционных болезней, во второй – характеристика инфекционных болезней, включающая разделы «Бактериозы», «Вирусные болезни» и «Протозойные инфекции и гель-

минтозы», где изложены основы патогенеза, диагностики, клинической картины, лечения и профилактики большинства известных человечеству инфекционных заболеваний на основе достижений современной медицинской науки.

Издание подготовлено в соответствии с требованиями Государственного образовательного стандарта высшего профессионального образования для специальности 060101 «Лечебное дело», учебного плана, программы по инфекционным болезням, стандарта академии системы менеджмента качества «Учебно-методические комплексы дисциплин» – СТА 4.2.01-07.

К сожалению, ведущего автора учебника уже нет среди нас (академик РАМН, профессор Е. П. Шувалова скончалась в 2003 г.). Тем не менее, поскольку общая структура учебника аналогична последнему изданному при ее жизни варианту (2001 г.), мы сочли необходимым оставить Е. П. Шувалову в качестве первого автора в знак уважения к учителю и признания ее заслуг в подготовке данного учебника, первое издание которого вышло в 1976 г.

*Е. С. Белозеров, заслуженный деятель науки Республики Казахстан, доктор медицинских наук, профессор Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова*

# ВВЕДЕНИЕ

Инфекционные болезни – обширная группа нозологических форм болезней, вызываемых специфическими возбудителями, характеризующихся заразительностью, циклическим течением и формированием специфического иммунитета. Термин «инфекционные болезни» впервые ввел величайший немецкий врач своего времени Кристоф Вильгельм Гуфеланд (Christoph Wilhelm Hufeland, 1762 – 1836) (рис. 1).



*Рис. 1.* Кристоф Вильгельм Гуфеланд

Некогда опустошительные инфекции сегодня не столь драматичны, как, к примеру, в Средние века

в мире или во время Гражданской войны в России, когда на долю инфекционных болезней приходилось 70 % всей смертности и в основном люди умирали от острых инфекций. В наши дни более чем на 90 % сокращена заболеваемость столбняком, корью, коклюшем, дифтерией и полиомиелитом. Усилиями системы здравоохранения достигнуты впечатляющие результаты: число смертных случаев от кори во всем мире уменьшилось с 2,5 млн в 1983 г. до 1,1 млн в 1992 г., от полиомиелита за тот же период – с 360 до 140 тыс. случаев.

Тем не менее инфекционные болезни остаются по сей день одной из ведущих проблем медицины, в значительной степени определяя здоровье людей, продолжительность жизни и причины смерти.

Инфекции занимают второе-третье место среди прочих болезней населения планеты. Человечеству удалось научиться управлять многими старыми эпидемиями, но на смену им пришли новые. В развивающихся жарких странах, например, от широко распространенных инфекционных болезней органов дыхания, кишечника, вызванных вирусами и бактериями, ежегодно погибает более 10 млн людей. Большинство смертных случаев наблюдается среди детей.

С начала 1990 г. стали выделять группу «*новых и возвращающихся инфекций*». Группу «новых инфек-

ций» составляют недавно идентифицированные инфекционные болезни и их возбудители. Сегодня интенсивно развиваются молекулярная психогенетика и психовирусология, вскрывая этиопатогенез молекулярно-генетической патологии. Введено понятие «латентный шизовирус», хотя вирус пока не выделен, а на его роль в развитии шизофрении указывают только косвенные факты. Выдвинута гипотеза о роли эндогенных вирусов, находящихся в латентном состоянии.

Среди «возвращающихся» тревогу вызывают такие инфекции, как туберкулез, сифилис, хламидиозы, краснуха, столбняк, сальмонеллез, инфекции, вызванные неспорообразующими анаэробными бактериями.

В последние годы наблюдается ускорение эволюции инфекционных болезней: ее темпы измеряются уже не тысячелетиями, а десятилетиями, что дало основание В. И. Покровскому [и др.] (1993) ввести такое понятие, как «современная эволюция эпидемического процесса». За последние годы клинические и эпидемиологические проявления многих инфекций изменились больше, чем за всю предыдущую историю наблюдений за этими заболеваниями. Идет стремительное распространение хронических заболеваний различной этиологии. Приобретают особую актуальность энцефалопатии инфекционной природы, в том числе



такой своеобразной патологии, как губкообразные энцефалопатии прионной природы.

В новое тысячелетие мир вступил в условиях продолжающейся пандемии ВИЧ-инфекции, повсеместного роста заболеваемости туберкулезом, малярией и болезней, передающихся половым путем. Но ведущей проблемой по-прежнему остаются острые респираторные вирусные инфекции (табл. 1), на долю которых приходится около 90 % всех острых инфекционных больных.

*Таблица 1*

### **Инфекционная заболеваемость населения России (на 100 000 населения)**

Нозологические формы	1999 г.	2002 г.	2012 г.
ОРВИ (без гриппа)	18 067	19 314	19 896
ОКИ, неустановленной этиологии	326	300	364
Сифилис	179	114	32
Гонорея	115	91	35
ХВГ С + носители	93 все }	все }	
ХВГ В + носители	87 180 }	274 }	33
Туберкулез впервые выявленный (активный)	61	69	62
Острый вирусный гепатит (весь)	97	76	8
– В	43	19	1,42
– А	30	46	5,47
– С	77	85	1,52
Сальмонеллез	41	34	36
ВИЧ-инфекция	10	30	40

*Примечание:* ОКИ – острые кишечные инфекции, ХВГ – хронический вирусный гепатит.

Второе место занимают острые кишечные инфекции, которые переносят ежегодно более 1 (из 7) млрд человек, вирусные гепатиты В и С. По оценкам, в мире ежегодно происходит 1,4 млн случаев заболевания гепатитом А, от гепатитов В и С погибает около 1,5 млн человек.

В новом столетии человечество планеты столкнулось с появлением двух необычных вирусов: инфекции птичьего гриппа А (H7N9) и нового коронавируса, названного среднеазиатский респираторный синдром коронавируса (MERS-CoV). Обращает на себя внимание необычная ситуация планетарного уровня – появление этих двух неродственных вирусов, обладающих высокой патогенностью. Оба вируса обладают высочайшим потенциалом к эволюции и распространению. Первые лабораторно подтвержденные случаи зафиксированы весной 2012 г., среди заболевших большинство (79 %) – мужчины в возрасте 24 – 94 лет (в среднем 56), половина больных умерла. В клинике, обусловленной и вирусом гриппа H7N9, и MERS-CoV, превалирует симптоматика респираторной инфекции от средней тяжести до тяжелой пневмонии. У иммуносупрессированных пациентов доминирует атипичная симптоматика.

При заболевании MERS-CoV часто возникает ситуация, когда больному надо спасти жизнь. При

этом отсутствуют разработанные принципы терапии больных, нет одобренной вирус-специфической терапии. Мировая медицинская общественность оказалась неподготовлена в достаточной мере к возникшей ситуации. Как отметила на ежегодном собрании ВОЗ в Женеве глава ВОЗ доктор Маргарет Чан (Margaret Chan), медики планеты еще мало знают о MERS-CoV, а сам он прогрессивно приобретает значимость. Ученые не знают, в какой точке земного шара находится природный резервуар вируса. Не знают, как именно происходит заражение им людей. Пока нет ответов на эти вопросы, медицина не предложит ничего для профилактики заболевания. Поэтому ООН считает MERS-CoV угрозой всему человеческому роду.

Среди десяти заболеваний, являющихся основными причинами смерти, семь имеют инфекционную природу. Каждый второй больной, обращающийся к врачу, – это инфекционный больной, а среди пациентов участкового педиатра 70 % – дети, страдающие болезнями инфекционной природы. По данным ВОЗ, около 33 % людей умирает от инфекционных болезней. На долю инфекционных и паразитарных болезней в развивающихся странах приходится 43 % из общего числа вновь заболевших.

Согласно данным В. П. Сергиева (2007), в структуре причин заболеваемости, смертности и инвалиди-

зации населения планеты важная роль принадлежит гельминтозам и протозоозам (табл. 2).

*Таблица 2*

**Число больных, умерших и инвалидов в мире ежегодно** (Сергиев В. П., 2007)

Болезни	Число больных, млн	Число умерших, млн	Число инвалидов, млн
Диареи	4000	3,1	—
Гельминтозы	3629	0,4	0,5
Гепатиты В и С	520	1,2	5,4
Малярия	500	2,7	—
ИППП	474	0,2	—
ОРВИ + грипп	395	4,4	—
Протозоозы	333	0,4	0,2
Корь	45	1,1	—
Коклюш	45	0,4	—
Туберкулез	22	3,1	8,4

В России около 1 млн жителей страдает ВИЧ-инфекцией, 5 млн человек больны хроническим гепатитом В и около 3 млн – хроническим гепатитом С. На лиц возрастной группы 18 – 39 лет, страдающих хроническими гепатитами В и С, приходится до 85 % от общего числа больных. В 2010 г. впервые зарегистрировано 76 тыс. больных хроническими вирусными гепатитами, столько же в 2011 г. При этом, по оценкам, соотношение зарегистрированных форм к скрытым составляет при гепатите В 1: 2,2 и при гепатите С – 1: 5,0.

# **ЧАСТЬ I**

## **ОБЩИЕ ВОПРОСЫ**

### **ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ**

#### **Глава 1. КЛАССИФИКАЦИИ**

#### **ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ**

#### **И ИХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ**

##### **1.1. Классификации возбудителей**

##### **инфекционных болезней**

Инфекционные болезни – заболевания, вызываемые болезнетворными микроорганизмами (и инфекционными белками – прионами), которые передаются от зараженного человека или животного (птиц, насекомых) здоровому. У каждой инфекционной болезни есть свой возбудитель. Раздел клинической медицины, изучающий инфекционные болезни, включает этиологию, механизмы развития, клинику, методы распознавания, лечения и прогноза, а также их профилактики.

Все инфекционные болезни имеют возбудителя, но не все заболевания, в развитии которых участвуют микроорганизмы, являются, строго говоря, инфекционными. Так, в развитии острого холецистита, панкреатита, аппендицита и многих других заболеваний играют свою роль и микроорганизмы. Больные с такой патологией не являются источником болезни для других людей (от ср. – век. лат. *infectio* – заражение), т. е. отсутствует контагиозность. Подобные болезни не являются инфекционными.

Инфекционная болезнь – это частное проявление инфекционного процесса, крайняя степень его развития. Она включает все функциональные и морфологические изменения, происходящие в зараженном организме. В. Д. Беляков (1989) дал определение инфекционной болезни как патологического процесса, вызванного живым возбудителем. Но прошло несколько лет, и было установлено, что губкообразные энцефалопатии, полностью соответствующие понятию «инфекционная болезнь», вызывают не живые организмы, а своеобразные белки – прионы.

Развиваются инфекционные болезни при наличии трех компонентов:

- источника возбудителей инфекции (зараженный человек или животное);
- факторов, обеспечивающих передачу возбудите-

лей от зараженного организма здоровому;

– восприимчивых к инфекции людей.

При этом инфекционная болезнь чаще развивается через часы или дни от момента инфицирования человека, но может развиться и спустя месяцы или даже годы. Последнее характерно для медленных инфекций.

Инфекционный процесс имеет фазовое течение, выделяют 3 его стадии:

– взаимодействие микроорганизма с эпителием;

– преодоление гуморальных и клеточных факторов защиты организма;

– токсическое действие.

Взаимодействие возбудителя и макроорганизма происходит в определенных условиях внешней и социальной среды, в процессе развития инфекционной болезни имеют место патологические, защитно-приспособительные, компенсаторные реакции, объединяющиеся под названием «инфекционный процесс».

Формы взаимодействия инфекционного агента с организмом человека могут быть различными и зависят от условий инфицирования, биологических свойств возбудителя и особенностей макроорганизма (восприимчивость, степень неспецифической и специфической защиты). Описано несколько форм указанного взаимодействия, не все из них изучены в до-

статочной мере, относительно некоторых в литературе еще не сформировалось окончательного мнения.

Возможны три вида сосуществования микро- и макроорганизмов:

- симбиоз – сосуществование микроба и макроорганизма в интересах каждого (например, кишечная палочка в кишечнике человека);

- комменсализм – (от франц. *commensal* – сотрапезник), при котором микроб и макроорганизм не оказывают взаимного влияния друг на друга;

- паразитизм – жизнь микроба за счет макроорганизма, что сопровождается развитием инфекционной болезни.

Каждая нозологическая форма инфекционных болезней несет черты специфичности, позволяющей по клинической картине диагностировать заболевание. Но специфичность нозологически самостоятельных болезней относительна. Специфичность имеет отношение лишь к целостным реакциям и процессам, а не частным явлениям. Воспаление как целостная реакция специфично и отлично от процессов атрофических, дегенеративных и от новообразований. Частные процессы (туберкулезные, лепрозные, сифилитические, бруцеллезные гранулемы) подчас неотличимы ни гистологически, ни цитологически. Выделение инфекционных болезней из числа прочих (неин-



фекционных) осуществляется достаточно произвольно, с игнорированием принципа относительности. Нет ни одного симптома или синдрома, который был бы «абсолютно инфекционным».

Об относительной специфичности инфекционных болезней свидетельствует и тот факт, что весьма сходные инфекционные заболевания могут вызвать разные возбудители (сепсис) и, напротив, один возбудитель (стрептококк) может вызывать разные болезни (скарлатина, рожа, ангина).

К инфекционным болезням традиционно относят также заболевания, вызываемые не живым возбудителем, а продуктами его жизнедеятельности, накопленными вне макроорганизма (например, в пищевых продуктах). При этом инфекционный процесс, как правило, не развивается, а наблюдается лишь интоксикация. В то же время наличие этиологического агента, формирование иммунитета (антитоксического) и возможность развития инфекционного процесса позволяют относить эти заболевания к инфекционным (например, ботулизм).

Многие факторы влияют на течение и исход инфекционного заболевания. Например, госпитально-ассоциированные инфекционные болезни отличаются от приобретенных вне больницы. Поэтому различают инфекционные болезни:

- обусловленные внутрибольничной инфекцией;
- приобретенные в быту.

В зависимости от вида возбудителей, вызывающих болезни, выделяют бактериозы (их вызывают бактерии, например, брюшной тиф), отравления бактериальными токсинами (ботулизм), вирусные болезни (грипп, вирусный гепатит), риккетсиозы (сыпной тиф), микоплазмозы (урогенитальный микоплазмоз), хламидиозы (трахома, орнитоз), протозойные болезни (малярия, токсоплазмоз), микозы (грибковые заболевания) и гельминтозы.

Возбудители инфекционных болезней в большинстве случаев – микроорганизмы. В 1822 г. Роберт Кох впервые сформулировал знаменитые постулаты доказательства связи микроорганизма и болезни:

- микроорганизм обнаруживается в каждом отдельном случае конкретной болезни при соответствующих патологических изменениях и клинической картине;
- микроорганизм не выявляется при других болезнях;
- при введении здоровому человеку или животному микроорганизма, выделенного от больного и полученного в чистой культуре, развивается типичная картина болезни.

Таксономически возбудителей инфекционных болезней делят на царства вирусов, прокариот и эука-

риот (табл. 3).

В зависимости от того, где обитает и размножается возбудитель, различают:

- облигатные внутриклеточные микроорганизмы;
- факультативные внутриклеточные микроорганизмы;
- внеклеточные микроорганизмы.

*Таблица 3*

### **Классификация возбудителей и название групп болезней человека**

Таксоны возбудителей		Группы болезней
Царства	Группы	
Вирусы Прокариоты	Вирусы Микоплазмы Хламидии Риккетсии Бактерии Спирохеты	Инфекции
Эукариоты	Грибы Простейшие Гельминты Членистоногие	Инвазии: Микозы Протозоозы Гельминтозы Инфестации

К облигатным патогенам относятся прионы, вирусы, риккетсии и хламидии. Они требуют для роста и размножения продукты метаболического аппарата клеток хозяина, инфицируют, как правило, паренхиматозные клетки. Размножаясь внутриклеточно, вирусы,

риккетсии и хламидии вызывают: некроз, дистрофические изменения клеток, формирование внутриклеточных включений, формирование гигантских клеток.

К внеклеточным патогенам относят бактерии, грибы, за исключением одноклеточных паразитов. Внеклеточные организмы могут расти и размножаться на искусственных питательных средах. Внеклеточные организмы ведут к повреждению клеток несколькими путями: ферментативное повреждение, развитие локального васкулита, продукция дистанционно действующих эндо- и экзотоксинов.

Большинство патогенных микроорганизмов составляют виды, приспособившиеся в процессе эволюции к паразитизму в условиях организма хозяина и вызывающие различные заболевания. Переход от свободного жизнеобитания к паразитизму сопровождается частичной потерей метаболической активности, хотя большинство патогенных бактерий не утратили способности синтезировать необходимые питательные вещества из неживых субстратов и, следовательно, могут расти на питательных средах, что положено в основу большинства методик микробиологической диагностики. Как крайнюю степень следует рассматривать облигатный внутриклеточный паразитизм, например у хламидий, риккетсий и вирусов, лишенных способности к росту вне клеток организма-хозяина.

Согласно современным представлениям, эволюция идет через мутации, опосредованные вирусами. На клеточном уровне все живые организмы – мутанты и другими быть не могут, поскольку и эволюционный прогресс это не что иное, как процесс изменения генетической структуры популяций в сторону увеличения разнообразия форм и их лучшего приспособления к условиям окружающей среды.

Отмечая космическую миссию вирусов – важность их в эволюции, в том числе и человека, надо помнить, что в повседневной жизни вместе с позитивным эффектом вирусы несут потенциальную опасность. Достаточно сказать о вирусах гепатита В и С, клещевого энцефалита, геморрагических лихорадок, ВИЧ в настоящем, натуральной оспы в прошлом. Сегодня вирусные инфекции – это одна из многочисленных групп инфекционных болезней, разнообразных по клиническому течению и морфологии. Вирусы обладают высокой контагиозностью и способны вызвать эпидемии и пандемии. Тенденции современной инфекционной патологии – снижение удельного веса бактериальных инфекций и рост вирусных.

Существует вирус в двух качественно различающихся формах – вирион (внеклеточная форма) и вирус (внутриклеточная форма). Каждый отдельно взятый вирус (вирион) состоит из сердцевиной ча-

сти, представленной комплексом нуклеиновой кислоты (РНК или ДНК) и белков, – нуклеопротеида, и оболочки, образованной белковыми субъединицами, – капсида. У ряда так называемых одетых вирусов имеется дополнительная мембраноподобная оболочка, включающая липиды и поверхностные гликопротеины, играющие важную роль в реализации инфекционных свойств вируса, определяющие его антигенность и иммуногенность. Жизненный цикл подавляющего большинства вирусов представляет собой ряд последовательных этапов его взаимодействия с чувствительной клеткой, в результате которых генетический материал вируса проникает в клетку. При этом все основные процессы жизнедеятельности клетки, в первую очередь синтез нуклеиновых кислот и белков, оказываются под контролем вирусного генома. В результате за счет ресурсов клетки хозяина создаются основные компоненты вирионов, которые после самосборки покидают ее.

Принципиальным отличием вирусов от других возбудителей инфекционных болезней является механизм их репродукции. Размер вирусов не может быть показателем отличия вирусов от бактерий, так как, например, вирус оспы по размерам соизмерим с хламидиями и микоплазмами.

В МКБ-10 вирусные агенты как возбудители болез-

ней классифицированы в рубриках:

- B97.0 аденовирусы;
- B97.1 энтеровирусы;
- B97.2 коронавирусы;
- B97.3 ретровирусы;
- B97.4 респираторно-синцитиальный вирус;
- B97.5 реовирусы;
- B97.6 парвовирусы;
- B97.7 папилломавирусы;
- B97.8 другие вирусные агенты.

Так как любой вирус содержит одну из двух нуклеиновых кислот, семейства вирусов подразделяются на две группы:

*А. Семейства ДНК-содержащих вирусов:*

- герпесвирусы, куда входят 8 типов: HSV-1, HSV-2, вирус *varicella-zoster*, CMV, вирус Эпштейна – Барр, вирус герпеса человека (типы 6 – 8);
- паповавирусы, включающие папилломавирусы, полиомавирусы;
- аденовирусы;
- парвовирусы: более 30 видов дефектных и недефектных вирусов; сюда относятся вирус штамма B19, вирус острого гастроэнтерита – агент Норволк;
- поксвирусы, в эту группу входят вирус контагиозного моллюска, возбудители оспы, осповакцины, контагиозной эритемы, оспы обезьян;

– гепадновирусы, куда входит вирус гепатита В. *Б.*

### *Семейства РНК-содержащих вирусов:*

– ортомиксовирусы, входят: вирусы гриппа, гепатита А;

– парамиксовирусы, входят: вирусы паротита, парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, вирус кори;

– пикорнавирусы, входят полиомавирусы, Коксаки, ЕСНО, риновирусы;

– рабдовирусы, входят: вирус бешенства, вирус ве-  
зикулярного стоматита;

– тогавирусы, входят: альфа-вирусы – вирусы восточного американского энцефаломиелиита лошадей, западного американского энцефаломиелиита лошадей, венесуэльского энцефаломиелиита лошадей; флавивирусы – вирусы клещевого энцефалита, японского энцефалита, желтой лихорадки, омской геморрагической лихорадки, лихорадки Западного Нила, энцефалита Сент-Луис, гепатита С, краснухи;

– буньявирусы, входят: вирусы лихорадки долины Рифт, лихорадки паппатачи, крымской геморрагической лихорадки, хантавирусы, ГЛПС;

– аренавирусы, входят: вирусы Ласа, Хунин, Мочупо, лимфоцитарного хориоменингита;

– филовирусы, входят: вирусы Марбург, Эбола;

– коронавирусы, входят: респираторные и кишеч-



ные коронавирусы;

– калицивирусы, входит вирус гепатита E;

– реовирусы, входят: ортовирусы, орбивирусы, ротавирусы;

– ретровирусы, включают подсемейства *Oncovirinae*, *Spumavirinae*, *Lentivirinae*, в группу последних входят «медленные» ретровирусы, ВИЧ.

К сожалению, ни одна из попыток построить простую систему классификации патогенных вирусов с учетом клинических проявлений обусловленных ими заболеваний пока не увенчалась успехом. Дело в том, что нет такого клинического синдрома, который мог бы быть вызван вирусом только одного типа, и нет такой группы вирусов, которая поражала бы только одну определенную ткань. Так, легко протекающие заболевания верхних дыхательных путей могут быть вызваны пикорнавирусами (риновирусами), аденовирусами, миксовирусами (вирусом гриппа), парамиксовирусами (респираторно-синцитиальным вирусом). Печень могут поражать тогавирусы (вирус желтой лихорадки) и вирусы гепатита. Заболевания нервной системы, приводящие к параличам и смерти, могут вызвать тогавирусы (куда входят десятки различных возбудителей энцефалита), рабдовирусы (вирус бешенства), пикорнавирусы (вирус полиомиелита) и ряда других. Обильные кожные высыпания характер-

ны для заболеваний, вызываемых вирусом оспы, одно из тяжело протекающих вирусных заболеваний, но также и сравнительно легко протекающих кори, ветряной оспы, краснухи.

Вирусы имеют механизмы, обеспечивающие наследственную или приобретенную устойчивость к разнообразным неблагоприятным внешним факторам, в том числе к противовирусным лекарственным средствам. Структура каждого конкретного вируса хорошо приспособлена к условиям, существующим в его экологической нише. Например, некоторые пикорнавирусы и аденовирусы размножаются преимущественно в желудочно-кишечном тракте, при этом на них не действуют кислая среда желудочного сока, пищеварительные протеолитические ферменты, детергенты желчи и другие агрессивные факторы. Хотя, чтобы вызвать инфекционный процесс в чувствительной клетке, эти вирусы должны освободить заключенную в белковой оболочке (капсиде) нуклеиновую кислоту при нейтральных значениях рН и других оптимальных физиологических условиях. Следовательно, вирусы в зависимости от обстоятельств либо исключительно стабильны, либо чрезвычайно лабильны. Это парадоксальное сочетание свойств обусловлено биологически целесообразным устройством белковой оболочки вирусов.

Внедрение вируса в организм человека может обусловить ряд функциональных и морфологических изменений, важнейшими из которых являются:

- цитолитическое действие вируса (грипп, вирусный гепатит А);
- интеграция вируса в геном клетки без выраженной ее деструкции (вирусный гепатит В);
- пролиферация клеток-мишеней (парагрипп, натуральная оспа);
- гигантоклеточная трансформация (корь, респираторно-синцитиальная инфекция);
- образование телец-включений (грипп, аденовирусная инфекция, бешенство).

Вирусы обычно имеют высокую аффинность к определенному типу клеток, что определяет их органотропность. Даже если вирус поражает несколько типов клеток, то наиболее тяжело он повреждает только один тип из них. Но клинические проявления различных инфекций могут быть сходными, если поражается один и тот же тип клеток. Так, клинические проявления вирусного гепатита в основном сходны, независимо от типа вируса, его вызвавшего (А, В, С и др.).

Проникновение вируса в клетку обусловлено не только характером рецепторов оболочки клетки (гликопротеиды или липопротеиды), но и особенностями «фермента проникновения» вируса. Например, ви-

русы гриппа и аденовирусы, содержащие специфические ферменты (нейраминидаза, муциназа), взаимодействуют с гликопротеидными (полисахаридными) рецепторами и легко проникают в цитоплазму и ядро эпителиальных клеток дыхательных путей. Затем ферменты клетки разрушают белки-капсомеры вируса, происходит высвобождение в цитоплазму вирусной нуклеиновой кислоты и включение ее в ультраструктуру клетки-хозяина.

Среди существующих вирусов по числу вызываемых ими заболеваний и умерших от них больных лидирующее место занимают возбудители острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). Более 200 вирусов могут быть причиной возникновения ОРВИ, что чрезвычайно затрудняет проведение диагностики. Да и сам термин ОРВИ вряд ли соответствует требованиям, предъявляемым к этиологическому диагнозу инфекционного заболевания, что зачастую ведет к неоправданному или неуместному его употреблению в клинической практике, тем более что, помимо вирусов, несколько десятков видов бактерий, хламидий, микоплазм способны поражать дыхательные пути (табл. 4).

#### *Таблица 4*

### **Основные возбудители ОРВИ человека**

Вирусы	Типы, подтипы, антигенные варианты	Клинические проявления
Семейство ортомиксовирусов	A (H1N1, H3N2), B, C	Грипп
Семейство парамиксовирусов: – вирусы парагриппа – – респираторно-синцитиальный вирус	1–4  1–3	Ларингиты, фарингиты, бронхиты, ларинготрахеобронхиты (ложный круп) у детей Заболевания нижних дыхательных путей преимущественно у новорожденных и детей раннего возраста
Семейство коронавирусов: – респираторные коронавирусы	1–4	Поражения верхних дыхательных путей с сильным насморком
Семейство пикорнавирусов: – риновирусы – вирусы Коксаки – вирусы ЕСНО	1–113  B1–6  8–13, 16, 21	Риниты, синуситы, бронхиты, бронхиолиты Поражения верхних дыхательных путей, эпидемическая плевродиния Поражения верхних дыхательных путей, пневмонии
Семейство реовирусов: – ортовирусы	1–3	Поражения верхних дыхательных путей
Семейство аденовирусов: – аденовирусы человека	1–7, 14, 21	Поражения верхних и нижних отделов дыхательных путей, фарингоконъюнктивиты

На сегодня, к сожалению, существует определенный разрыв между возможностями диагностики респираторных вирусных инфекций, предоставляемыми современными методами вирусологии и молекулярной биологии, и уровнем реализации этих возможностей в практическом здравоохранении. Открытой проблемой остается также этиотропная терапия ОРВИ, поскольку арсенал лекарственных средств, ак-

тивных против респираторных вирусов, на сегодняшний день ограничен.

Бактерии крупнее вирусов, большинство из них можно увидеть с помощью обычного светового микроскопа, они представлены примитивными клетками. Прокариотная клетка меньше эукариотной, имеет менее выраженную специализацию органоидов, ДНК в ней окружена ядерной мембраной, а органеллы типа митохондрий и хлоропластов отсутствуют. Согласно 2-му изданию (2001) руководства Берджи бактерии делят на два домена: «*Bacteria*» и «*Archaea*» (табл. 5).

### Таблица 5

## Классификация бактерий по Д. Х. Берджи (Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, 1985)

Домен « <i>Bacteria</i> » (эубактерии)	Домен « <i>Archaea</i> » (архебактерии)
Бактерии с тонкой клеточной стенкой – грамотрицательные* Бактерии с толстой клеточной стенкой – грамположительные Бактерии без клеточной стенки (класс <i>Mollicutes</i> – микоплазмы)	Архебактерии не содержат пептидогликан в клеточной стенке. Имеют особые рибосомы и рибосомные РНК (рРНК). Термин «архебактерии» появился в 1977 г. Это одна из древних форм жизни, что и означает приставка «архе». Среди них нет возбудителей инфекционных болезней

\* Большинство грамотрицательных бактерий объединены в тип протеобактерии, основанный на сходстве по рибосомной РНК (*Proteobacteria* – от имени греч. бога Протеуса, принимавшего разнообразные формы). Они появились от общего фотосинтетическо-

го предка.

\*\* Грамположительные бактерии, согласно изученным последовательностям рибосомной РНК, являются отдельной филогенетической группой с двумя большими подотделами – высоким и низким соотношением G+C (генетическое сходство). Как и протеобактерии, эта группа метаболически разнообразная.

В домен *Bacteria* входят 22 типа, из которых медицинское значение имеют следующие (по: Д. Х. Берджи, 2001):

**ТИП В IV.** *Deinococcus-Thermus*

**Класс I.** *Deinococci*

Порядок I. *Deinococcales*

Семейство I. *Deinococcaceae*

Род I. *Deinococcus*

**ТИП В XII.** *Proteobacteria*

**Класс I.** *Alphaproteobacteria*

Порядок II. *Rickettsiales*

Семейство I. *Rickettsiaceae*

Род I. *Rickettsia*, Род II. *Orientia*, Род III. *Wolbachia*

Семейство II. *Ehrlichaceae* (бродов)

Род I. *Ehrlichia*, Род II. *Aegyptianella*

Семейство III. *Holosporaceae* (8 родов)

Порядок VI. *Rhizobiales*

Семейство II. *Bartonellaceae*

Род I. *Bartonella*

Семейство III. *Brucellaceae*

Род I. *Brucella*

**Класс II. *Betaproteobacteria***

Порядок I. *Burkholderiales*

Семейство I. *Burkholderiaceae*

Род I. *Burkholderia*

Семейство IV. *Alcaligenaceae*

Род I. *Alcaligenes*, Род III. *Bordetella*

Порядок IV. *Neisseriales*

Семейство I. *Neisseriaceae*

Род I. *Neisseria*, Род VI. *Eikenella*, Род IX. *Kingella*

Порядок V. *Nitrozoomonadales*

Семейство II. *Spirillaceae*

Род I. *Spirillum*

**Класс III. *Gamma*proteobacteria**

Порядок V. *Thiotrichales*

Семейство III. *Francisellaceae*

Род I. *Francisella*

Порядок VI. *Legionellales*

Семейство I. *Legionellaceae*

Род I. *Legionella*

Семейство II. *Coxiellaceae*

Род I. *Coxiella*

Порядок IX. *Pseudomonadales*



Семейство I. *Pseudomonadaceae*

Род I. *Pseudomonas*

Семейство II. *Moraxellaceae*

Род I. *Moraxella*, Род II. *Acinetobacter*

Порядок XI. *Vibrionales*

Семейство I. *Vibrionaceae*

Род I. *Vibrio*

Порядок XII. *Aeromonadales*

Семейство I. *Aeromonadaceae*

Род I. *Aeromonas*

Порядок XIII. *Enterobacteriales*

Семейство I. *Enterobacteriaceae*

Род I. *Enterobacter*, Род VIII. *Calymmatobacterium*,

Род X. *Citrobacter*, Род XI. *Edwardsiella*, Род XII.

*Erwinia*, Род XIII. *Escherichia*, Род XV. *Hafnia*, Род XVI.

*Klebsiella*, Род XVII. *Kluyvera*, Род XXI. *Morganella*,

Род XXVI. *Plesiomonas*, Род XXVIII. *Proteus*, Род

XXIX. *Providencia*, Род XXXII. *Salmonella*, Род XXXIII.

*Serratia*, Род XXXIV. *Shigella*, Род XL. *Yersinia*

Порядок IV. *Pasteurellales*

Семейство I. *Pasteurellaceae*

Род I. *Pasteurella*, Род II. *Actinobacillus*, Род III.

*Haemophilus*

**Класс IV. *Deltaproteobacteria***

Порядок II. *Desulfovibrionales*

Семейство I. *Desulfovibrionaceae*

Род II. *Bilophila*

**Класс V.** *Epsilonproteobacteria*

Порядок I. *Campylobacteriales*

Семейство I. *Campylobacteriaceae*

Род I. *Campylobacter*

Семейство II. *Helicobacteriaceae*

Род I. *Helicobacter*, Род II. *Wolinella*

**ТИПВ XIII.** *Firmicutes* (главным образом грамположительные)

**Класс I.** *Clostridia*

Порядок I. *Clostridiales*

Семейство I. *Clostridiaceae*

Род I. *Clostridium*, Род IX. *Sarcina*

Семейство III. *Peptostreptococcaceae*, Род I.

*Peptostreptococcus*

Семейство IV. *Eubacteriaceae*

Род I. *Eubacterium*

Семейство V. *Peptococcaceae*

Род I. *Peptococcus*

Семейство VII. *Acidaminococcaceae*

Род XIV. *Veillonella*

**Класс II.** *Mollicutes*

Порядок I. *Mycoplasmatales*

Семейство I. *Mycoplasmataceae*

Род I. *Mycoplasma*, Род IV. *Ureaplasma*

**Класс III.** *Bacilli*

Порядок I. *Bacillales*

Семейство I. *Bacillaceae*

Род I. *Bacillus*

Семейство II. *Planococcaceae*

Род I. *Planococcus*, Род IV. *Sporosarcina*

Семейство IV. *Listeriaceae*

Род I. *Listeria*

Семейство V. *Staphylococcaceae*

Род I. *Staphylococcus*, Род II. *Gemella*

Порядок II. *Lactobacillales*

Семейство I. *Lactobacillaceae*

Род I. *Lactobacillus*, Род III. *Pediococcus*

Семейство II. *Aerococcaceae*

Род I. *Aerococcus*

Семейство IV. *Enterococcaceae*

Род I. *Enterococcus*

Семейство V. *Leuconostocaceae*

Род I. *Leuconostoc*

Семейство VI. *Streptococcaceae*

Род I. *Streptococcus*, Род II. *Lactococcus*

**ТИПВ XIV. *Actinobacteria***

**Класс I. *Actinobacteria***

Подкласс V. *Actinobacteridae*

Порядок I. *Actinomycetales*

Подпорядок V. *Actinomycineae*

Семейство I. *Actinomycetaceae*

Род I. *Actinomyces*, Род II. *Actinobacillum*, Род III. *Arcanodacterium*,

Род IV. *Mobiluncus*

Подпорядок VI. *Micrococccineae*

Семейство I. *Micrococccaceae*

Род I. *Micrococcus*, Род VI. *Rothia*, Род VII.

*Stomatococcus*

Подпорядок VII. *Corynebacterineae*

Семейство I. *Corynebacteriaceae*

Род I. *Corynebacterium*

Семейство I. *Mycobacteriaceae*

Род IV. *Mycobacterium*

Семейство V. *Nocardiaceae*

Род I. *Nocardia*, Род II. *Rhodococcus*

Подпорядок VII. *Propionibacterineae*

Семейство I. *Propionibacteriaceae*

Род I. *Propionibacterium*

Семейство II. *Nocardiaceae*

Род I. *Nocardioides*

Порядок II. *Bifidobacteriales*

Семейство I. *Bifidobacteriaceae*

Род I. *Bifidobacterium*, Род III. *Gardnerella*

**ТИПВ XVI. *Chlamydiae***

**Класс I. *Chlamydiae***

Порядок I. *Chlamydiales*

Семейство I. *Chlamydiaceae*

Род I. *Chlamydia*, Род II. *Chlamydophila*

**ТИПВ XVII. Spirochaetes**

**Класс I. Spirochaetes**

Порядок I. *Spirochaetales*

Семейство I. *Spirochaetaceae*

Род I. *Spirochaeta*, Род II. *Borrelia*, Род IX. *Treponema*

Семейство III. *Leptospiraceae*

Род II. *Leptospira*

**ТИПВ XX. Bacteroidetes**

**Класс I. Bacteroidetes**

Порядок I. *Bacteroidales*

Семейство I. *Bacteroidaceae*

Род I. *Bacteroides*

Семейство III. *Porphyromonadaceae*

Род I. *Porphyromonas*

Семейство IV. *Prevotellaceae*

Род I. *Prevotella*

**Класс II. Flavobacteria**

Порядок I. *Flavobacteriales*

Семейство I. *Flavobacteriaceae*

Род I. *Flavobacterium*

Для характеристики микроорганизмов введено понятие патогенности. Патогенность возбудителей инфекционных болезней – отличительный признак, генетически закрепленный и являющийся таксономическим понятием, позволяющим подразделять микро-

организмы на патогенные, потенциально патогенные (условно-патогенные, оппортунистические) и непатогенные.

Патогенность существует у ряда микроорганизмов как видовой признак, складывается из составляющих факторов, часть которых может подвергаться значительной изменчивости. Главные из них следующие: вирулентность – мера патогенности, присущая определённому штамму возбудителей; токсигенность – способность к выработке и выделению различных токсинов; инвазивность (агрессивность) – способность к преодолению и распространению в тканях макроорганизма. Каждый штамм или клон микроорганизмов патогенного или условно-патогенного вида имеет индивидуальную степень выраженности патогенного потенциала, т. е. вирулентность. В отличие от патогенности эта характеристика имеет количественное выражение. Вирулентность патогенных микробов изменяется под влиянием естественных условий. Ее удастся повысить последовательными пассажами через восприимчивых лабораторных животных, а также путем трансформации, трансдукции и лизогенной конверсии. Но ее можно и понизить, что достигается путем воздействия на микроорганизм различных факторов: защитных сил организма, антимикробных препаратов, высокой температуры, иммунных сывороток,

дезинфицирующих веществ. Такое искусственное понижение вирулентности патогенных микробов широко применяется при изготовлении живых вакцин, используемых для специфической профилактики ряда инфекционных заболеваний.

По выраженности отдельных патогенных свойств штаммы микроорганизмов могут быть сгруппированы. Например, высокоинвазивные, умеренно инвазивные, или низкоинвазивные, неинвазивные. С учетом выраженности того или иного патогенного свойства микроорганизмы могут получать специальные названия и обозначения, например, энтеротоксигенная кишечная палочка, выделяющая экзотоксин с преимущественным действием на кишечный эпителий.

Степень выраженности патогенного свойства зависит от наличия у микроорганизма соответствующих генов патогенности и контролируемых ими факторов патогенности, к которым, в частности, относят многие поверхностные структуры микроорганизмов (ворсинки, капсулу), компоненты наружной мембраны и клеточной стенки (липополисахарид, белки адгезины и инвазины, тейхоевые кислоты), выделяемые возбудителем ферменты и токсины. Приобретение или утрата тех или иных факторов патогенности лежит в основе изменения вирулентности штамма. В основе изменения вирулентности лежат закономерности функ-

ционирования генов патогенности, мутации, а также перенос генов между микроорганизмами одного или разных видов.

Уже вскоре после признания постулатов Коха стало очевидным, что помимо патогенных и непатогенных микроорганизмов для характеристики наблюдаемых взаимодействий между хозяином и паразитом необходимо ввести дополнительную категорию – «условно патогенные» микроорганизмы. Накопленный последующий опыт позволил существующие микроорганизмы с позиции их роли в патологии человека классифицировать на ряд групп.

Первую группу составляют высокопатогенные микроорганизмы (облигатные патогены). Они способны проникать в организм человека, размножаться в различных его органах и тканях, обуславливая развитие болезни. Под патогенностью микроорганизмов традиционно понимают их способность вызывать болезни человека, а вирулентность рассматривают как степень патогенности, хотя многие авторы эти термины употребляют как синонимы. Во многих случаях патогенность не является видовым признаком микроорганизма. А границы между патогенными, условно патогенными микроорганизмами и комменсалами довольно размыты.

Вторую группу составляют микроорганизмы, адап-



тированные к существованию в нестерильных частях организма человека, связанных с окружающей средой (кожный покров, желудочно-кишечный тракт, верхние отделы дыхательных путей). Они составляют нормальную (эндогенную) микрофлору человека и различаются по вирулентности. Одни из них (к примеру, бифидо- и лактобактерии) практически никогда не вызывают заболеваний человека, другие же (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и др.) являются частыми этиологическим агентами инфекций и относятся к условно патогенным микроорганизмам.

В третью группу входят свободноживущие микроорганизмы. Они иногда попадают на эпителиальные поверхности или во внутреннюю среду человека и у лиц с иммуносупрессией вызывают инфекционные заболевания (например, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*).

Наконец, четвертую группу составляют микроорганизмы, не имеющие значения в инфекционной патологии, так как условия для их существования в организме человека отсутствуют. К ним относится большинство микроорганизмов, обитающих в почве, воздухе и воде.

Различают три главные среды обитания возбудителей заболеваний человека (они же – резервуары

возбудителей): 1) организм человека (популяция людей); 2) организм животных; 3) абиотическая (неживая) среда – почва, водоемы, некоторые растения и пр. Соответственно все инфекции можно разделить на три группы: 1) антропонозы (ОРЗ, брюшной тиф, корь, дифтерия); 2) зоонозы (сальмонеллез, бешенство, клещевой энцефалит); 3) сапронозы (легионеллез, мелиоидоз, холера, НАГ-инфекция, клостридиозы). Эксперты ФАО/ВОЗ (1969) рекомендуют в рамках сапронозов выделять еще и сапрозоонозы, возбудители которых имеют две среды обитания – организм животных и внешнюю среду, а их периодическая смена и обеспечивает нормальную жизнедеятельность этих возбудителей как биологического вида. Некоторые авторы предпочитают называть сапрозоонозы зоофильными сапронозами. К этой группе инфекций в настоящее время относят сибирскую язву, инфекцию, вызванную синегнойной палочкой, лептоспироз, иерсиниоз, псевдотуберкулез, листериоз и др.

Для характеристики бактерий используют морфологические, цитологические, культуральные, физиологические, биохимические, иммунологические признаки. В систематике бактерий для наименования объекта используют биномиальную номенклатуру К. Линнея, согласно которой биологическому виду присваивают название, состоящее из двух слов: первое

определяет принадлежность к определенному роду, второе – виду. Названия бактериям присваивают в соответствии с правилами Международного кодекса номенклатуры бактерий.

Основной таксономической категорией является вид – группа близких между собой бактерий, имеющих общий корень происхождения и на данном этапе эволюции характеризующихся определенными морфологическими, биохимическими и физиологическими признаками, обособленных отбором от других видов и приспособленных к определенной среде обитания. Виды объединяют в таксоны более высокого порядка – роды, роды – в семейства, далее следуют порядки, классы, отделы, царства.

В микробиологии употребляются такие термины, как «штамм» и «клон». Под штаммом понимают бактериальные культуры одного вида, выделенные, например, из разных мест обитания. Различия между штаммами не выходят за пределы вида, хотя вирулентность бактерий может различаться. Например, бактерия *Clostridium difficile* давно встречается в больницах, вызывая диарею, чаще у пациентов, принимающих антибиотики. Такая инфекция, однако, легко поддается лечению другими антибиотиками. Но в США и других странах в последние годы стал стремительно распространяться мутировавший более агрессивный

штамм микроба. Самая сильная вспышка произошла среди пациентов одной из больниц в Квебеке, унеся жизни более 200 человек. Специалисты опасаются, что инфекция может угрожать здоровью общества в целом.

Клон – близкое к понятию «штамм», но еще более узкое понятие, это культура, выделенная из одной клетки.

Для характеристики некоторых совокупностей микроорганизмов, отличающихся по тем или иным свойствам, используется понятие «серовар» (ранее – серотип). Серовар – подвид какого-либо микроорганизма, отличающийся от других представителей своего вида особыми антигенными свойствами. Деление на серовары клинически очень важно, ибо именно эти специфические антигены определяют в конечном итоге патогенность и вирулентность микроорганизмов данного серовара.

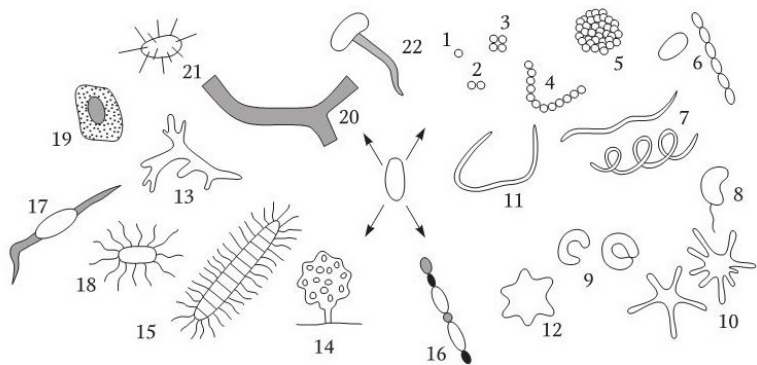
Наиболее полно задача быстрой идентификации прокариотных организмов решается с помощью справочника «Определитель бактерий Берджи» (D. H. Bergey, 1860 – 1937), периодически выпускаемого Обществом американских бактериологов с привлечением крупных специалистов в области изучения тех или иных групп бактерий. Первое издание определителя было выпущено в 1923 г. группой американских

бактериологов под руководством Д. Х. Берджи; десятое издание вышло в 1997 г. Основная идея классификации «по Берджи» – легкость идентификации бактерий. Для осуществления этого используют совокупность признаков: морфологических (форма тела; наличие или отсутствие жгутиков; капсулы; способность к спорообразованию; особенности внутриклеточного строения; окрашивание по Граму), культуральных (признаки, выявляемые при культивировании в лаборатории чистой культуры), физиолого-биохимических (способы получения энергии; потребности в питательных веществах; отношение к факторам внешней среды; нуклеотидный состав и последовательность нуклеотидов в молекуле ДНК; наличие и характер минорных оснований в ДНК; нуклеотидный состав рибосомальной РНК; последовательность аминокислот в ферментных белках с аналогичными функциями).

Бактерии по морфологическому принципу разделяют на шаровидные (кокки), палочковидные (овоидные, коккобациллы, прямые, изогнутые, вибрионы, с закругленными, заостренными, «обрубленными» концами, ветвящиеся, нити) и извитые формы – спиралевидные с одним или более завитками (рис. 2).

Кроме того, в зависимости от расположения в микропрепарате (диплококки, тетракокки, цепочки –

стрептококки, пакеты – сарцины, беспорядочные скопления – стафилококки, спиралевидные бактерии – вибрионы, спирохеты и спириллы), по тинкториальным свойствам (методы Грама, Циля – Нильсена), по наличию дополнительных структурных элементов (спорообразующие и аспорогенные, капсулированные и бескапсульные, подвижные и неподвижные), по типам питания и биологического окисления (гетеротрофы и аутотрофы), по типам дыхания (аэробы и анаэробы).



**Рис. 2.** Разнообразие форм прокариот:

1 – кокк; 2 – диплококк; 3 – сарцина; 4 – стрептококк; 5 – колония сферической формы; 6 – палочковидные бактерии (одиночная клетка и цепочка клеток); 7 – спириллы; 8 – вибрион; 9 – бактерии, имеющие

щие форму замкнутого или незамкнутого кольца; 10 – бактерии, образующие выросты; 11 – бактерия червеобразной формы; 12 – бактериальная клетка в форме шестиугольной звезды; 13 – представитель актиномицетов; 14 – плодовое тело миксобактерии; 15 – нитчатая бактерия рода *Caryophanon* с латерально расположенными жгутиками; 16 – нитчатая цианобактерия, образующая споры (акинеты) и гетероцисты; 8, 15, 17, 18 – бактерии с разными типами жгутикования; 19 – бактерии, образующие капсулу; 20 – нитчатые бактерии группы *Sphaeroillus*, заключенные в чехол, инкрустированный гидратом окиси железа; 21 – бактерия, образующая шипы; 22 — *Galionella*

В последнем издании определителя бактерий Берджи все обнаруженные организмы, отнесенные в царство *Prokaryotae*, разделены на четыре отдела: грациликуты – бактерии с тонкой клеточной стенкой, грамотрицательные; фирмикуты – бактерии с толстой клеточной стенкой, грамположительные; тенерикуты – бактерии «мягкие», «нежные», без ригидной клеточной стенки, включающие микоплазмы; мендозикуты – архебактерии, отличающиеся дефектной клеточной стенкой, особенностями строения рибосом, мембран и рибосомных РНК, среди архебактерий нет возбудителей болезней человека.

## 1.2. Классификация инфекционных болезней

Весьма прогрессивной в свое время была классификация инфекционных болезней Л. В. Громашевского (1941). Ее создание – выдающееся событие в отечественной и мировой науке, в ней автору удалось теоретически обобщить достижения эпидемиологии и инфектологии, общей патологии и нозологии.

Критериями классификации Л. В. Громашевского служат механизм передачи возбудителя и его локализация в организме хозяина (что удачно перекликается с патогенезом и, следовательно, клинической картиной заболевания). По этим признакам инфекционные болезни можно разделить на 4 группы:

- 1) кишечные инфекции (с фекально-оральным механизмом передачи);
- 2) инфекции дыхательных путей (с аэрозольным механизмом передачи);
- 3) кровяные, или трансмиссивные, инфекции (с трансмиссивным механизмом передачи с помощью переносчиков-членистоногих);
- 4) инфекции наружных покровов (с контактным механизмом передачи).

Такое деление инфекций почти идеально подходит



к антропонозам. Однако в отношении зоонозов и сапронозов классификация Л. В. Громашевского (1947) теряет свою безупречность с точки зрения принципа, положенного в ее основу. Для зоонозов характерно, как правило, несколько механизмов передачи, причем главный из них выделить не всегда просто. То же наблюдается и у некоторых антропонозов, например у вирусных гепатитов. Если придерживаться классификации Л. В. Громашевского, то гепатиты А и Е следует рассматривать в разделе кишечных инфекций, гепатиты В, С, D и др. – в разделе кровяных инфекций. Локализация возбудителей зоонозов может быть множественной. У сапронозов вообще может не быть закономерного механизма передачи возбудителя.

В настоящее время для зоонозов предложены свои эколого-эпидемиологические классификации, в частности наиболее приемлемая для врачей-клиницистов (при сборе эпидемиологического анамнеза в первую очередь): 1) болезни домашних (сельскохозяйственные, пушные, содержащиеся дома) и синантропных (грызуны) животных; 2) болезни диких животных (природно-очаговые).

В классификации Л. В. Громашевского отсутствует также указание на наличие у некоторых возбудителей антропонозов и зоонозов наряду с горизонтальными механизмами передачи вертикального механизма (от

матери к плоду). Этот механизм создатель классификации трактовал как «трансмиссивный без специфического переносчика».

Таким образом, классификация Л. В. Громашевско-го уже не вмещает всех новых достижений эпидемиологии, учения о патогенезе инфекций и в целом инфектологии.

Чтобы унифицировать и систематизировать болезни человека, международное сообщество врачей разработало общую классификацию всех болезней.

Международная классификация болезней, основанная на Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра, принятой 43-й Всемирной ассамблеей здравоохранения (МКБ-10), сокращенный вариант которой подготовлен в отделе медицинской демографии и Международной классификации болезней НИИ социальной гигиены, экономики и управления здравоохранением им. Н. А. Семашко РАМН (дата введения: 01.01.99 г.). Адаптированный для инфекциониста вариант представлен в Приложении.

Классификация (МКБ-10) в России вступила в силу с 1999 г. Так как Россия является членом ООН и входит во все международные сообщества, целесообразнее в повседневной работе придерживаться принципа, принятого в Международной классифика-

ции болезнью человека. Поэтому существует лишь понятие «вирусный гепатит», а не «вирусные гепатиты», «сальмонеллез», а не «сальмонеллезы», точно так же, как «дизентерия», а не «дизентерии», «бруцеллез», а не «бруцеллезы».

Ю. В. Лобзин (2000; 2011) в обширном «Руководстве по инфекционным болезням» придерживается классификации по возбудителям. В подобных классификациях предусматривается выделение в отдельные группы:

- бактериозов;
- отравлений бактериальными токсинами;
- вирусных болезней;
- риккетсиозов;
- хламидиозов;
- микоплазмозов;
- протозойных болезней;
- микозов;
- гельминтозов.

Мы (Шувалова Е. П. [и др.], 2001) в учебнике для студентов в изложении материала придерживались МКБ-10.

# ВОПРОСЫ К ГЛАВЕ

1. Дайте определение понятию «инфекционные болезни».
2. Назовите 3 компонента инфекционного процесса.
3. Что вкладывается в понятия «нозологическая форма» и «синдром»?
4. Дать определение понятиям «патогенность», «вирулентность».
5. Постулаты Р. Коха.
6. Микрофлора или микробиота?
7. Классификации бактерий и вирусов.
8. Достоинства и недостатки классификации Л. В. Громашевского.

# Глава 2. СИНДРОМЫ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

## 2.1. Лихорадка

Лихорадка (лат. *febris*, греч. *pyrexia*) – эволюционно выработанная приспособительная реакция аппарата терморегуляции на высокомолекулярные раздражители (пирогены) инфекционной природы. Она характеризуется временной перестройкой регуляции теплообмена, направленной на поддержание более высокого уровня температуры внутренней среды организма.

В зависимости от происхождения различают лихорадку инфекционную и неинфекционную. Причинами инфекционной лихорадки являются микроорганизмы и их продукты, а при неинфекционных лихорадочных заболеваниях – пирогенные вещества, образующиеся при повреждении клеточно-тканевых структур самого организма.

Способность удерживать постоянную температуру тела живые организмы приобрели 150 – 200 млн лет назад, одновременно с возникновением птиц и развитием примитивных млекопитающих. Способность

к постоянству температуры тела дала теплокровным животным значительные преимущества, и прежде всего возможность сохранять высокий уровень двигательной активности не только днем, но и ночью.

Лихорадка является наиболее частым проявлением инфекционного процесса, она может возникнуть одновременно с другими признаками болезни, присоединиться к ним или появиться значительно раньше их. В последнем случае лихорадка в течение некоторого времени доминирует в картине болезни, а иногда может быть и единственным ее клиническим проявлением.

Повышение температуры тела при лихорадке вызвано изменением в деятельности нервных центров, регулирующих обмен и содержание тепла в организме. В основе лежит реакция гипоталамических центров терморегуляции в ответ на действие пирогенных веществ. Поступающие в организм экзогенные пирогены вызывают появление в крови вторичных (эндогенных) пирогенных веществ, отличающихся термостабильностью. Эндогенные пирогены образуются в организме гранулоцитами и макрофагами при их контакте с бактериальными пирогенами или продуктами асептического воспаления.

Лихорадка является неспецифической приспособительной реакцией. При повышенной температуре

тела репродукция многих вирусов резко сокращается (в 50 раз и более), проявляется и бактериостатический эффект, так как ферментативные процессы в микроорганизмах при повышенной температуре окружающей их среды замедляются. На фоне лихорадки усиливаются фагоцитоз, выработка антител и образование интерферона, повышается резистентность организма, в том числе функция защиты от микробов (бактерий).

В 1880-х гг. в бактериях были обнаружены токсины, вызывающие лихорадку. При кипячении взвеси бактерий часть этих веществ теряла пирогенные свойства, другая часть оказалась термостабильной, сохраняя активность и после кипячения. Термостабильные вещества расположены внутри бактериальной клетки, поэтому их называли эндотоксинами, а термолабильные, т. е. неустойчивые к действию тепла, – на поверхности клетки, почему они и получили название экзотоксинов. Эндотоксины могут выделяться не только при разрушении, но и при размножении бактерий.

Установлено, что термостабильность пирогенов определяется их химической природой, а не локализацией в микроорганизме. Термолабильные пирогены (экзотоксины) оказались белками: кипячение частично разрушает структуру белка и лишает его большей части биологических свойств.

Термостабильные токсины (эндотоксины) представляют собой по химической структуре липополисахариды. Поэтому термины «липополисахарид» (ЛПС) и традиционный «эндотоксин» употребляют как синонимы. Вместе с тем и экзотоксины, и эндотоксины являются для организма человека внешними, экзогенными пирогенами, т. е. не только экзотоксин, но и эндотоксин выступает в роли экзогенного пирогена. Попадая в тело человека, они вызывают лихорадку опосредованно, способствуя образованию в макроорганизме эндогенных пирогенов.

Эндотоксины, т. е. молекулы ЛПС, встроены в наружную мембрану всех грамотрицательных бактерий. Грамположительные бактерии ЛПС не содержат. В самой бактериальной клетке ЛПС выполняют ряд функций: защищают клетку от внешних неблагоприятных факторов (например, от действия антибиотиков), они нужны бактериям и для размножения.

Молекула ЛПС состоит из двух главных частей: липида и полисахарида. Полисахарид в свою очередь подразделяется на «сердцевинный» олигосахарид – короткую углеводную цепочку, находящуюся в самом внешнем слое мембраны, и О-специфическую цепь, выходящую из мембраны наружу, «подобно волосу на голове». О-специфическая цепь – компонент ЛПС с наиболее вариабельной структурой, она вызывает



образование в организме человека антител, способных специфично опознавать и обезвреживать ЛПС.

Чтобы вызвать лихорадку у здорового человека, достаточно ввести ему примерно 200 нг (т. е. одну пятимиллионную часть грамма) ЛПС, полученного из *E. coli*. Болезни вирусной и риккетсиозной этиологии также сопровождаются повышением температуры, но пирогенные субстанции из этих возбудителей до сих пор не выделены. Вирусы способны воздействовать на геном лейкоцитов (где закодирован синтез вторичных пирогенов) и индуцировать выработку вторичных пирогенов с развитием лихорадки.

Патогенез лихорадки достаточно изучен. Эндотоксин (ЛПС) непосредственно не действует на терморегуляцию и иммунные процессы. Попадая в кровь, он присоединяется к специфическому белку плазмы (ЛПС-связывающий белок), и этот комплекс взаимодействует с рецептором типа CD14 на мембране макрофагов. Макрофаги в ответ высвобождают в плазму множество вторичных (эндогенных) пирогенов – полипептидных молекул, которые входят в семейство так называемых цитокинов. Цитокины синтезируются не только в макрофагах, но и в эндотелиоцитах и лимфоидных клетках по всему организму. Однако в патогенезе лихорадки наиболее значимы цитокины, продуцируемые в основном лейкоцитами и получившие на-

звания интерлейкинов (поэтому было выбрано окончание «-лейкин») 1, 6 и 8 (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) и фактора некроза опухолей (ФНО). В патогенезе участвуют также выделяемые макрофагами простагландины (группа липидных физиологически активных веществ, образующихся в организме ферментативным путем из некоторых незаменимых жирных кислот: являются медиаторами с выраженным физиологическим эффектом), в частности простагландин E (ПГЕ), фактор активации тромбоцитов (ФАТ), тромбоксан, свободные кислородные радикалы, перекись водорода и оксид азота. Именно они в совокупности вызывают изменения в иммунной системе и в терморегуляции. Их совместное действие, в зависимости от концентрации в плазме крови, в одних случаях стимулирует защитные силы организма, в других – приводит к его разрушению и смерти.

Выработку лейкоцитарных пирогенов могут вызывать и неинфекционные пирогены, которые проникают в организм со стерильным материалом или образуются в организме вне инфекционного процесса. Лихорадка при аллергической реакции объясняется тем, что комплексы антиген – антитело, связываясь со специфическими рецепторами на клеточной мембране, активируют гены, ответственные за синтез эндогенных пирогенов.

В организме существует антипиретическая система. Полагают, ФНО одновременно с повышением температуры тела активирует и механизм, направленный на последующее ее снижение. Возможно, ФНО усиливает высвобождение в головном мозге двух антипиретических факторов – вазопрессина и  $\alpha$ -меланотропина. Эти два олигопептида, не выходя в кровь, воздействуют на центры терморегуляции, постепенно вызывая ограничение лихорадки.

Формирование лихорадки протекает в три стадии. В первой стадии (*stadium incrementi*) температура тела повышается, во второй (*stadium fastigii*) она держится некоторое время на повышенном уровне, в третьей (*stadium decrementi*) – снижается до исходного уровня. Подъем температуры в первой стадии лихорадки является результатом, главным образом, снижения теплоотдачи и в меньшей степени – увеличения теплопродукции. Теплоотдача ограничивается сужением периферических сосудов и уменьшением притока теплой крови к тканям оболочки, а также прекращением потоотделения и снижением испарения. Увеличение теплопродукции достигается за счет повышения мышечного тонуса и возникновения мышечной дрожи. Из-за уменьшения притока крови температура кожи снижается на несколько градусов. Термодатчики возбуждаются, возникает ощущение холода.

После того как температура поднялась на определенный уровень, она остается такой в течение часов, дней. Так как при этом увеличивается теплоотдача, то дальнейшего повышения температуры не происходит.

После прекращения действия пирогенов центр терморегуляции приходит в прежнее состояние, установочная точка гипоталамического термостата опускается до нормального уровня. Накопившееся в организме тепло выводится за счет расширения кожных сосудов, обильного потоотделения и частого дыхания. Бледность кожи сменяется ее гиперемией. Возникает ощущение жара, кожа становится горячей на ощупь. Снижение температуры может быть постепенным, литическим (несколько суток) или быстрым, критическим. В последнем случае может произойти резкое расширение сосудов, а если это сочетается с интоксикацией, то может возникнуть опасный для жизни коллапс.

Лихорадка как проявление какого-либо заболевания обуславливает определенные изменения функций органов и систем. Так, при лихорадке страдает центральная нервная система. Взрослые больные часто жалуются на головную боль, сонливость, разбитость, апатию. Заболевания, сопровождающиеся лихорадкой, могут протекать с явлениями как угнетения

высшей нервной деятельности, так и ее активации. У детей младшего возраста могут возникать судорожные приступы.

Вовлекается в процесс у лихорадящего больного и сердечно-сосудистая система. Повышение температуры на 1 °С сопровождается обычно учащением сердцебиений на 8 – 10 уд./мин, что обусловлено повышением тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы и прямым действием нагретой крови на синоатриальный узел сердца. Артериальное давление в начале лихорадки несколько повышено за счет спазма периферических сосудов и перераспределения части кровотока из оболочки тела в его ядро.

Не всегда при лихорадке бывает тахикардия, при некоторых заболеваниях (брюшной тиф, возвратный тиф и др.) на фоне высокой температуры отмечается брадикардия. Эти заболевания сопровождаются выраженной интоксикацией, и система кровообращения реагирует на действие экзо- и эндотоксинов в большей степени, чем на высокую температуру. Кроме того, отсутствие тахикардии может быть связано с развивающимся при этих заболеваниях отеком и дислокацией головного мозга, при которой ущемление ствола мозга в большом затылочном отверстии приводит к угнетению сердечно-сосудистого центра и вследствие этого – к брадикардии.

Изменяется при лихорадке и функция системы дыхания. В первой стадии лихорадки частота дыхания незначительно снижается. Во второй стадии дыхание учащается, иногда в два-три раза, но легочная вентиляция при этом практически не изменяется, так как одновременно снижается глубина дыхания. Отмечено, что повышение температуры головного мозга вызывает учащенное дыхание (тахипноэ). Вместе с тем потребление кислорода тканями мозга в диапазоне изменений температуры 38 – 42 °С нарастает незначительно.

У лихорадящего больного страдает и система пищеварения. Одна из характерных жалоб больных с лихорадочными заболеваниями – потеря аппетита. Снижается секреция слюны, язык сух и обложен. Снижается секреторная деятельность и всех других пищеварительных желез. Отмечаются двигательные расстройства желудка и кишечника. Преобладание возбуждения симпатического или парасимпатического отдела автономной нервной системы в разные стадии лихорадки приводит к изменению тонуса кишечника, возникают спастические или атонические запоры. Нередко масса тела у лихорадящих больных снижается.

Характерны для лихорадки изменения обмена веществ. При заболеваниях, сопровождающихся лихо-

радкой, часто увеличивается выделение с мочой азотистых продуктов обмена, в частности мочевины, что приводит к отрицательному азотистому балансу. Причинами ускоренного распада белков при ряде инфекционных заболеваний являются интоксикация, дегенеративные и воспалительные изменения в тканях, а также недостаточное поступление белка с пищей из-за пониженного аппетита и худшего усвоения пищи. ИЛ-1 и ФНО $\alpha$  также усиливают катаболизм и тормозят анаболизм.

Изменения в углеводном и жировом обмене при лихорадке происходят прежде всего за счет активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. В печени активируется гликогенолиз, в крови отмечается гипергликемия. При уменьшении углеводных резервов отмечается усиленное использование жиров для теплопродукции. При истощении в печени запасов гликогена окисление жира идет не до конечных продуктов, накапливаются кетоновые тела. Дыхательный коэффициент при лихорадке приближается к единице из-за усиленного окисления углеводов, а в дальнейшем, при окислении жиров, он снижается.

Лихорадка часто сопровождается изменением водно-электролитного обмена. В первой стадии усиление почечного кровотока сопровождается повышением диуреза. Во второй стадии в связи с повышенной

секрецией альдостерона ограничивается выведение из организма ионов натрия, диурез снижается, происходит задержка воды в ряде органов, мышцах и воспалительных очагах. Вместе с натрием задерживаются ионы хлора. В третью стадию лихорадки диурез повышается, увеличивается секреция воды потовыми железами, с мочой и потом выделяется значительное количество хлорида натрия. За счет ускоренного разрушения провитаминов и витаминов при выраженной и длительной лихорадке развивается гиповитаминоз.

Характер лихорадки, ее графический вид имеют исключительно важное диагностическое значение: при ее оценке учитывается начало, выраженность, длительность лихорадки, тип температурной кривой, сроки появления и характер органических поражений, влияние лекарственных препаратов на лихорадку.

Начало лихорадки бывает различным, иногда повышение температуры тела происходит очень быстро (острое начало), в течение нескольких часов. В некоторых случаях больной четко отмечает даже час начала заболевания (менингококковый менингит, орнитоз, лептоспироз и др.). При этом, как правило, наблюдается озноб – вплоть до потрясающего (например, при малярии). При других болезнях температура тела повышается постепенно в течение нескольких дней (брюшной тиф, паратифы и др.). Снижение



температуры тела до нормального уровня (а иногда и ниже) может происходить быстро, в течение нескольких часов (редко – до двух суток) – так называемое критическое падение температуры. Кризис характерен для малярии, крупозной пневмонии и некоторых других инфекционных заболеваний. Чаще же температура тела возвращается к нормальному уровню постепенно, понижаясь день ото дня (литическое снижение температуры, или лизис). Лизисом кончаются многие острые инфекционные заболевания и ряд воспалительных процессов. Длится литическое снижение температуры тела в течение 3 – 12 сут.

Клинически в зависимости от значения температуры тела выделяют субфебрилитет (до 38 °С) и лихорадку, которую подразделяют на умеренную (38 – 39 °С), высокую (39 – 41 °С) и гиперпиритическую (более 41 °С). Температура тела редко повышается более 42 °С. Как исключение описаны подъемы температуры до 44 – 45 °С при столбняке с последующим выздоровлением. Выраженность (высота) лихорадки имеет определенное диагностическое значение. Так, например, некоторые инфекционные болезни вообще протекают при нормальной температуре тела (холера, нередко вирусный гепатит, кожный лейшманиоз, лямблиоз, шистосомоз). Для других характерен субфебрилитет (токсоплазмоз, боту-

лизм, парагрипп, риновирусная инфекция, краснуха). Умеренная лихорадка присуща большинству инфекций (ангина, грипп, корь, рожа, сальмонеллез, шигеллез, эшерихиоз, тифы). С высокой температурой тела протекают геморрагические лихорадки, желтая лихорадка, менингококковая инфекция, сепсис, сап, легочные формы чумы, туляремии, сибирской язвы. При дифференциальной диагностике важно учитывать, что высокая лихорадка мало характерна для неинфекционных заболеваний. В то же время субфебрильная температура тела может наблюдаться при многих болезнях неинфекционной природы (тиреотоксикоз, распадающиеся новообразования).

Продолжительность лихорадки имеет не менее важное значение для дифференциальной диагностики, чем ее выраженность. При многих острых инфекционных болезнях лихорадка длится не более 5 сут (грипп и другие острые респираторные заболевания, ангина, дизентерия, дифтерия, коклюш, скарлатина, ветряная оспа, краснуха, сальмонеллез и др.). При неинфекционных заболеваниях (панкреатит, холецистит) также встречаются случаи лихорадки продолжительностью до 5 сут. У больных инфарктом миокарда иногда бывает повышение температуры тела указанной продолжительности (возможно, это подтверждает этиологическую роль *Chlamydia pneumoniae* в

развитии инфаркта). Более длительная лихорадка (6 – 10 сут) свойственна таким инфекциям, как острая пневмония, лептоспироз, псевдотуберкулез и кишечный иерсиниоз, инфекционный мононуклеоз, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом и др. Реже встречаются инфекционные болезни с длительностью лихорадки до 20 сут (сыпной и брюшной тифы, паратифы А и В, бруцеллез, орнитоз, малярия и др.). Сравнительно невелик круг заболеваний с лихорадкой, продолжающейся более 20 сут, такая продолжительность лихорадки характерна для сепсиса, ВИЧ-инфекции, токсоплазмоза. Зато такие неинфекционные болезни, как дерматомиозит, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, узелковый периартериит, бронхоэктатическая болезнь, саркоидоз, характеризуются продолжительной лихорадкой.

В клинической диагностике большое значение имеет конфигурация температурной кривой. Выделяют несколько типов лихорадки и температурных кривых (рис. 3 – 7).

1. Постоянная лихорадка (*febris continua*) – температура тела высокая, суточные колебания не превышают 1 °С. Наблюдается при брюшном тифе, паратифах, лихорадке Ку, сыпном тифе, псевдотуберкулезе.

2. Послабляющая лихорадка (*febris remittens*) – суточные колебания составляют 1 – 2 °С, при снижении

температура тела до нормы не доходит. Характерна для орнитоза, клещевого риккетсиоза, геморрагических лихорадок, вирусных энцефалитов.

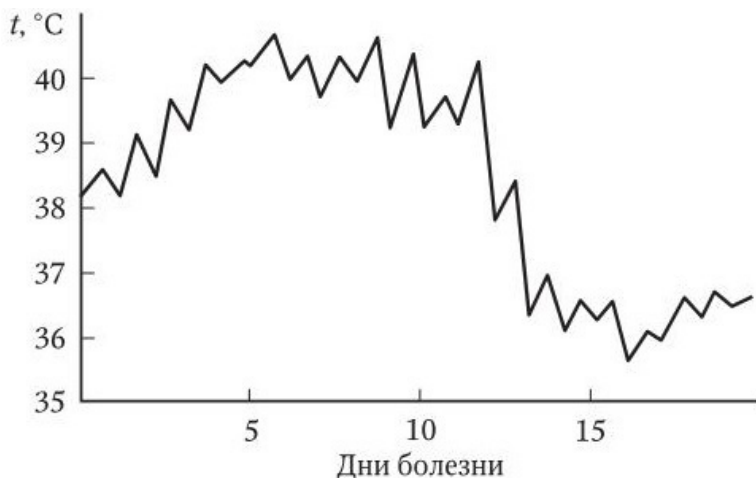


Рис. 3. Температурная кривая постоянного типа (*continua*)

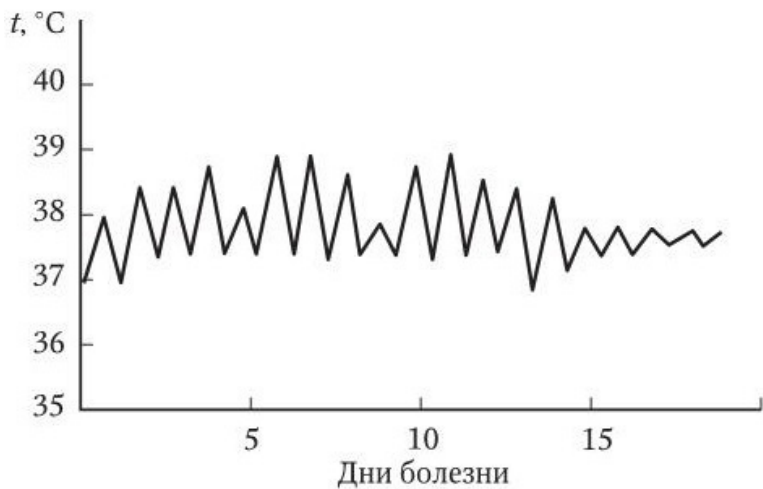


Рис. 4. Температурная кривая ремиттирующего типа

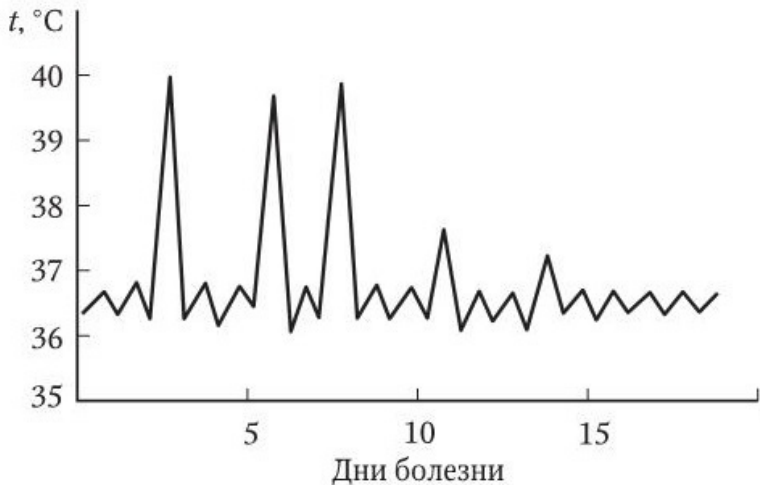
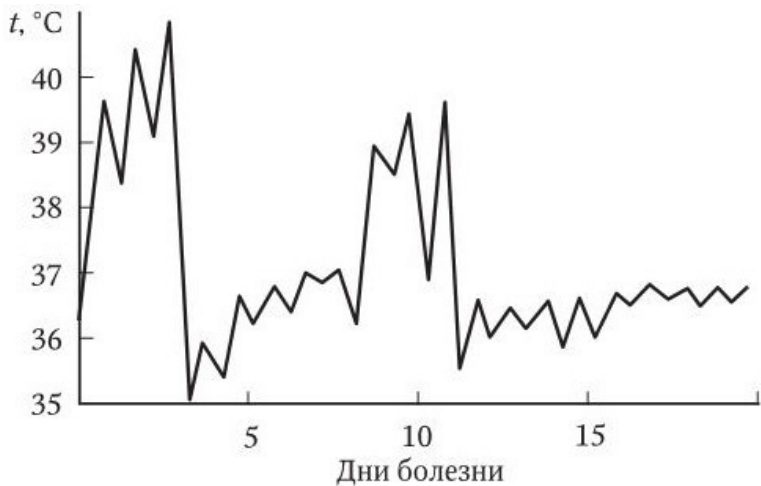


Рис. 5. Температурная кривая интермиттирующего типа



*Рис. 6.* Температурная кривая возвратного типа

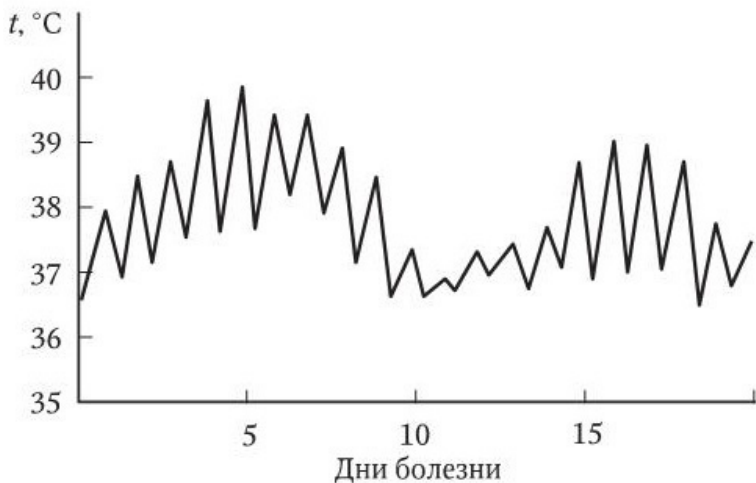


Рис. 7. Температурная кривая волнообразного типа

3. Перемежающаяся лихорадка (*febris intermittens*) – в пределах суток температура тела с высоких значений опускается до нормы и ниже, колебания – до 3 – 4 °C. Наблюдается при малярии и клещевом возвратном тифе.

4. Возвратная лихорадка (*febris recurrens*) – правильное чередование высоколихорадочных и безлихорадочных (апирексия) периодов длительностью до 2 – 7 сут. Характерна для вшивого возвратного тифа.

5. Волнообразная, или ундулирующая, лихорадка (*febris undulans*) – постепенное нарастание темпера-



туры тела до высоких значений и затем постепенное ее снижение до субфебрильной, а иногда и нормальной; через 2 – 3 нед. цикл повторяется. Наблюдается при бруцеллезе, висцеральном лейшманиозе, среди неинфекционных заболеваний – при лимфогранулематозе.

6. Истошающая (изнуряющая) лихорадка (*febris hectica*) – длительное повышение температуры тела с очень большими суточными подъемами (3 – 5 °С) и снижениями до субнормальной температуры (сепсис, генерализованные вирусные инфекции).

7. Неправильная (атипичная) лихорадка (*febris irregularis seu atipica*) – суточный ритм нарушен, имеются повышения температуры по утрам и спады к вечеру (*febris inversa*), либо два-три подъема и спуска, либо вообще незакономерные колебания температуры в течение суток. Этот тип лихорадки возможен при сепсисе.

На продолжительность лихорадки, характер температурной кривой существенное влияние оказывают лекарственные препараты. При некоторых болезнях температура тела нормализуется быстро, уже в течение 24 – 48 ч после назначения этиотропного препарата. Такое действие оказывают тетрациклины при сыпном тифе, делагил при малярии (за исключением лекарственно устойчивых форм тропической ма-

лярии) и пенициллин при стрептококковых болезнях (ангина, рожа, скарлатина). Отсутствие такой динамики в определенной мере позволяет исключить эти болезни. С другой стороны, для вирусных болезней характерна неэффективность антибиотикотерапии.

Лихорадка, как правило, сочетается с другими симптомокомплексами, определяющими клинику болезни, теми или иными проявлениями органопатологии. При некоторых болезнях интервал между началом лихорадки и появлением органических поражений составляет менее суток, например при менингококковой инфекции, скарлатине, краснухе. При других заболеваниях этот период длится 1 – 3 сут, это отмечается при ветряной оспе, кори. При ряде инфекций он превышает 3 сут: при брюшном тифе, вирусном гепатите. Наиболее частыми органическими поражениями являются сыпь на коже – экзантема (корь, краснуха, скарлатина), слизистых оболочках ротоглотки – энантема, диарея (шигеллез, сальмонеллез), тонзиллит (ангина, аденовирусная инфекция, дифтерия, мононуклеоз), воспаление слизистых оболочек верхних дыхательных путей (грипп, ОРВИ), лимфаденопатия (токсоплазмоз, ВИЧ-инфекция, аденовирусная инфекция), увеличение печени и селезенки (вирусный гепатит, брюшной тиф, сепсис), изменения в ЦНС (менингиты и энцефалиты, ВИЧ-инфекция), сыпь и яз-

венные поражения гениталий (сифилис, хламидиоз, герпес), а также некоторые другие.

Хотя лихорадка и рассматривается как характернейший симптом инфекционных заболеваний, она присуща широкому кругу неинфекционных болезней. Среди них следует помнить о заболеваниях неврологических (абсцессы головного мозга, церебральные тромбоз и кровоизлияние); хирургических (абсцессы внутренних органов и клетчатки, аппендицит, перитонит); терапевтических (эндомиоперикардиты, бронхиты и пневмония, холецистохолангиты и пиелоститы, коллагенозы, заболевания крови); ЛОР- и стоматологических (синуситы, отиты, стоматиты, паратонзиллярный и ретрофарингеальный абсцессы).

Так как лихорадка является приспособительной реакцией при инфекционных заболеваниях, часто встает вопрос о целесообразности назначения жаропонижающих средств больным с инфекционными заболеваниями, сопровождающимися лихорадкой. Многолетний опыт мировой медицины показал, что лишь при особой высоте температуры тела и при наличии неблагоприятного преморбидного фона (в первую очередь патологии сердечно-сосудистой системы) она может нести дополнительную опасность здоровью и жизни больного.

Искусственное снижение температуры тела при ин-

фекционных болезнях жаропонижающими средствами редко приносит пользу, плохо переносится большинством больных, не смягчает и не устраняет патологические реакции в организме лихорадящего больного. Еще С. П. Боткин считал подавление лихорадки при брюшном тифе крайне необоснованным и опасным вмешательством, ухудшающим самочувствие больных и увеличивающим число рецидивов заболевания.

При большинстве инфекционных заболеваний температура тела прямо коррелирует с уровнем bacteriemia (viraemia), и потому терапия должна быть направлена не на симптом – лихорадку, а на его причину – bacteriemia (viraemia).

Клинический опыт показывает, что своевременное назначение адекватной (этиопатогенетической) терапии, даже без использования жаропонижающих препаратов, за несколько часов или несколько суток приводит к нормализации температуры тела.

Купирование лихорадки целесообразно при так называемой гиперэргической лихорадке, когда повышение температуры переходит полезный уровень и ведет к нарушению функций сердечно-сосудистой, центральной нервной и других физиологических систем. В основе жаропонижающего эффекта лежит способность антипиретиков ингибировать простагландин-

синтетазу мозга, активность которой при лихорадке всегда резко повышена.

Таким образом, лихорадка, ее характеристика имеет важное значение в диагностике инфекционных болезней. Когда речь идет о лихорадящем больном, особо важно установить характер начала лихорадки – постепенное (больной не может указать день начала заболевания); острое (больной называет день появления лихорадки); внезапное (больной указывает время повышения температуры тела с точностью до часа). Диагностически важным является наличие или отсутствие озноба и потов, а также оценка колебаний температуры в течение суток.

*Субфебрилитет.* Субфебрилитетом принято называть повышение температуры тела не выше  $37,9\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Специального обсуждения заслуживает так называемая привычная, или конституциональная, лихорадка. Она отмечается у молодых людей (чаще у молодых женщин) с лабильной вегетативной нервной системой и астенической конституцией в ситуациях с высокой физической или эмоциональной нагрузкой. Однако установить такой диагноз можно только после детального и упорного обследования, исключающего другие причины длительного повышения температуры тела.

Несмотря на условность, сохраняет свое значение

разделение причин субфебрилитетов на инфекционные и неинфекционные. К неинфекционным причинам относятся опухоли всех локализаций, системные заболевания крови и болезни соединительной ткани (коллагенозы).

Инфекционные причины многочисленны и разнообразны, они же являются самыми частыми. Со всех точек зрения лихорадящий больной должен рассматриваться прежде всего как больной инфекционный.

В современных условиях при наличии ярко выраженных, очевидных признаков поражения той или иной системы, того или иного органа трудности диагностики заболеваний сравнительно легко и быстро преодолимы, особенно при использовании современных методов дополнительной диагностики, таких как компьютерная томография, ядерно-магнитный резонанс, УЗИ, эндоскопии, в том числе лапароскопия. При субфебрилитетах симптоматика со стороны внутренних органов может быть скудной, неявной или долгое время отсутствовать. Это требует особой сосредоточенности, внимания врача и тщательности в анамнестическом и клиническом обследовании больного.

Начиная диагностическую работу по установлению инфекционных причин субфебрилитетов, следует прежде всего провести обследование, направ-

ленное на выявление инфекционных нозологических форм, параллельно – на выявление легочного и внелегочного туберкулеза, а затем на поиски очаговой инфекции с генерализацией и без нее.

При обследовании больного с субфебрилитетом особой настороженности в наши дни требует ВИЧ-инфекция, пандемия которой продолжает нарастать. Отсюда понятна неизмеримо возросшая ответственность врачей, и особенно врачей амбулаторной службы, за своевременное выявление ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом. Следует помнить, что антитела к ВИЧ у большинства заразившихся появляются в крови не раньше трех месяцев после инфицирования.

Таким образом, вполне возможна ситуация, когда при обследовании больного с развернутой картиной острой ВИЧ-инфекции диагноз останется лабораторно неподтвержденным. Положение осложняется тем, что через 1 – 12 нед. острая ВИЧ-инфекция переходит в бессимптомную фазу, больные считают себя здоровыми, ведут обычный образ жизни, и именно в это время появляются антитела к возбудителю. Тактически правильным будет трехкратно обследовать на ВИЧ-инфекцию всех пациентов, обратившихся к врачу с жалобами на длительный субфебрилитет, протекающий с признаками тонзиллита, фарингита и тем

более с полимикрoлимфадeнитом и гепатоспленомегалией, преходящими экзантемами любого характера (папулезные, эритематозные, уртикарные, петехиальные и пр.), – в момент обращения за помощью, затем через 2 – 3 мес. и еще через 6 мес. Особенно важно активно пригласить больного для повторного обследования, если он относится к следующим группам риска по ВИЧ-инфекции: 1) потребители внутривенных наркотиков, гомосексуалисты, больные гемофилией, проститутки; 2) лица, пребывавшие в странах с высоким уровнем заболеваемости ВИЧ-инфекцией; 3) лица, неоднократно получавшие гемотрансфузии.

Иногда ВИЧ-инфицированный больной обращается к врачам впервые через несколько лет после заражения, в стадии вторичных суперинфекций. Все они могут сопровождаться лихорадкой различной степени выраженности, в том числе субфебрилитетом. Круг таких инфекций очень широк – в него входят вирусные (группа герпесвирусов), бактериальные инфекции (туберкулез, атипический микобактериоз, сальмонеллезный сепсис и др.), микозы (пневмоцистоз, кандидоз), протозоозы (криптококкоз, криптоспоридиоз, пневмоцистоз, токсоплазмоз головного мозга, гистоплазмоз, изоспороз). У больных появляются повторные упорные, рецидивирующие, плохо поддающиеся или не поддающиеся терапии отиты, синуситы, фа-



рингиты, ларинготрахеобронхиты, пневмонии и т. д., возникает рецидивирующий и тяжелый опоясывающий лишай или атаки простого герпеса, у многих – упорная диарея, обычно тонкокишечного типа, и, наконец, прогрессирующая потеря массы тела. В этой стадии возможны лимфома, саркома Капоши. В обследовании на ВИЧ-инфекцию нуждаются больные с длительным субфебрилитетом, немотивированной потерей массы тела на 10 % и более, необъяснимыми поносами в течение 1 мес. и больше, затяжными бронхитами, пневмониями, плохо отвечающими на обычную терапию инфекциями верхних дыхательных путей и т. п.

Одной из причин длительного субфебрилитета являются гельминтозы: аскаридоз, трихоцефалез, дифиллоботриоз. В последние годы, особенно в условиях больших городов, актуальной становится висцеральная форма синдрома *larva migrans* – заболевания, обусловленного мигрирующими личинками гельминтов плотоядных животных (в городах – кошек и собак преимущественно). Клинические проявления инвазии во многом зависят от ее массивности. Они колеблются от очень тяжелых, угрожающих жизни больного (особенно ребенка), до относительно легких, сглаженных. Заболевание может продолжаться 5 – 8 мес., иногда 1 – 2 года, его клиника полиморф-

на. В ней доминируют лихорадка, в том числе субфебрильная, синдром интоксикации (снижение работоспособности, головные боли, раздражительность, нарушение сна и аппетита) и аллергический синдром (сухой «спастический» кашель, вплоть до астматических приступов; различные экзантемы; отечность всех или многих слизистых оболочек с явлениями ринита, синуситов, фаринголаринготрахеобронхита, эзофагита, гастроэнтерита и т. п.; упорная эозинофилия). При рентгенографии в легких можно обнаружить «летучие» эозинофильные инфильтраты Леффлера, при УЗИ – аналогичные инфильтраты в печени, почках.

Суть этой патологии – образование эозинофильных гранул в тканях и ответ на миграцию в них личинок гельминтов животных, тех гельминтов, для которых человек не является окончательным хозяином (это значит, что в организме человека такие личинки не развиваются до половозрелых стадий). В свою очередь, это означает, что поиски яиц этих глистов в экскрементах человека бессмысленны, их там нет и не должно быть. Подтверждение диагноза можно получить только сероиммунологическими методами (ИФА). Такого рода обследование показано лихорадящим больным с развернутым в той или иной степени аллергическим синдромом (в том числе и в первую очередь с симптомами поражения бронхоле-

точной системы).

Опыт показывает, что, несмотря на широкую информацию о резком ухудшении ситуации по туберкулезу, увеличение заболеваемости и смертности от этой инфекции, врачи амбулаторной службы (да и врачи общетерапевтических стационаров) не проявляют должной настойчивости в диагностике туберкулеза у лихорадящих больных. В лучшем случае больному проводят рентгенологическое обследование легких. Между тем диагностический арсенал фтизиатров в последние годы обогатился новыми методами, позволяющими провести точное и полное и, главное, раннее распознавание туберкулеза бронхов, внелегочного туберкулеза (мезентериальных и других лимфатических узлов, половых органов, почек, печени, кишечника, серозных оболочек и т. д.). Особый вред наносит укоренившееся в сознании некоторых врачей убеждение, что органный туберкулез без «вспышки» туберкулеза легких невозможен. Оно совершенно не соответствует действительности. Кроме того, легочный компонент первичного туберкулезного комплекса на первых порах может не выявляться на обычных рентгенограммах (в силу его небольшого размера и малой плотности). По нашему мнению, о возможности туберкулеза мезентериальных узлов и серозных оболочек надо думать во всех случаях

длительного субфебрилитета, который именно при этих локализациях туберкулезного процесса отличается особым упорством и «немотой». Единственный способ избежать тяжелых последствий несвоевременной диагностики этих и других локализаций патологического процесса – сохранять максимальную настороженность относительно туберкулеза и возможно раньше привлекать к обследованию больного фтизиатров, в том числе специалистов по внеорганному туберкулезу.

По-видимому, наибольшее число больных с длительным субфебрилитетом относится к группе больных с очаговой инфекцией, которая у некоторых из них приводит к развитию сепсиса.

Поиски очага инфекции требуют и осмотра ЛОР-специалиста, так как довольно часто очаг локализован в миндалинах, придаточных пазухах носа, включая основную и решетчатую.

Для исключения поддиафрагмального, подпеченочного, паранефрального абсцесса проводится соответствующее обследование.

Довольно частая причина длительных субфебрилитетов – патология придатков матки и вообще женских половых органов. Диагностике помогают инструментальные методы обследования – УЗИ, лапароскопия.

Инфекции внутри- и внепеченочных желчевыводящих путей, мочевыводящих путей также довольно распространены, обуславливая субфебрилитет. В большинстве случаев с обследования этих систем начинают свой диагностический путь врачи и их пациенты.

Инфекционные причины составляют 70 – 75 % всех субфебрилитетов.

*Лихорадки неясного происхождения.* Нередко приходится встречаться с лихорадящими больными, причина лихорадки у которых остается неясной даже после обследования в стационаре с использованием общеклинических методов. Для обозначения этих состояний используется термин «лихорадки неясного происхождения». О ней можно говорить при наличии трех основных признаков:

- длительность лихорадочного периода более 3 нед. или периодические подъемы температуры в течение этого срока;
- наличие у больного температуры тела 38,3 °C и выше;
- неясность диагноза даже после недельного обследования в стационаре с использованием общеклинических исследований.

Клинические наблюдения показывают, что под диагнозом «лихорадка неясного происхождения» в 75 –

85 % случаев скрывается замаскированная «большая тройка» заболеваний: в 35 – 40 % случаев выявляют инфекцию, в 25 – 30 % – злокачественные опухоли и в 15 % – диффузные заболевания соединительной ткани (Лобзин Ю. В., 1999).

Если причиной лихорадки неясного происхождения является инфекционное заболевание, то чаще диагностируют тифопаратифозные заболевания, орнитоз, генерализованный хламидиоз, ВИЧ-инфекцию, в некоторых регионах бруцеллез, а также такие хронические инфекции, как хронический токсоплазмоз, хронический гепатит, глистные и протозойные инвазии. Причиной этой лихорадки нередко является туберкулез, в том числе его абдоминальные формы. Важной также является диагностика различных форм очаговой инфекции, таких как одонтогенная, отогенная, синусогенная, тонзиллогенная, гинекологическая, урологическая инфекции, холецистит, инфекционный эндокардит.

В структуре неинфекционных заболеваний у больных с лихорадкой неясного происхождения нередко выявляют онкологические заболевания, в первую очередь опухоли почек, печени, желудка, кишки, легких, предстательной железы, а также лимфопролиферативные заболевания, в частности лимфогранулематоз. При исключении перечисленных болезней

необходимо обследовать больного на наличие иммунокомплексных заболеваний, в частности системной красной волчанки, узелкового периартериита, синдрома Вегенера, системных васкулитов. Примерно у 5 – 7 % больных с лихорадкой неясного происхождения на самом деле имеет место лекарственная лихорадка, развивающаяся чаще на антибактериальные и некоторые сердечно-сосудистые препараты.

Значительные диагностические трудности возникают, когда повышение температуры тела обусловлено нарушением мозговых механизмов терморегуляции.

## 2.2. Экзантемы

Высыпания на коже (*exanthema*) и слизистых оболочках (*enanthema*) являются одним из наиболее ярких и значимых в диагностическом и дифференциально-диагностическом отношении симптомов. Экзантемы встречаются при многих инфекционных болезнях, которые даже получили название экзантематозных (корь, краснуха, брюшной и сыпной тиф, ветряная и натуральная оспа, скарлатина, псевдотуберкулез, герпетические инфекции). При них сыпь – обязательный компонент клинической картины заболевания, вокруг нее как бы разворачивается диагностический процесс, на нее опирается и дифференциаль-

ный диагноз.

Различаются первичные и вторичные элементы высыпаний. Первичные элементы классифицируются как розеола, пятно, папула, узелок, волдырь, пузырек, пузырь, геморрагия. К вторичным морфологическим элементам относятся пигментация и депигментация, чешуйка, корка, эрозия, трещина, ссадина, язва, рубец, рубцовая атрофия, лихенификация, вегетация.

Принято различать «первичные» экзантемы при кори, скарлатине, краснухе, инфекционной эритеме и детской розеоле (внезапная экзантема).

Существует также группа инфекций, при которых сыпь встречается, но она непостоянна и эфемерна. Такого рода экзантемы возможны при многих вирусных инфекциях (энтеро- и аденовирусные инфекции, цитомегалия, вирусные гепатиты, особенно типа А, в период вирусемии). В этих случаях диагностическая ценность экзантем невелика.

Экзантема почти всегда сосуществует с энантемой, причем энантема предшествует экзантеме, что вполне понятно, так как они патогенетически знаменуют собой одни и те же процессы. Для диагностики важно, что энантему у подавляющего большинства больных можно обнаружить за несколько часов, а нередко и за сутки до появления сыпи на коже. Это еще раз подчеркивает чрезвычайную важность осмотра види-



рых слизистых оболочек у всех больных с подозрением на инфекционное заболевание. Например, обнаружение пятен, розеол, петехий на слизистых оболочках мягкого и твердого неба, щеках, конъюнктивах у больных с банальным на первый взгляд ОРЗ заставит врача углубиться в эпидемиологический анамнез и заподозрить или даже установить клинический анализ кори, краснухи, сыпного тифа (болезни Брилла), лептоспироза и др. Здесь уместно вспомнить и о симптоме Бельского – Филатова – Коплика, который является единственным в клинической медицине по-настоящему патогномоничным симптомом. Его обнаружение позволяет клинически установить окончательный диагноз кори, причем за 1 – 2 дня или хотя бы за несколько часов до появления сыпи, т. е. в максимально заразительный период. Строго говоря, пятна Бельского – Филатова – Коплика сыпью назвать нельзя. Они представляют собой очаги слущенного эпителия и выглядят как белые выступающие точки («манная крупа»), окруженные нередко красным ободком, на гиперемизированной слизистой оболочке щек напротив малых коренных зубов. Иногда их очень много, и они распространяются на слизистые оболочки десен, губ и даже на конъюнктивы. Важно подчеркнуть, что одновременно с пятнами Бельского – Филатова – Коплика на фоне неяркой гиперемии мягкого и твердого

неба видна мелкопятнистая коревая энантема.

При выявлении сыпи определяют: 1) срок ее появления (день болезни); 2) интенсивность сыпи (количество элементов); 3) ее излюбленную локализацию; 4) порядок высыпания (одномоментное появление, этапное, «подсыпание» элементов); 5) характер высыпных элементов; 6) их дальнейшие метаморфозы и сроки исчезновения; 7) фон кожи, на котором выявлена сыпь.

Каждая из этих характеристик важна в диагностике, и особенно в дифференциальной диагностике, и получить их несложно. Важно решить, представляют собой изменения кожи первичное повреждение или же клинические признаки претерпели изменения под действием вторичных факторов (инфекция, травма или лечение). Затруднения возможны при оценке характера элементов сыпи.

*Пятно (macula)* – самый частый элемент сыпи при инфекционных заболеваниях. Пятно имеет размер от 5 до 20 мм, не выступает над уровнем кожи. Форма чаще всего неправильная. Пятно исчезает при надавливании на кожу и снова появляется после прекращения давления. Множественные пятна размером от 5 до 10 мм описываются как мелкопятнистая сыпь (например, при краснухе). Пятна размером 10 – 20 мм образуют крупнопятнистую сыпь (например, при кори,

аллергии). Овальное или круглое пятно диаметром 0,2 – 0,5 см обычно розового цвета носит название розеолы. Розеола (*roseola*) – пятнышко бледно-розового, красного цвета размером от 1 до 5 мм. Форма округлая или неправильная, края четкие или размытые, над уровнем кожи не выступает, исчезает при надавливании и растяжении кожи.

Розеолезная сыпь возникает при брюшном и сыпном тифах, паратифах, сифилисе, краснухе. По М. П. Кончаловскому, «одна звезда еще не звездное небо, но одна розеола заставляет думать о брюшном тифе».

Пятна большого размера – от двух до нескольких десятков сантиметров – принято называть эритемой; она характерна для рожи, эризипелоида, реже ее можно обнаружить при кори, клещевых риккетсиозах, когда крупные пятна сливаются между собой.

Множественные розеолы размером 1 – 2 мм обычно описываются как мелкоточечная сыпь (при скарлатине), в процессе разрешения они покрываются чешуйками или исчезают бесследно. Сыпь при скарлатине некоторые авторы описывают как мелкоточечную, хотя правильнее ее называть мелкопятнистой или просто точечной, но она на розовом фоне. Такого же характера «скарлатиноподобная» сыпь с большим постоянством встречается при псевдотуберкуле-

зе, кишечном иерсиниозе, стафилококковой инфекции (так называемая стафилококковая инфекция со скарлатиноподобным синдромом у детей).

*Узелок (papula)* – один из самых частых, наряду с пятном, элементов сыпи при инфекционных заболеваниях. Папула возвышается над уровнем кожи, нередко определяется на ощупь. Имеет плоскую или куполообразную поверхность, размер – от 1 до 20 мм. Форма и окраска такие же, как у розеол и пятен. Папулы часто оставляют после себя пигментацию и шелушение кожи. В зависимости от формы и величины папулы бывают милиарные, величиной с просяное зерно, чаще конической формы и с расположением вокруг волосяного фолликула; в центре такого элемента заметна роговая пробка или волос. Лентикулярные папулы размером с чечевицу или горошину могут быть выпуклыми, овальными, круглыми, плоскими, многогранными. Монетовидные папулы возникают в результате слияния между собой при периферическом росте крупных папул плоской формы. Слившиеся между собой папулы образуют бляшки. При слиянии последних возникают площадки, располагающиеся на больших участках кожного покрова, величиной с ладонь и больше.

Папулезная сыпь свойственна вторичному сифилису, она является ведущим проявлением борода-

вок, папиллом, контагиозного моллюска, псориаза и многих других кожных болезней. Пятнисто-папулезная сыпь характерна для кори (см. цветную вклейку, рис. 8, 9). В этом случае сыпь расценивается как розеолезно-папулезная или пятнисто-папулезная.

*Бугорок (tuberculum)* – ограниченное, плотное, выступающее над поверхностью кожи бесполостное образование диаметром от 1 – 2 до 5 – 10 мм. Бугорки образуются в результате скопления в дерме специфического воспалительного инфильтрата. Клинически бугорок сходен с папулой, однако отличается от нее тем, что при ощупывании бугорка всегда отчетливо определяется плотноватый инфильтрат в коже. Кроме того, бугорки, в отличие от папул, при обратном развитии подвергаются некрозу, часто образуют язвы и оставляют после себя рубец или рубцовую атрофию кожи. Бугорки типичны для кожного лейшманиоза, лепры и туберкулезных поражений кожи, третичного и позднего врожденного сифилиса.

*Узел (nodus)* – бесполостное, ограниченное, глубоко уходящее вглубь кожи уплотнение, часто выстоящее над уровнем кожи, размер варьирует от лесного ореха до куриного яйца и более. Узелки образуются в результате скопления клеточного инфильтрата в подкожной клетчатке и собственно на дерме. Узлы воспалительного характера имеют мягкую или тестова-

тую консистенцию, нечеткие границы, кожа над ними красного цвета, они склонны к быстрому разрешению. Причина узелков – специфическое воспаление (колликвативный туберкулез, сифилитическая гумма), поэтому они имеют плотную консистенцию, резко отграничены от окружающих тканей, склонны к распаду и изъязвлению с последующим рубцеванием.

*Эритема (erythema)* – обширные участки гиперемизированной кожи красного, пурпурно-красного или пурпурного цвета. Эритема возникает в результате слияния крупных пятен, образованных расширением сосудов не только сосочкового слоя кожи, но и подсосочкового сосудистого сплетения. Пятна размером более 20 мм, имеющие тенденцию к слиянию, следует рассматривать как эритему. Эритема наиболее типична для иксодового клещевого боррелиоза (см. цветную вклейку, рис. 10), рожистого воспаления, термических, ультрафиолетовых ожогов. *Волдырь (urtica)* – островоспалительный, несколько возвышающийся над уровнем кожи бесполостной элемент от белого до бледно-розового или светло-красного цвета, величиной от 2 – 3 до 10 – 15 см и более, имеет круглую или овальную форму, часто сопровождается зудом. Волдырь обычно быстро формируется и быстро исчезает, не оставляя после себя никакого следа. Возникает в результате ограниченного островоспалительного оте-

ка сосочкового слоя кожи и одновременного расширения капилляров. Уртикарная сыпь характерна для аллергических реакций разного происхождения (лекарственная, пищевая, холодовая аллергия), в том числе и инфекционной природы.

*Узловая эритема* – первичным элементом является узел (нодус) – ограниченное плотное неполостное образование от 1 до 5 см и более в диаметре, округлой формы, которое располагается в глубоких отделах дермы и подкожной жировой клетчатки.

При одних инфекциях эти образования не имеют четких границ (нодозная эритема при псевдотуберкулезе, иерсиниозе, туберкулезе), при других резко очерчены (сифилитические гуммы).

*Геморрагия (haemorrhagia)* – кровоизлияние в кожу в результате деструкции сосудов кожи. Геморрагия имеет вид точек или пятен различной величины и формы, не исчезает при растягивании кожи. Цвет вначале красный, пурпурный или фиолетовый, затем, по мере рассасывания кровоизлияния, становится желто-зеленым и, наконец, желтым (образование гемосидерина при распаде эритроцитов).

Точечные кровоизлияния называют петехиями (*petechia*), множественные геморрагии округлой формы размером от 2 до 5 мм – пурпурой (*purpura haemorrhagiae*), а кровоизлияния неправильной фор-

мы размером более 5 мм – экхимозами (*ecchymoses*). Кровоизлияния могут наслаиваться на другие элементы сыпи. В таких случаях говорят о петехиальном превращении розеол, пятен, папул. Как правило, это наблюдается при тяжелом течении заболевания.

Геморрагические высыпания выявляются при сыпном тифе (часто в сочетании с розеолами – розеозно-петехиальная сыпь), других риккетсиозах, геморрагических лихорадках, сепсисе. Геморрагические элементы неправильной формы на плотной основе (звездчатая сыпь) характерны для менингококцемии, пневмококкового сепсиса. Экхимозы диаметром более 10 мм в последующем подвергаются некролизации.

Геморрагическая сыпь встречается также при лептоспирозе, многих геморрагических лихорадках и сепсисе. Петехиальная сыпь на коже (отдельные первичные петехии и вторичные петехии в центре розеол) очень характерна для сыпного тифа и болезни Брилла. Одновременно при этих заболеваниях выявляется геморрагическая энантема на переходной складке конъюнктивы – симптом Киари – Авцына и мелкие петехии на мягком небе – энантема Розенберга. Появление петехий на коже при гриппе – очень серьезный прогностический признак, он свидетельствует о тяжелом течении инфекции и требует безотлагатель-



ной госпитализации больного для наблюдения и проведения лечения в режиме интенсивной терапии. Петехиальная сыпь характерна для ряда инфекционных заболеваний у детей (табл. 6).

Таблица 6

## Основные причины петехиальной сыпи и лихорадки у детей

Бактериальные инфекции	Другие инфекции	Неинфекционные причины
Менингококцемия Сепсис, вызванный <i>Haemophilias</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> Фарингит, вызванный стрептококком группы А Генерализованная гонококковая инфекция	Вирусные инфекции: – энтеровирусные (Коксаки А, ЕСНО-вирус и др.), – вирус Эпштейна – Барр, – цитомегаловирусная инфекция, – атипичная корь Риккетсиозы: – пятнистая лихорадка Скалистых гор Паразитарные инфекции: – малярия	Геморрагический васкулит Тромбоцитопения (при остром лейкозе)

*Пузырек (vesicula)* – полостной элемент размером от 1 до 5 мм, представляет собой отслойку эпидермиса (см. цветную вклейку, рис. 11, 12). Обычно пузырьки заполнены прозрачным, мутным или кровянистым содержимым, могут ссыхаться и давать прозрачную или бурого цвета корочку.

Так, у больных ветряной оспой сначала появляются папулы, которые быстро заполняются желтоватой

или соломенного цвета жидкостью – формируются маленькие пузырьки, которые позже вскрываются.

Везикулы имеют форму полусферы и возвышаются над уровнем кожи. Последнее важно, так как при дисгидрозе, например, пузырьки залегают глубоко и могут не возвышаться над уровнем кожи, они как бы просвечивают, находясь с ней на одном уровне. Если покров пузырька вскрывается, то образуется эрозия – ограниченная размерами пузырька мокнущая поверхность розового или красного цвета. Пузырьки не оставляют после себя рубцов на коже. В случае скопления в пузырьке большого количества лейкоцитов пузырек превращается в пустулу (*pustula*). Пустулы бывают однокамерные (ветряная оспа) и многокамерные (натуральная оспа).

Пузырек относится к первичным морфологическим элементам сыпи, но при таких инфекциях, как ветряная оспа, натуральная оспа и оспа зоонозная, простой герпес, опоясывающий герпес, пузырьки никогда не бывают единственным видом высыпных элементов, они следуют за пятном, узелком, а иногда сосуществуют с ними (истинный полиморфизм сыпи). Везикулы на слизистых оболочках рта, половых органов во влажной среде быстро мацерируют, вскрываются и превращаются в афты.

Везикуло-пустулезная сыпь характерна для импе-

тиго – контагиозной поверхностной инфекции кожи (ее язвенная форма – эктима). Чаще наблюдается на открытых участках тела – руках, ногах, лице (см. цветную вклейку, рис. 13).

Обычно развивается после травмы с нарушением целостности кожных покровов или на фоне педикулеза, чесотки, грибковых заболеваний, других дерматитов, укусов насекомых, но встречается и на неповрежденной коже, особенно на ногах у детей. Без лечения у взрослых осложняется целлюлитом, лимфангиитом, фурункулезом, а у детей при стрептококковой инфекции – острым гломерулонефритом. Импетиго чаще вызывает *S. pyogenes*; реже встречается *S. aureus*.

*Пузыри (bulla)* – полостные образования, содержащие жидкость, имеют размеры от 0,5 до 7 см и более в диаметре, расположены в верхних слоях эпидермиса и под эпидермисом. При инфекционных болезнях встречаются достаточно редко: при буллезных формах ветряной оспы, рожи. Чаще встречаются при ожогах, в результате токсического действия некоторых растений, а также при буллезной токсикодермии (сульфаниламидной, йодной, бромной, барбитуратной, на антибиотики и др.), синдроме Лайелла (см. цветную вклейку, рис. 14), различных пузырьчатках и других кожных болезнях.

Содержимое пузырьки может быть серозным, кровянистым, гнойным. Они могут спадаться, образуя корочку, вскрываться, образуя эрозивную поверхность, переходящую в нестойкую пигментацию. Пузырь возникает чаще на фоне эритематозного пятна, реже – на фоне неизменной кожи (пемфигоид новорожденных).

*Угревая сыпь (acne)* – воспалительное заболевание сальных желез и волосяных фолликулов с образованием папул, пустул, воспаленных узлов, поверхностных гнойных кист (см. цветную вклейку, рис. 15), а в особо тяжелых случаях – флегмонозных поражений.

Для поверхностных угрей характерны так называемые комедоны – открытые (с черными пробками) и закрытые (с гнойными головками) воспаленные папулы, поверхностные кисты и пустулы. При глубоких угрях образуются глубокосидящие воспалительные узлы и кисты, заполненные гноем, которые нередко сливаются, превращаясь в абсцессы. Локализуются угри чаще на лице, но также поражается шея, грудь, верхняя часть спины и плечи.

*Чешуйка (squama)* – скопление отторгающихся клеток рогового слоя, иногда подлежащих к нему слоев эпидермиса. Чешуйки бывают на первичных морфологических элементах – папулах (псориаз, сифилис), бугорках, после разрешения пузырьков (экзема) и т. д.

В зависимости от формы и величины чешуек различаются мукообразное (чешуйки отрубевидные), когда поверхность кожи выглядит как бы посыпанной мукой (ксеродермия), и пластинчатое шелушение – роговые пластинки различных размеров, вплоть до пергаментобразных масс, отделяющихся со значительных участков кожного покрова.

*Эрозия (erosio)* – дефект кожи в пределах эпидермиса в результате вскрытия пузырька, пузыря, гнойничка, повторяющий их форму и величину. При слиянии пузырьков и гнойничков эрозии имеют фестончатые края. Эрозии могут возникнуть и в результате мацерации кожи в области складок или при мацерации других элементов высыпания, чаще всего папул. При заживлении эрозии рубца не остается, обычно имеется лишь временная пигментация.

*Язва (ulcus)* – глубокий дефект кожи, достигающий дермы, подкожной жировой клетчатки, фасции, мышц, костей. Возникает в результате распада ткани первичного элемента (бугорка, узла, эктимы). Величина ее от 1 мм до размеров монеты или ладони и больше; форма может быть круглая, овальная, линейная, продолговатая, неправильная. Окружающая ткань либо воспалена (отек, гиперемия), либо инфильтрирована. Язвы всегда заживают с образованием рубцов.

Волдыри как самостоятельные элементы сыпи при

инфекциях не встречаются, уртикарные элементы в абсолютном большинстве случаев свидетельствуют о крапивнице, отеке Квинке, могут развиваться при сывороточной болезни и при некоторых редких дерматозах.

*Пиодермии* – гнойные воспалительные заболевания кожи, вызываемые чаще стрептококками, стафилококками. Выделяют стафилококковый везикулопустилез, псевдофурункулез, эпидемическую пузырчатку новорожденных, эксфолиативный дерматит Риттера и др. Стрептостафилококковое импетиго – высококонтагиозное заболевание, часто возникающее в виде эпидемий в детских садах. Пузырьки малого и среднего размера высыпают волнами, часто повторно на лице и волосистой части головы. Тонкий пузырек лопается, секрет высыхает, образуя желтые корки. Иногда импетиго возникает как осложнение гнойного отита с перфорацией, как вторичная инфекция кожи при расчесах на почве детской экземы, педикулеза, чесотки, крапивницы.

*Буллезное импетиго* – локализованная стафилококковая (золотистый стафилококк фаготипа II группы) кожная инфекция, для которой характерно образование пузырей на фоне неизменной кожи, заполненных прозрачной, темно-желтой или бледной жидкостью, которая затем мутнеет. Пузыри поверхност-

ные, легко разрываются, обнажая мокнущую поверхность, которая быстро покрывается тонкой коркой. Элементы иногда широко распространяются, в частности у детей раннего возраста, но общие симптомы болезни появляются редко. *Эктима* внешне напоминает импетиго, но в процесс вовлекаются более глубокие слои кожи. Начальные элементы – везикула или везикулопустула с эритематозным основанием – эрозируются на всю толщину эпидермиса с образованием язв, которые подсыхают и закрываются возвышающимися над поверхностью плотными корками, способствующими персистированию инфекции и развитию рубцов. Излюбленная локализация – на ногах.

Стафилококковый ожогоподобный кожный синдром (эксфолиативный дерматит Риттера) встречается у детей раннего возраста. Вызывается стафилококком II фаговой группы, фаготипом 71 или 55/71 и рассматривается как тяжелая форма пиококкового пемфигида. Заболевание начинается с покраснения кожи на лице, шее, в подмышечных и паховой областях. Изменения кожи быстро распространяются, она становится морщинистой из-за формирования вялых пузырей, заполненных светлой жидкостью, происходит отслойка эпидермиса от дермы, что напоминает ожог II степени (см. цветную вклейку, рис. 16). Эпидермис отслаивается крупными пластами, обнажая мокнущие, бле-

стящие поверхности вначале в складках, а затем по всему телу. Эпидермис отслаивается также при легком надавливании (симптом Никольского). После разрешения процесса рубцов не остается.

*Дифференциальная диагностика экзантем.* Определение излюбленной локализации сыпи позволяет врачу сузить круг инфекций, с которыми приходится проводить дифференциальный диагноз (табл. 7). Если экзантема сосредоточена на коже сгибательных поверхностей конечностей, передней поверхности грудной клетки и живота и к тому же сгущается в местах особенно нежной кожи (подмышечные впадины, паховые складки, локтевые и коленные сгибы), то это в абсолютном большинстве случаев свидетельство скарлатины или иерсиниоза. Такая локализация сыпи исключает корь и краснуху, при которых элементы сыпи расположены по всему телу или преимущественно на разгибательных поверхностях и спине.

### *Таблица 7*

**Дифференциальный диагноз заболеваний, сопровождающихся экзантемой**



Болезнь	Картина экзантемы	Локализация	Изменения зева
Корь	Крупнопятнистая, сливающаяся	Преимущественно на лице, интенсивность сыпи снижается в направлении голова — ноги	Энантема, пятна Филатова — Коплика
Скарлатина	Мелкоточечная	Преимущественно на внутренней поверхности плеч и бедер. Лицо красное, бледный треугольник вокруг рта	Тонзиллит, энантема
Краснуха	Мелкопятнистая, редкая	Лицо и туловище	Редко энантема
Вирусные заболевания с различной факультативной экзантемой (ЕСНО-, Коксаки А-, В-вирусы, мононуклеоз и др.)	Очень вариабельная, чаще всего мелкопятнистая	Преимущественно на туловище	Фарингит, герпангина при инфекции Коксаки А
Инфекционная эритема	Среднепятнистая, сливающаяся	На лице, в форме бабочки	Отсутствуют
Экзантема внезапная	Мелко- и среднепятнистая	Преимущественно на туловище	Отсутствуют
Аллергическая экзантема	Полиморфная крапивница	Преимущественно на лице и конечностях	Отсутствуют

Этапность высыпаний в самой демонстративной форме имеет место при кори. В остальных случаях она либо отсутствует, либо представлена в крайне неубедительной форме, заметна только при пристальном и постоянном наблюдении за больным, что почти нереально для врача амбулаторной службы.

Таким образом, позитивной дифференциально-диагностической ценностью обладает именно наличие этого признака. Этапность высыпаний при кори есть практически всегда, за исключением кори у привитых,

когда она сильно сглажена или отсутствует совсем. В обычных же случаях кори сыпь в первые сутки появляется на лбу, щеках, носу, шее. На второй день периода высыпаний она распространяется на тело и проксимальные отделы рук (плечевой пояс), на третий день элементы сыпи занимают всю остальную поверхность кожи – дистальные отделы рук и ног.

Достаточно характерна локализация сыпи при сыпном тифе и болезни Брилла – обильные розеолы и петехии (в центре розеол и рядом с ними) располагаются преимущественно на боковых поверхностях грудной клетки, реже их можно видеть на коже сгибательных поверхностей рук, верхней половины живота. Феномен «подсыпания» особенно характерен для брюшного тифа, при котором розеолы появляются на коже живота, обычно в нижних его отделах. Элементов сыпи в абсолютном большинстве случаев очень немного, они легко сосчитываются (3 – 5, реже 10 и т. д.), но их число может увеличиваться в течение нескольких дней. Чтобы зафиксировать «подсыпание», необходимо каким-то образом отметить уже выявленные элементы. При внешнем сходстве первичных элементов сыпи большое дифференциально-диагностическое значение имеет срок появления экзантемы. Например, пятнисто-папулезная сыпь при кори с большим постоянством возникает на 4-й день

болезни, при краснухе – в 1 – 2-й день от момента заболевания. Точечная сыпь при скарлатине появляется в первые сутки болезни, похожая сыпь при псевдотуберкулезе и кишечном иерсиниозе – на 2 – 4-й, а иногда и позже. Что касается интенсивности сыпи, то число высыпных элементов может быть самым разным при одном и том же заболевании. При ветрянке, например, встречается, главным образом в тяжелых случаях, очень обильная сыпь буквально на всех участках кожи, за исключением кожи подошв и ладоней. Последнее обстоятельство, конечно, не абсолютно: нам приходилось видеть ветряночные пузырьки на ладонях у маленьких детей. Но при ветряной оспе возможны и единичные высыпания. В подозрительных случаях диагностике помогает осмотр и пальпация кожи волосистой части головы: не бывает ветрянки без сыпи в этой области.

Наконец, существенным подспорьем в дифференциальном диагнозе инфекционных сыпей является оценка фона кожи, на котором видны высыпные элементы. Наиболее выразительный пример: точечная экзантема на гиперемизированном фоне кожи при скарлатине и сходная сыпь при псевдотуберкулезе и кишечном иерсиниозе, которая появляется на нормальном или слегка желтушном фоне кожи. В сомнительных случаях наличие диффузной гиперемии кожи

можно подтвердить, прижав ладонь к коже и тем самым сдавив сосуды. После этого приема кожа короткое время сохраняет свою обычную окраску (на ней как бы отпечатывается ладонь), а затем вновь становится гиперемированной, такой же, как и на других участках.

Одним из наиболее ярких примеров возможности своевременной клинической дифференциальной диагностики этих инфекций можно считать разграничение кори и краснухи. Этот вариант дифференциальной диагностики является, по-видимому, и одним из самых частых.

Корь, как и краснуха, начинается остро. Но если при кори температура тела повышается всегда, то при краснухе лихорадка может отсутствовать, а если она есть, то сыпь возникает на фоне ее снижения или нормализации. При кори с большим постоянством встречается особый ход температурной кривой: лихорадка держится 2 – 3 дня, затем температура тела нормализуется, после чего, обычно на 4-й день, вновь поднимается до высоких цифр – и на этом фоне появляется коревая экзантема. Продромальный период (период перед высыпаниями) при кори очень богат симптомами: самочувствие у больных довольно тяжелое, развивается ринит с обильнейшим серозным или серозно-гнойным отделяемым, ларингит с грубым, «ла-

ющим» кашлем, иногда и ларинготрахеобронхит, чреватый, особенно у детей, ложным крупом. Появляются конъюнктивит, часто светобоязнь и слезотечение, края век припухшие, склеры инъецированы. Лицо становится одутловатым, гиперемированным, губы припухают. Все вместе дает весьма характерный внешний вид, по которому вполне можно заподозрить корь. К сожалению, в этот период почти все больные «получают» совсем иной диагноз: «грипп» или «ОРЗ», «ОРВИ». При краснухе продромальный период нередко отсутствует или протекает коротко, в течение нескольких часов, и в смягченном варианте. Сказанное справедливо прежде всего для детей. У взрослых он может быть выражен в полной мере и очень напоминать продром при кори. В таких случаях следует обратить внимание на возможные жалобы больного на боли и ограничение подвижности из-за быстрого увеличения затылочных лимфатических желез и желез у заднего края сосцевидного отростка. Заднешейный и затылочный лимфаденит особенно свойственен именно краснухе. На 2 – 3-й день, а иногда и с 1-го дня болезни при кори появляются пятна Бельского – Филатова – Коплика, которые сразу решают все диагностические проблемы. Эти пятна выявляются у подавляющего большинства больных и сохраняются до появления сыпи. Иногда они удерживаются в течение

суток, еще реже в течение двух дней на фоне экзантемы. Последнее очень помогает диагнозу в тех случаях, когда больной впервые попал в поле зрения врача лишь в период высыпания. В это же время можно рассчитывать на выявление энантемы, которая и при кори, и при краснухе появляется примерно за сутки до сыпи на коже и удерживается 1 – 2 дня после ее появления. Разграничить их очень трудно. По сути дела, только при краснухе выявление бледно-розовых одиночных пятен на слизистой оболочке мягкого неба приобретает диагностическое значение. При кори, если врач выявил коревые пятна на твердом и мягком небе, дужках, миндалинах и задней стенке глотки, то он определенно видел и пятна Бельского – Филатова – Коплика, имеющие, как уже говорилось, не просто большое, а абсолютное диагностическое значение. Роль коревой энантемы в диагностике, безусловно, повышается в тех, сравнительно редких, случаях, когда пятна Бельского – Филатова – Коплика отсутствуют.

Сыпь при кори крупная, яркая, хорошо заметная – ее невозможно не увидеть. Она обильна, высыпает на неизменном фоне кожи в течение трех дней поэтапно, сверху вниз. Сами элементы коревой сыпи могут быть различной величины и формы, иметь неровные, как бы изгрызенные края. Знаменитый педиатр Н. Ф.

Филатов (1847 – 1902) справедливо полагал, что сыпь при кори правильнее называть не пятнисто-папулезной, а папулезно-пятнистой, так как первым элементом является узелок-папула, которая быстро «присаживается», превращаясь в пятно. Именно с этим связано увеличение диаметра высыпных элементов и их склонность к слиянию, образованию самых разных фигур на коже. Избирательности в локализации сыпи при кори нет, ее элементы можно увидеть к моменту завершения высыпаний практически на всей поверхности кожи. С 4-го дня высыпного периода экзантема начинает угасать в том же порядке, в котором появилась, – сверху вниз. Коревая сыпь оставляет после себя коричневую пигментацию, которая через несколько дней бесследно исчезает.

При краснухе сыпь тоже обильная, но она неяркая, обычно бледно-розового цвета с нежно-сиреневым оттенком, состоит из мелких пятен, которые появляются практически одновременно, редко высыпания занимают несколько часов (до суток). Несмотря на обилие высыпных элементов, они не сливаются. Если такое случается, то очень редко. Существенно, что при краснухе сыпи очень мало на животе и груди, на лице. Она сосредоточена главным образом на разгибательных поверхностях рук, наружных поверхностях бедер, на коже спины и всегда есть на ягоди-

цах (другая сыпь в этой области почти не встречается). Через 2 – 3 дня экзантема при краснухе полностью угасает, не оставляя никаких следов, даже пигментации.

Дифференциальному диагнозу кори и краснухи помогает наличие увеличенных, чувствительных при пальпации затылочных и заднешейных лимфатических узлов при краснушной инфекции. Кроме того, в периферической крови больных краснухой почти всегда присутствуют плазматические клетки, чего не бывает при кори.

Настойчивость в разграничении кори и краснухи диктуется в основном эпидемиологическими соображениями. С клинической точки зрения дифференциальный диагноз кори и краснухи приобретает совершенно исключительное значение, когда речь идет о беременной женщине. Известно, что вирус краснухи обладает выраженным тератогенным действием, риск нарушений в развитии эмбриона при заражении женщины в первые 8 нед. беременности приближается к 100 %. Затем он быстро падает. Выявление краснухи на этом сроке беременности требует ее прерывания, на более поздних сроках вопрос о прерывании беременности решается индивидуально. Что касается вируса кори, то его тератогенные свойства не доказаны. Во всех сомнительных случаях оконча-



тельный диагноз краснухи устанавливается после иммуносерологического обследования и выявления IgM или при четырехкратном нарастании титра краснушных антител в парных сыворотках.

В клиническом отношении наиболее ответственным надо признать дифференциальный диагноз экзантемы при менингококковой инфекции, точнее – менингококцемии, которая может сочетаться с менингококковым менингитом (менингоэнцефалитом) или протекать изолированно. В нашей практике было много примеров ошибочной диагностики кори у больных менингококковой инфекцией. Были и обратные примеры. В самом деле, при этих инфекциях есть сходные проявления: острое начало, поражение верхних дыхательных путей, выраженные симптомы интоксикации с высокой лихорадкой, яркая обильная сыпь.

Трудности разграничения этих двух инфекций усугубляются тем, что менингококковая инфекция у многих больных дебютирует ОРВИ-подобной симптоматикой. Этот клинико-патогенетический этап заболевания носит название менингококкового назофарингита. Его особенностью является преимущественное поражение верхних отделов носоглотки и задней стенки глотки. При нем практически отсутствует сколько-нибудь значительная экссудация. Больные жалуются на заложенность носа, боли и першение в горле, «верх-

ний» сухой кашель.

Осмотр задней стенки глотки позволяет увидеть отечность слизистой оболочки, ее гиперемия, увеличенные множественные лимфоидные фолликулы, нередко и слизисто-гнойные наложения на ней. Другие отделы зева (миндалины, язычок, небные дужки) могут быть вовсе не изменены или слегка гиперемированы.

Сыпь при менингококковой инфекции всегда знаменует собой менингококцемию (менингококковый сепсис), она всегда полиморфна: у одного и того же больного выявляются и розеолы, и более крупные пятна, и папулы, и самые разнообразные геморрагии. Высыпания происходят беспорядочно, и с самого начала элементы сыпи можно видеть в различных областях тела, причем на лице они встречаются достаточно редко и только при тяжелом течении заболевания. Самое главное во всем этом – закономерное появление при менингококцемии геморрагических элементов: петехий, экхимозов различной величины и формы, но особенно звездчатых кровоизлияний. Для врачей, не видевших по каким-либо причинам сыпи при менингококковой инфекции, ее узнавание сильно затруднено. Как правило, они считают ее проявлением болезни Шенлейн – Геноха или сепсиса (не менингококкового). Врач, хотя бы один раз в жизни встре-

тивший больного с менингококцемией со звездчатой геморрагической сыпью, сосуществующей с любым количеством других элементов сыпи, легко и навсегда усваивает эту диагностическую аксиому и в дальнейшем правильно распознает менингококковую инфекцию. Диагноз менингококковой инфекции, конечно, облегчается, когда менингококцемия с характерной экзантемой сопровождается симптомокомплексом менингита (менингоэнцефалита). При особо тяжелых формах кори появление петехий возможно, но звездчатых экхимозов при ней не бывает.

Разграничить эти две инфекции необходимо при первом же осмотре больного. Нельзя отложить диагностику даже на несколько часов, тем более на следующий день: это может стоить жизни больному. Установление диагноза менингококковой инфекции или даже подозрение на нее требует незамедлительной госпитализации больного в инфекционный стационар для экстренной антибактериальной и патогенетической терапии. Разумеется, ранний диагноз важен и с эпидемиологической точки зрения.

Дифференциальный диагноз точечных экзантем более актуален в детской практике: скарлатина, конечно, встречается у взрослых, но весьма редко. Точечная скарлатиноподобная сыпь у взрослых, как правило, свидетельствует о псевдотуберкулезе или ки-

шечном иерсиниозе. Разграничить эти две инфекции по клинико-эпидемиологическим данным сложно даже врачу-инфекционисту; врач амбулаторной службы не должен тратить на это время и силы, его обязанность – серологически обследовать больного и решить вопрос о его госпитализации.

Сыпь при скарлатине появляется очень рано, в первые сутки болезни на фоне высокой температуры тела и в высшей степени характерных изменений в зеве (отек и гипертрофия миндалин, ярко гиперемированный, «пылающий» зев с четкой границей между мягким и твердым небом). Обоим иерсиниозам резкая граница гиперемии в зеве и тонзиллит не свойственны, как и обычный при средней тяжести и тяжелых формах скарлатины регионарный лимфаденит. Точечная сыпь при скарлатине во всех без исключения случаях появляется на гиперемированном фоне. Иначе не может быть, так как и сыпь, и гиперемированный фон (равно как и все изменения в зеве) – это симптомы проявления центрального звена патогенеза скарлатины, а именно токсического расширения мелких сосудов кожи и подкожной клетчатки (а также подслизистой оболочки). При иерсиниозах сыпь, внешне почти неотличимая от сыпи при скарлатине, появляется на нормальном фоне кожи. При вовлечении в патологический процесс печени, что про-

исходит более чем у половины больных иерсиниозом, при нарушении ее функций и гипербилирубинемии фон кожи становится иктеричным. Не менее важно, что скарлатина всегда протекает с симпатикотонией. Отсюда повышенная двигательная активность больных, блестящие живые глаза, горящие щеки с белым носогубным треугольником, сухая теплая кожа, стойкий белый дермографизм и т. д. Ничего подобного нет при иерсиниозе. В нашей практике был случай, когда именно внешний вид 5-летнего ребенка позволил твердо склониться к диагнозу псевдотуберкулеза: это была плачущая девочка с предельно грустными глазами, с влажной кожей и влажными волосами, бледная, без выделяющегося носогубного треугольника. Сыпь у нее была вполне скарлатинозная, со сгущением в паховых складках, в аксиллярных впадинах, в локтевых сгибах и пр. Стоит подчеркнуть, что фон кожи в этом случае был нормальным. В дальнейшем диагноз псевдотуберкулеза подтвердился бактериологически и серологически.

Скарлатиноподобная сыпь с одновременно возникшей очень своеобразной эритемой – симптомами «перчаток», «носов», «капюшона» – решает диагноз в пользу одного из иерсиниозов, обычно псевдотуберкулеза.

Затруднений в дифференциальном диагнозе вези-

кулезной сыпи, как правило, не бывает. Везикулы при простом герпесе локализуются главным образом вокруг естественных отверстий (герпес вокруг губ, на щеках, конъюнктивах, вокруг гениталий, ануса), при опоясывающем герпесе – по ходу нервных стволов, при ветрянке сыпь носит беспорядочный, диссеминированный характер. Сложности могут возникать при генерализованном опоясывающем лишае – тяжелейшем осложнении, развивающемся у иммунокомпрометированных лиц (онкологические больные, облученные, больные СПИДом и т. п.). В этих случаях разграничить опоясывающий лишай и ветряную оспу помогает эпидемиологический анамнез и истинный полиморфизм сыпи, свойственный ветряной оспе и не характерный для *Herpes zoster*. Иными словами, при ветряной оспе на коже можно одновременно видеть все этапы превращения высыпных элементов – макулы, папулы, везикулы, корочки.

Что касается экзантем при брюшном тифе и тифе сыпном (болезни Брилла), то они развиваются в силу различных патогенетических механизмов и поэтому в подавляющем большинстве случаев хорошо различимы, несмотря на то что основным элементом их является розеола. Особенности сыпи при сыпном тифе и болезни Брилла являются одномоментность ее появления и выраженный полиморфизм – розео-

лы могут быть различной величины и разной окраски (розовые, красные, синюшные, бурые), они не выступают над уровнем кожи, края их обычно «расплывчатые», иногда имеют фестончатость, впрочем, мало заметную. Одновременно с розеолами обнаруживаются первичные и вторичные петехии. Сыпь при этой инфекции, как правило, обильна, локализуется обычно на боковых поверхностях грудной клетки и появляется в большинстве случаев на 4-й день болезни. При брюшном тифе первые высыпные элементы появляются существенно позже – на 8 – 9-й день, они очень бледны, их трудно заметить. Брюшнотифозные розеолы надо буквально искать на коже нижних отделов живота, число их всегда невелико даже с учетом феномена «подсыпания», характерного для экзантемы при брюшном тифе. «Подсыпание» свидетельствует о продолжающейся бактериемии, проникновении возбудителей в сосуды кожи и развитии воспалительного процесса вокруг них. При посеве соскоба с брюшнотифозной розеолы можно получить чистую культуру возбудителя инфекции (розеолокультура). Геморрагическая сыпь при брюшном тифе – крайняя редкость и в настоящее время не встречается. Сами же розеолы могут несколько возвышаться над поверхностью кожи (*roseola elevata*), что почти не воспринимается глазом, но хорошо ощущается при легкой пальпации элемен-

та сыпи.

Дифференциальный диагноз сыпнотифозной экзантемы и сыпи при паратифах может быть сложнее из-за более обильной, чем при брюшном тифе, паратифозной экзантемы. В остальном принципы их разграничения остаются теми же.

Облегчают дифференциацию тифопаратифозных заболеваний и сыпнотифозной инфекции особенности синдрома интоксикации, в том числе различный внешний вид больных. Сыпнотифозные больные чаще эйфоричны, возбуждены, имеют «красные глаза на красном лице», у них определяется симптом Киари – Авцына. Больные с брюшным тифом бледны, апатичны, неохотно вступают в контакт, у них нередко брадикардия и дикротия пульса.

Есть необходимость напомнить об экзантеме при роже. Это типичная эритема с неровными, резко ограниченными от нормальной кожи краями («языки пламени»), и не узнать, не опознать ее очень трудно. И тем не менее трудности в диагностике рожи бывают нередко и связаны в большинстве случаев с особенностями расположения эритемы: на волосистой части головы, например, о чем больной может не знать, или в интимных областях тела, о чем больной может врачу не сообщить. Иногда заболевший не связывает озноб, высокую температуру тела (до 39 – 40 °С и вы-



ше) и свое тяжелое состояние с очагом воспаления на коже, который представляется ему недостаточно веской причиной для столь серьезного расстройства здоровья, и не сообщает о нем врачу. Выработанное неукоснительное правило последовательно осматривать кожные покровы у всех и особенно лихорадящих больных избавляет врача от ошибок в своевременном распознавании рожи и, следовательно, ее раннем лечении.

Эритема является ведущим признаком еще одной инфекции – эризипелоида, или свиной, «ложной», рожи, которая встречается совсем не редко, особенно у мясников, работников мясокомбинатов, ферм и домашних хозяек. Эритема, очень похожая на рожистую, случается и при сапе, но обычно вокруг нее присутствуют сапные узелки и пустулы, что и решает диагноз. К счастью, сап в последние годы – большая редкость. Однако нельзя исключить осложнение эпизоотологической ситуации и вовлечение людей в цепочку заболеваний сапом. Речь в первую очередь идет о людях, имеющих дело с лошадьми.

В последние годы, по нашим наблюдениям, увеличилось число больных с *erythema nodosum*. Узловатая эритема по сути своей является глубоким аллергическим васкулитом и встречается при ревматизме и других коллагенозах, туберкулезе легких, бруцелле-

зе, псевдотуберкулезе, кишечном иерсиниозе. Эта экзантема при иерсиниозе, например, развивается через 3 – 4 нед. и более от начала заболевания, когда практически вся симптоматика инфекции угасла. Расспрос больных с нодозной эритемой позволяет реконструировать картину болезни и тем самым ретроспективно установить диагноз, если он не был установлен ранее.

Характерное проявление клещевого иксодового боррелиоза – локализованная или мигрирующая эритема. Развитие хронической мигрирующей кольцевидной эритемы на месте укуса инфицированного клеща выявляют у 60 – 80 % больных. Вначале образуется папула красного цвета, которая в среднем через 10 дней распространяется по коже и может достигать в диаметре 10 – 15 см, иногда 70 см. Эритема имеет вид кольца, с просветлением или уплотнением в центре, не возвышается над уровнем кожи, в то время как периферия эритемы ярко-красная. Эритема чаще всего локализуется на бедрах, ягодицах, в подмышечных впадинах. Через несколько суток или недель могут появиться кольцевидные эритемы и в других местах, где не было укусов, или сыпь, которая выглядит как крапивница или диффузная эритема.

Наибольший интерес и наибольшие трудности вызывает дифференциальная диагностика инфекцион-

ных, аллергических и токсикодермических сыпей. На наш взгляд, настоящей опорой в разграничении этих экзантем может быть только адекватная трактовка всей клинической картины заболевания. Расшифровка аллергических и токсикодермических сыпей происходит обычно путем *diagnosis per observationem* и *diagnosis per exclusionem* (наблюдения и исключения). Действительно, острое появление у больного сыпи требует прежде всего исключения инфекционного заболевания. Диагноз аллергической или токсикодермической сыпи облегчается при наличии несомненных указаний на глистную инвазию, возможный контакт с клещами, чешуйками и шерстью животных, использования новых для больного косметических средств, прием некоторых медикаментов (чаще сульфаниламидов, антибиотиков, но также и других), употребление непривычных продуктов питания и т. д. Принято считать, что экзантемы, вызванные перечисленными факторами, сопровождаются зудом. В большинстве случаев это действительно так, но иногда даже аллергическая сыпь не вызывает зуда, с другой стороны, некоторые больные с инфекционными экзантемами (при кори, иерсиниозе) предъявляют жалобы на зуд. Характерных элементов аллергических сыпей, к сожалению, нет. При них встречаются буквально все морфологические элементы, за исключе-

нием, быть может, пустул и розеол. Нередко распознаванию аллергического характера сыпи способствует эозинофилия периферической крови.

В период пандемии ВИЧ-инфекции появился ряд заболеваний, ассоциированных с иммунодефицитом, для которых характерны экзантемы. В группу СПИД-ассоциированных заболеваний входит саркома Капоши, которая, в отличие от саркомы неэпидемического характера, поражает людей молодого возраста и носит прогрессирующий характер. В 1872 г. венгр Мориц Капоши описал заболевание под названием «множественная идиопатическая пигментная гемангиосаркома». Заболевание в основном проявлялось в виде локализованных узлов коричнево-красного, синюшно-красного цвета с локализацией преимущественно на коже нижних конечностей, чаще у мужчин в возрасте старше 40 лет. В современной классификации это классический вариант саркомы Капоши. У больных ВИЧ-инфекцией развивается эпидемический вариант болезни, возбудитель относится к герпесвирусной группе, тип 8 (HHV8). Таким образом, саркома Капоши у больных ВИЧ/СПИД является типичным представителем суперинфекций.

Патогенетический цикл развития СПИД-ассоциированной саркомы Капоши состоит из ряда последовательных превращений. При наличии иммунодефици-

та HHV8 активизируется, инициируя серию изменений, приводящих в конечном результате к трансформации нормальных клеток эндотелия сосудов в злокачественные, к опухолевому росту.

Течение саркомы Капоши подразделяется на несколько стадий. В 92 % случаев саркома Капоши проявляется локализацией на коже. Патологический процесс у больных ВИЧ-инфекцией в начальной фазе локализован, но по мере прогрессирования СПИДа саркома приобретает генерализованный характер.

Клинически при саркоме Капоши у больных ВИЧ-инфекцией в 2/3 случаев поражения кожи носят распространенный характер, у 61 % больных имеет место генерализованное вовлечение в патологический процесс лимфатических узлов, в 45 % поражен желудочно-кишечный тракт. В стадии СПИДа саркома нередко поражает внутренние органы.

## **2.3. Диарейный синдром**

Диарея – частый синдром многих инфекционных и неинфекционных болезней желудочно-кишечного тракта, она сопутствует и патологии других органов и систем. У здоровых лиц встречаются многочисленные варианты нормальной частоты стула и консистенции каловых масс. Большинство гастроэнтерологов счи-

тает нормальными от трех дефекаций в день до трех в неделю, а общую массу испражнений от 100 до 300 г (при высоком содержании в рационе грубой клетчатки до 500 г). В нормальном стуле содержание воды составляет 60 – 65 %, при диарее – 95 % и более. Напомним, что примерно половину сухого остатка нормального стула составляют бактерии. О диарее, таким образом, можно говорить в тех случаях, когда имеет место однократное или повторное в течение дня опорожнение кишечника с выделением жидких каловых масс объемом более 300 мл.

По характеру дебюта и продолжительности синдрома различают острую и хроническую диарею. Острая диарея начинается внезапно и продолжается не более 2 – 3 нед., хронической принято считать понос длительностью от 4 – 6 нед. до нескольких месяцев. Безусловно, важно, что острая диарея в абсолютном большинстве случаев имеет инфекционную природу и требует тщательных поисков возбудителя или его маркеров.

По ведущему патогенетическому механизму принято рассматривать секреторную, осмотическую и эксудативную диарею (табл. 8).

Классическим примером «чистой» секреторной диареи можно считать холеру. При этом типе поноса секреция воды (и солей) преобладает над всасы-

ванием, клинически он характеризуется безболевыми обильными (не менее 1 л) жидкими водянистыми испражнениями. Осмолярное давление кишечного содержимого значительно ниже, чем в плазме крови. Осмотическая диарея развивается при поступлении в кишечник значительных количеств осмотических активных неабсорбируемых веществ или при их повышенном образовании вследствие дисахаридазной недостаточности, мальабсорбции. При этом резко страдает всасывание из просвета кишечника. Осмотическая диарея прекращается (или заметно уменьшается) при голодании, и это отличает ее от диареи секреторной, которая продолжается при голоде и различных диетических режимах. Примером «чистой» осмотической диареи может служить понос после приема, например, сернокислой магнезии. Стул при осмотической диарее обильный, жидкий, нередко пенистый (из-за содружественного нарушения всасывания газов), в каловых массах – большое количество полупереваренных остатков пищи (стеаторея, креаторея, амилорея). В абсолютном большинстве случаев патогенез диареи более сложен и включает оба механизма – секреторный и осмотический.

### *Таблица 8*

### **Тип диареи и ее основные причины**

Осмотическая	Секреторная	Экссудативная
Ротавирусная инфекция, лямблиоз, кокцидиоз, дисбактериоз	Токсины <i>Staph. aureus</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Bac. cereus</i> , <i>Vibrio cholera</i> , токсигенные кишечные палочки, кампилобактер, иерсинии, клебсиеллы	Дизентерия, сальмонеллез (реже), туберкулез кишечника и др.
Синдром мальабсорбции (дефицит дисахаридов, энтерокиназы, панкреатическая недостаточность), в том числе вследствие перенесенной кишечной инфекции	Металлы тяжелые, мышьяк, токсины грибов, ФОС	Неспецифический язвенный колит, болезнь Крона
Тиреотоксикоз, надпочечниковая недостаточность; белково-энергетическая недостаточность; синдром короткого кишечника и т. д.	Прием слабительных средств	Злокачественные новообразования, ишемическая болезнь кишечника
Поражение лимфатических сосудов кишечника (лимфома, лимфоангиоэктазия, первичный амилоидоз, болезнь Уиппла)	Прием лекарственных препаратов (фуросемид, тиазиды, теофиллин, холиномиметики, ингибиторы холинэстеразы, хинин, хинидин, простагландины и др.)	—
Прием слабительных средств и антацидов, $Mg^{2+}$ , лекарственных препаратов (холестирамин, неомицин, ПАСК и др.)	Некоторые гормонпродуцирующие опухоли	—

Экссудативная диарея развивается вследствие нарушения проницаемости кишечной стенки, пропотевания белка и «сброса» воды и электролитов в просвет кишечника. Этот механизм доминирует при острых бактериальных инфекциях с инвазированием энтероцитов. Классические примеры – острая дизентерия Флекснера, эшерихиоз O-124, а также неспецифический язвенный колит, болезнь Крона. Стул у больных с экссудативной диареей жидкий, частый, как правило, с примесью слизи, гноя, крови.



Важность разграничения основных патогенетических типов диареи очевидна прежде всего для терапии. В особой степени это относится к распознаванию секреторной диареи, которая очень быстро приводит к дегидратации и деминерализации и требует, следовательно, незамедлительного и адекватного восполнения воды и электролитов.

Некоторые авторы выделяют четвертый тип диареи, наступающий вследствие гипермоторики кишечника и ускорения транзита кишечного содержимого. Этот механизм присутствует при всех видах диарей. В редких случаях так называемых нейрогенных нано-сов объем каловых масс не превышает обычно «нормальных» 300 г, поэтому, в строгом смысле слова, жидкий стул у таких больных диареей не является.

Нередко разделяют диарею на понос тонкокишечного типа и понос толстокишечного типа. На наш взгляд, такое деление целесообразно и облегчает дифференциальную диагностику синдрома диареи. Понос тонкокишечного типа возникает у больных с поражением тонкой кишки и органов, связанных с ней функционально – желудка, поджелудочной железы, печени и желчевыводящих путей. У таких больных частота стула в сутки редко превышает 5 раз, у них может быть и 1 – 2 дефекации в день, но объем каловых масс всегда велик: 1 – 2 л и более (при хо-

лере может достигать 20 л и больше). Относительная невовлеченность толстой кишки в патологический процесс делает такие поносы безболезненными; если боли в животе все-таки есть, то они локализуются вокруг пупка, но бывают интенсивными и носят дистензионный характер. Типичным примером диареи тонкокишечного типа является холера, большая часть случаев сальмонеллеза, эшерихиоза, вызванного энтеротоксигенными штаммами кишечной палочки, иерсиниоз, лямблиоз. Понос тонкокишечного типа не всегда ассоциирован с энтеритом. В частности, при холере воспалительных изменений в слизистой оболочке кишки нет, при дисахаридазной недостаточности, глютенной болезни их также может не быть.

Понос толстокишечного типа вследствие инфекционных колитов, воспалительных, онкологических, токсических процессов в толстой кишке сопровождается обычно схваткообразными болями в животе, при вовлечении сигмовидной и толстой кишок – тенезмами и ложными позывами к дефекации. Стул в типичных случаях частый, более 10 раз в сутки, провоцируется приемом пищи и пальпацией кишечника; каловые массы кашицеобразные, жидкие, с примесью большего или меньшего количества слизи, крови, гноя. Общий объем экскрементов не бывает большим, редко превышает 500 мл.

В клинике инфекционных заболеваний кишечника встречается сочетание обеих видов диареи, например дизентерии Зонне, в некоторых случаях сальмонеллеза. Но и тогда можно выделить преобладание симптомов поражения того или иного отдела кишечника, чаще в разные фазы инфекционного процесса.

Таким образом, у постели больного с жалобами на жидкий и/или учащенный стул врач должен ответить на следующие вопросы: есть ли вообще у больного синдром диареи; какой характер имеет понос – острый или хронический; какой патогенетический тип диареи преобладает – секреторный, осмотический, экссудативный; какой отдел кишечника страдает больше – выделить диарею тонкой толстокишечного типа; какое заболевание послужило причиной поноса.

Самой частой причиной диареи являются острые кишечные инфекции (ОКИ), вызванные различными бактериями, вирусами, простейшими, гельминтами (табл. 9).

### *Таблица 9*

## **Основные возбудители острой инфекционной диареи**

Бактерии	<i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Campilobacter</i> , <i>Yersinia</i> , <i>Clostridium difficile</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>Klebsiella</i>
Вирусы	Ротавирусы, астровирусы, калицивирусы, цитомегаловирус
Простейшие	<i>Giardia lamblia</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>Entamoeba histolytica</i>
Гельминты	<i>Strongyloides stercoralis</i> , реже другие кишечные паразитические глисты ( <i>Ascarida</i> , <i>Trichocephalus trichiurus</i> , <i>Diphyllobothrium latum</i> )

В России ежегодно регистрируется более 1 млн случаев ОКИ, реальная заболеваемость этими инфекциями может быть в 5 – 10 и более раз выше. Этиологическая расшифровка острых бактериальных диарей занимает от 72 ч до 2 – 3 нед. (лишь при холере ускоренный метод позволяет получить ориентировочный ответ в течение 1,5 – 2 ч). Однако терапевтические и противоэпидемические мероприятия необходимы с первых минут выявления больного с поносом, что делает синдромальную дифференциальную диагностику ОКИ ценнейшим клиническим методом их распознавания.

К повседневным задачам врача амбулаторной службы относится своевременная диагностика острой дизентерии. В клинике этой инфекции два основных синдрома: интоксикационный и диарейный. При шигеллезе, протекающем в типичной, классической форме, доминируют симптомы поражения толстой кишки: ее слизистой оболочки, сосудов, мейснерова и ауэрбахова интрамуральных сплетений, экс-

трамуральной нервной системы. Диарея имеет, следовательно, толстокишечный тип, является по своей патогенетической сути экскреторной с выраженным нарушением моторики (в большинстве случаев – гиперкинетическим, в особо тяжелых случаях – гипокинетическим). В результате страдают важнейшие функции толстой кишки – резервуарная, эвакуаторная и всасывательная.

Стул у больных дизентерией полностью соответствует характеру диареи – он частый (как правило, более 10 раз в сутки; больные обычно теряют счет дефекациям, когда частота стула превышает 30), в начале заболевания и при легких и среднетяжелых случаях инфекции – каловый, содержит слизь, кровь и иногда гной (тогда слизь становится мутной, приобретает зеленоватый и грязный цвет). Большое количество слизи – благоприятный признак, так как свидетельствует о сохраненной функции бокаловидных клеток слизистой оболочки толстой кишки. Количество крови в испражнениях зависит от массивности диapedезного кровотечения, которое, в свою очередь, зависит от выраженности интоксикации, а не от распространенности язвенного процесса. У одних больных кровь определяется в виде прожилок в жидких или полужидких, кашицеобразных испражнениях, у других – как мазки в густой мутной (гнойной) слизи (ректальный,

или дизентерийный, «плевок»), у третьих из-за большого количества выделившейся крови, перемешанной с жидким слизистым экссудатом, стул приобретает вид мясного настоя. В последних случаях стул теряет каловый характер. Это происходит при самом тяжелом течении дизентерии из-за сильного и стойкого спазма кишечника, особенно в области баугиниевой заслонки. Содержимое тонкой кишки перестает поступать в толстую, при дефекации извергаются патологические продукты воспаленной слизистой оболочки. Резкие, судорожные сокращения мышечной стенки кишки приводят к болевым ощущениям, обычно весьма сильным, причем боли носят схваткообразный характер. Значительное повышение тонуса кишки определяется при пальпации в виде напряжения, уплотнения, малоподвижности и болезненности всей толстой кишки или ее наиболее поврежденной части – дистального отдела с акцентом на сигмовидной кишке. Поражение прямой кишки проявляется характерными для типичной дизентерии симптомами – ложными позывами на низ и тенезмами, отсутствием облегчения даже после эффективной дефекации, на что указывают почти все больные. Следует упомянуть, что пальпация толстой кишки у больных дизентерией часто провоцирует спазм и следующий за ним позыв к дефекации. Иногда это решает диагноз, так

как врач, получив возможность увидеть и оценить испражнения больного, получает окончательное представление о *locus morbi*.

Симптомы дизентерии – следствие специфической шигеллезной токсинемии, поэтому в абсолютном большинстве случаев наблюдается явный параллелизм между выраженностью синдрома интоксикации и тяжестью синдрома диареи. Дело в том, что при злокачественных новообразованиях дистальных отделов толстой кишки, при тяжелом течении дивертикулита толстого отдела кишечника, при неспецифическом язвенном колите и даже при уремиическом (токсическом) колите стул имеет очень большое сходство со стулом дизентерийного больного. Но при них никогда не бывает такой выраженной, как при шигеллезе, интоксикации, когда температура тела повышается до 38 – 40,5 °С, на ее высоте и высоте головной боли может возникать 1 – 2-кратная рвота, не приносящая облегчения, ЦНС резко угнетена, а слабость очень велика, до прорагии – больной не в силах подняться с постели.

Иногда встречаются такие варианты начала дизентерии, когда в течение нескольких часов (до суток) в клинике доминируют именно симптомы интоксикации, а синдром колита запаздывает.

Диарея, сходная по всем своим характеристикам с

шигеллезной, но протекающая как бы в смягченном виде, встречается при эшерихиозе, вызванном энтероинвазивными штаммами кишечной палочки (чаще всего *E. coli* – O-124, O-156). Клинический дифференциальный диагноз между этими инфекциями невозможен и не имеет практической значимости (терапия, эпидемиология и противоэпидемические мероприятия полностью совпадают). Окончательный нозологический диагноз выставляется в результате бактериологических и серологических исследований.

Типичнейшим представителем инфекций, протекающих с диареей тонкокишечного секреторного типа, является холера. Холера характеризуется стремительным распространением, острейшим началом и очень быстрым (в течение часов и минут) развертыванием клинической картины с угрозой жизни для больного. При холере нет энтерита, нет воспалительного процесса и в других отделах желудочно-кишечного тракта. Холерный вибрион вырабатывает сложного состава энтеротоксин (холероген), который активирует аденилатциклазу клеток-энтероцитов, обеспечивающую накопление цАМФ, усиливает транспорт воды и электролитов в просвет кишки. За 1 ч больные могут терять более 1 л жидкости, в каждом ее миллилитре содержится  $10^7 - 10^8$  вибрионов. Развивается острая внеклеточная изотоническая дегидратация, выражен-



ность которой и является критерием тяжести течения холеры. При I степени обезвоживания (легкая форма холеры) больной теряет 1 – 3 % массы тела, при II степени (форма средней тяжести) – 4 – 6 %, при III (тяжелая форма) – 7 – 9 %, при IV (алгид, гиповолемический шок) – 10 % и более. Дегидратация и деминерализация определяют важнейшие клинические признаки холеры – жажда, сухость во рту, снижение тургора кожи, осиплость голоса, а затем и афония, повышение мышечного тонуса, судороги в отдельных группах мышц, цианоз, гипотензия, тахикардия, олигурия. Температура тела нормальная, иногда пониженная, редко – субфебрильная. При отсутствии или неадекватной терапии состояние больных неуклонно ухудшается при сохраненном сознании. Температура тела снижается до 35 – 34 °С, кожные покровы становятся холодными, падает сердечная деятельность, сосудистый тонус, нарастают одышка и олигурия. Печень и селезенка никогда не увеличиваются.

Начало холеры острое, даже внезапное, обычно падает на ночь или утро: возникает императивный позыв на дефекацию без болей в животе. С появлением поноса возможны дискомфорт в животе, «перистальтическое беспокойство» (урчание, переливание). Стул обильный, первые порции испражнений имеют каловый характер, могут содержать частицы

непереваренной пищи, затем они становятся водянистыми, желтыми, с плавающими хлопьями, но скоро светлеют, приобретая вид рисового отвара с запахом рыбы или сырого тертого картофеля. Частота стула различна, при легких формах – 3 – 10 раз в сутки. При неадекватной терапии частота стула возрастает, появляется обильная повторная водянистая рвота.

В ходе эпидемической вспышки диагноз холеры несложен. Трудности возникают при диагностике первого случая инфекции. Во избежание клинических и эпидемиологических осложнений в нашей стране принято всех больных с синдромом диареи обследовать на холеру (бактериологический посев испражнений на «форму 30»).

Много общего с клиникой легкой и средней тяжести формами холеры имеет картина гастроинтестинальной формы сальмонеллеза, протекающего по типу гастроэнтерита. В этих случаях диарея также имеет тонкокишечный тип и секреторный характер. Стул обильный, непереваренный, иногда пенистый. Испражнения обычно окрашены в коричневый (каловый) цвет, но нередко имеют все оттенки зеленого, от «болотного» до изумрудного или желтого цвета, но могут быть похожими на холерные (рисовый отвар). Частота стула очень редко превышает 10 раз в сутки, обычно имеют место 3 – 5 – 7 дефекаций большого объе-

ма, довольно быстро приводящие к дегидратации и деминерализации. Существенным отличием (кроме, разумеется, эпидемиологических предпосылок) сальмонеллеза от холеры является течение сальмонеллеза с повышенной температурой тела (иногда до гиперпирексии), увеличением печени и селезенки. Болевой абдоминальный синдром при сальмонеллезе возможен, боли в таких случаях несильные, тупые, приступообразные, локализуются вокруг пупка, иногда в илеоцекальной области, стихают после опорожнения кишечника. Сходную клиническую картину дают эшерихиозы, вызванные энтеротоксигенными штаммами кишечной палочки, которые, правда, редко встречаются у взрослых. Следует помнить, что именно эти эшерихиозы являются этиопатогенетической сутью так называемой диареи путешественников.

Синдром тонкокишечной диареи может развиваться в дебюте острой дизентерии Зонне, и это делает разграничение дизентерии и сальмонеллеза сложной и даже невыполнимой задачей. Тем более что встречаются случаи сальмонеллеза с клинически выраженным колитом. Амбулаторный врач для оказания грамотной помощи больному и проведения необходимых противоэпидемических мероприятий вправе ограничиться выделением ведущего типа диареи и сделать

шаг к нозологическому диагнозу, назначив бактериологическое и серологическое обследование.

Среди протозойных инфекций типичным примером поноса тонкокишечного типа является лямблиоз. Он выявляется реже, чем встречается. По-видимому, лямблиозом страдает не менее 10 % населения. Профузной водной диарее при этой инфекции не бывает, обычно имеет место повторная в течение дня полифекалия с плохо переваренными, пенистыми испражнениями. Для установления этиологического диагноза требуется настойчивость в поисках возбудителя. Лямблиоз зарубежные авторы называют в качестве одной из причин «диареи путешественников», так же как и криптоспориديоз.

Криптоспоридии из класса споровиков повреждают микроворсинки энтероцитов, что приводит к развитию синдромов малабсорбции и малдигестии (осмотическая диарея). В такой диарее присутствует и гиперсекреторный компонент. Понос у больных криптоспориديозом обильный, водянистый, крайне редко у них бывает больше 10 дефекаций в день, в стуле нет слизи и крови. Возможны небольшие боли вокруг пупка. Диарея сопровождается лихорадкой, обычно с ознобом, тошнотой, рвотой, анорексией, слабостью. Для диагноза важно, что заболеваемость этой инфекцией имеет профессиональный характер – она чаще вы-

является у ветеринаров, работников ферм, мясокомбинатов и т. п. Актуальность инфекции возрастает по мере увеличения числа иммунокомпрометированных лиц, у которых криптоспоридиоз протекает особенно тяжело и упорно.

Другой протозооз – амебиаз, напротив, протекает с толстокишечным, экссудативным поносом. В первые дни заболевания стул может быть довольно обильным и каловым, с частотой около 5 раз в день, но уже тогда видно много прозрачной слизи, совершенно нехарактерной для поражения тонкой кишки. В дальнейшем частота стула возрастает до 10 – 20 и более раз в сутки, испражнения теряют каловый характер, слизь становится стекловидной, к ней примешивается кровь, что придает испражнениям вид малинового желе. В острый период некоторых больных беспокоят почти постоянные, реже схваткообразные боли по периферии живота, иногда и тенезмы. В отсутствие специфической терапии по мере прогрессирования процесса болевой синдром стихает. Для наших широт и в наши дни амебиаз – экзотическая инфекция, ее можно ожидать у больных, прибывших из стран тропического и субтропического пояса, в том числе Средней Азии и Закавказья.

В последние десятилетия идентифицирован ряд вирусных агентов, вызывающих острые кишечные ин-

фекции у детей и взрослых с зимне-весенней сезонностью. К ним относится ротавирус. В нашей стране разработана диагностика ротавирусной инфекции, которая подлежит регистрации. В Госсанэпиднадзор РФ в год поступают сведения о 6 – 7 тыс. заболевших, что, конечно, не отражает истинную распространенность инфекции. Ее не следует недооценивать и по клиническим соображениям. Почти у 85 % взрослых больных ротавирусная инфекция протекает в тяжелой и средней тяжести формах. На фоне умеренно выраженного синдрома тонкокишечной диареи у 7 % больных развиваются настолько сильные боли в животе, что их необоснованно оперируют с подозрением на «острый живот».

Синдром диареи встречается и при других инфекциях, их клинической расшифровке помогает выявление аккомпанирующих симптомов и правильно проведенное бактериологическое (вирусологическое, паразитарное, гельминтологическое) обследование.

Первая и главная задача врача амбулаторной службы при выявлении больного с диареей – решить вопрос о наличии у него кишечной инфекции, оценить необходимость госпитализации или возможность обследования и лечения в домашних условиях. Следует подчеркнуть, что при секреторной диарее вопрос чаще всего решается в пользу наличия инфекции и

необходимости госпитализации для проведения интенсивной регидратации и реминерализации.

## 2.4. Поражения ротоглотки

Зевом (*fauces*) принято называть образование, включающее мягкое нёбо (нёбную занавеску), корень языка, нёбно-язычные (передние) и нёбно-глочочные (задние) дужки. На границе носовой, ротовой полости и глотки располагается кольцо Пирогова – Вальдейера, представленное нёбными, глоточной, язычной, трубной миндалинами, скоплениями лимфоидной ткани и единичными рассеянными фолликулами в слизистой оболочке глотки. Слизистая оболочка зева имеет густую сеть сосудистых и лимфатических капилляров. Особая роль принадлежит отводящим лимфатическим сосудам зева и нёбных миндалин, которые направляются к близлежащим лимфатическим узлам заглочочного пространства и к шейным глубоким лимфатическим узлам.

Ангинами обычно называют воспалительные процессы в лимфоидной ткани глотки – преимущественно в нёбных миндалинах. Ангины сопровождаются симптомами общего инфекционного заболевания, выраженными в большей или меньшей степени в зависимости от вида возбудителя, клинической формы,

состояния иммунитета. Исторически сложилось так, что изменения в ротоглотке при инфекционных заболеваниях также называют ангинами. В этом контексте лучше избегать термина «ангина» и отдать предпочтение термину «поражение зева» или, еще точнее, – «поражение ротоглотки». Существуют инфекционные болезни, при которых поражение ротоглотки является самым частым, важным и ярким синдромом, вокруг которого и строится диагностический и дифференциально-диагностический процесс. Примером может служить дифтерия глотки (зева). При других инфекциях поражение ротоглотки относится, в числе других 2 – 3 синдромов, к кардинальным, например, при скарлатине, инфекционном мононуклеозе и др. Наконец, при некоторых инфекциях (брюшной тиф, иерсиниозы) поражение ротоглотки возможно, так как обусловлено патогенетически, но остается второстепенным – дополняющим, но не определяющим общую картину заболевания.

При выявлении изменений в ротоглотке для правильного распознавания их природы следует прежде всего упорядочить все обнаруженные симптомы. Для этого оценивают: наличие и степень гиперемии или бледности слизистых оболочек; наличие и степень выраженности отека слизистых оболочек и близлежащих тканей; характер границ гиперемии и отека; при



наличии налетов – их локализацию, скорость (темпы) образования, распространенность, цвет, консистенцию, характер поверхности, внешний вид поверхности после снятия пленок, их возобновляемость; при наличии эрозий и язв – их число, величину, форму, характер краев и дна; реакцию регионарных лимфатических узлов, их характер, величину, болезненность, спаянность и пр. Сам факт последовательного описания обнаруженных изменений в зева и в миндалинах становится фактором, существенно облегчающим «узнавание» инфекции, правильную тактику обследования больных. Самое же главное – нельзя рассматривать изменения в зева в отрыве от других проявлений заболевания.

Трудно не распознать поражение зева при скарлатине, настолько характерны его проявления и спектр сопутствующих симптомов. Все симптомы скарлатины имеют единую патогенетическую основу и являются следствием токсинемии и генерализованного токсического расширения мелких сосудов во всех органах, в том числе в коже (сыпь) и слизистых оболочках ротоглотки. Авторы прошлых лет любили называть изменения в зева при скарлатине «пылающим зевом с языками пламени». В самом деле, при этом заболевании во время осмотра ротоглотки видна очень яркая разлитая гиперемия, охватывающая обычно толь-

ко боковые миндалины (а иногда и все кольцо Пирогова – Вальдейера) и дужки, язычок, мягкое небо, заднюю стенку глотки. Гиперемия резко обрывается там, где слизистая оболочка мягкого неба переходит в слизистую оболочку, покрывающую твердое небо. Так как эта граница всегда неровная, то и возникает эффект «языков пламени», которые обращены в сторону бледно-розового твердого неба. Иногда на фоне гиперемии можно видеть энантему – очень мелкие точечные красно-багровые пятнышки (так воспринимаются расширенные сосуды, идущие перпендикулярно фронтальной поверхности). Если энантема есть, то она локализуется обычно в центре мягкого неба, чуть выше язычка. Слизистые оболочки всегда отечны. Этим объясняется резкая боль в горле при глотании, которая всегда есть при скарлатине. Надо упомянуть, что в особо тяжелых случаях на пылающих миндалинах могут появляться слизистые и даже фибринозные налеты, как следствие циркуляторных расстройств. В современных условиях такие налеты встречаются очень редко. В доантибиотическую эру скарлатинозные поражения зева держались до 6 дней, при налетах – до 2 нед. При адекватной антибиотикотерапии (природные и полусинтетические пенициллины, макролиды, олеандомицин, реже левомицетин) эти сроки сокращаются вдвое. Изменения в

зеве при скарлатине развиваются на фоне высокой лихорадки (39 – 40 °С и выше), возникающей внезапно. Она часто сопровождается ознобом и однократной или повторной рвотой, возникающими вследствие интоксикации экзотоксином В-гемолитического стрептококка группы А. Особенностью скарлатинозной интоксикации является и возбуждение ЦНС, особенно у детей, которые, несмотря на высокую температуру тела, остаются подвижными, бегают, кричат, становятся неуправляемыми. Патогенетически обусловлено раннее двухстороннее увеличение регионарных лимфатических узлов, но этот симптом может отсутствовать. Если первичный скарлатинозный лимфаденит развивается, то чаще увеличиваются передневерхние лимфатические узлы, которые плотны на ощупь и слабо болезненны, редко их размеры увеличиваются значительно. Безусловно, помогает диагнозу в высшей степени характерный внешний вид скарлатинозного больного – горящие щеки, яркие припухшие губы, бледный носогубный треугольник, блестящие глаза, диффузная точечная сыпь на гиперемизированном фоне кожи, которая лучше всего видна в тех местах, где кожа более нежная. Есть еще один симптом поражения слизистой оболочки при скарлатине – это так называемый скарлатинозный малиновый язык. Этот признак обнаруживается после очище-

ния языка от грубого белого налета, обычно с 3 – 4-го дня болезни. Подобный симптом встречается еще при псевдотуберкулезе, реже – при кишечном иерсиниозе, но при этих инфекциях никогда не бывает столь выраженного поражения зева.

Весьма своеобразны и типичны изменения в зеве при дифтерии. Следует, однако, подчеркнуть, что у многих больных дифтерия развивается на фоне хронического тонзиллита, кроме того, больные при появлении болей в горле почти сразу начинают антибиотикотерапию, которая абсолютно недостаточна при этой инфекции (требуется обязательная специфическая терапия антидифтерийной сывороткой), но может исказить клинический облик заболевания. В таких случаях дифференциальный диагноз дифтерии становится сложным даже для специалиста.

Проблема диагностики дифтерии состоит в том, что и типичные изменения в зеве нередко не распознаются, о чем свидетельствует опыт эпидемии этой инфекции начала 90-х гг. в Санкт-Петербурге. Ее последствия могли быть значительно тяжелее и трагичнее. Спасительным моментом стала повторная иммунизация населения нашего города против дифтерии, ограничившая ее распространение. Значительную роль сыграло неукоснительное соблюдение приказа Минздрава РФ, обязывающего обследовать на

дифтерию (посевы из носа и зева на VL) всех без исключения больных ангиной. Таким образом были выявлены больные, у которых амбулаторные врачи не находили клинических оснований заподозрить дифтерию и начать адекватную терапию.

Преобладающей является дифтерия глотки (90 – 95 % всех случаев заболевания), которая классифицируется на локализованную, распространенную, субтоксическую и токсическую формы. Самой частой из них считается локализованная форма, которая, в свою очередь, чаще всего протекает как пленчатая форма.

В типичных случаях дифтерия редко начинается ознобом и резким повышением температуры тела, а боли в горле могут быть незначительными или вовсе отсутствовать (что связано с известным анальгезирующим действием некротоксина коринобактерий дифтерии). Симптоматика первых суток болезни в подавляющем большинстве случаев остается за пределами внимания врача. Появляются очаги опалесценции на миндалинах на фоне их умеренной гиперемии и незначительного набухания. В течение нескольких часов эти нежнейшие пленчатые образования грубеют, приобретают серый цвет. В первые сутки может сформироваться впечатление, что одна миндалина поражена больше, чем другая. На вторые сутки налеты

уже имеют классический вид: они плотные, гладкие, с перламутровым блеском, четко очерченными краями, серого цвета, с трудом снимаются шпателем, обнажая кровоточащую поверхность. Опущенная в сосуд с водой пленка тонет, она не растирается между предметными стеклами. На месте снятого налета очень скоро, в течение нескольких часов, образуются новые налеты – это важнейший дифференциально-диагностический признак дифтерии, строго обоснованный патогенетически. Токсины (главным образом, некротоксин) возбудителя дифтерии вызывают некроз многослойного эпителия миндалин, повышение проницаемости сосудов, их парез и ломкость и стаз крови. В итоге происходит протекание плазмы крови в окружающие ткани. Фибриноген крови при контакте с тромбопластином некротизированного эпителия превращается в фибрин, который крепко спаивается с подлежащими тканями. Дифтерийная пленка всегда видна как дополнительная ткань и обязательно возобновляется после насильственного снятия до тех пор, пока действует токсин.

После формирования пленок боли в горле могут усиливаться, но все-таки не достигают такой интенсивности, как при стрептококковой ангине. Может увеличиться и отек миндалин, при этом гиперемия зева остается невыраженной, иногда имеет цианотиче-

ский оттенок. В отсутствие специфической противодифтерийной терапии образование фибрина продолжается, пленки приобретают складчатость, становятся еще более грубыми, затем рыхлыми и снимаются легче.

Совершенно так же происходит образование и эволюция пленок при распространенной форме дифтерии зева (15 – 18 % случаев). Ее течение может не отличаться от течения локализованной формы, но обычно интоксикация и отек миндалин более выражены. Разница состоит в том, что налеты выходят за пределы миндалин и захватывают слизистые оболочки передних и задних небных дужек, язычка (который при всех формах утолщается и удлиняется из-за отека), а иногда – задней стенки глотки.

Значительно острее, стремительнее и тяжелее протекает токсическая форма дифтерии зева. Начало обычно бурное, температура тела может достигать 40 °С при бледности кожных покровов, крайней слабости и жалобах на боли в горле. Выражен отек миндалин, иногда они настолько увеличиваются, что закрывают просвет, соприкасаясь друг с другом. Налеты имеют такой же характер, как при других формах дифтерии зева, но могут быть более грубыми, толстыми, приобретать грязно-серый цвет. Самый важный критерий диагностики токсической формы – наличие

отека шейной клетчатки. При всех формах дифтерии зева увеличиваются до умеренных размеров шейные лимфатические узлы, которые остаются эластичными, их болезненность небольшая или умеренная.

Постановка диагноза существенно облегчается во время вспышки и эпидемии, когда настороженность врачей всех специальностей в отношении дифтерии возрастает. Верификация диагноза проводится бактериологическим методом – выделением возбудителя из зева и носа.

Более всего на дифтерию глотки может быть похоже поражение зева при инфекционном мононуклеозе, который вызывается вирусом Эпштейна – Барр из группы герпетических вирусов. Обычно ангины при этих заболеваниях имеют вид катаральных, фолликулярных, лакунарных, но возможны язвенно-некротические варианты с образованием в ряде случаев фибринозных пленок. В таких обстоятельствах при осмотре зева обнаруживается умеренная гиперемия и умеренный отек миндалин, язычка, задней стенки глотки, при этом на миндалинах видны различные по величине желтовато-белые рыхлые шероховатые легко снимающиеся налеты. Если в процесс вовлечены небные миндалины, что случается нередко, у больных возникает затруднение дыхания, гнусавость, появляется храп во сне. Диагностические сомнения лучше все-



го разрешать, оценивая клиническую картину инфекции в целом. При инфекционном мононуклеозе всегда увеличены, как правило очень значительно, лимфатические узлы по заднему краю грудино-ключично-сосцевидной мышцы, шейные и затылочные лимфатические узлы, нередко они имеют вид пакетов. При этом заболевании в абсолютном большинстве случаев имеет место спленомегалия, часто – гепатомегалия, чего не бывает при дифтерии. Совершенно различна при этих инфекциях картина периферической крови. Верификация диагноза инфекционного мононуклеоза проводится с помощью специальных лабораторных методов – ПЦР, ИФА, иммуноблоттинга.

Сходную, мононуклеозоподобную картину могут иметь поражения зева при цитомегаловирусной инфекции, листериозе, токсоплазмозе, ВИЧ-инфекции. При этих заболеваниях возможна и мононуклеозоподобная реакция периферической крови, которая, однако, выражена в меньшей степени и сравнительно быстро исчезает.

В последние годы опубликованы многочисленные работы, посвященные вирусной инфекции Эпштейна – Барр с рецидивизирующим (хроническим) течением. Как и инфекционный мононуклеоз, эта инфекция чаще всего встречается у молодых людей, поэтому часто описывается как «болезнь женихов», «болезнь

студентов», «яппи-грипп» и т. п. В литературе можно встретить и название «болезнь 80-х», указывающее на время идентификации рецидивирующей формы вирусной инфекции Эпштейна – Барр как самостоятельной нозологической формы. Заболевание клинически характеризуется симптоматикой мононуклеоза, рецидивирует в течение многих месяцев с возвратом всех или многих симптомов, в том числе поражения зева и реакции периферической крови. В других случаях заболевание протекает как «синдром хронической усталости».

На первый взгляд большое сходство с дифтерией глотки имеет язвенно-пленчатая ангина Симановского – Плаута – Венсана. По своей сути это фузоспирохетоз. Встречается у ослабленных больных, злостных курильщиков, при снижении местного иммунитета вследствие различных причин, при плохом уходе за полостью рта. В этих условиях обживается собственная условно патогенная флора рта (*Bac. fusiformis*, *Sp. buccalis*), но не исключена и передача этих возбудителей от человека к человеку. При фузоспирохетозной ангине на поверхности нёбных миндалин появляются кратерообразные изъязвления («минус ткань»), дно которых выполнено творожистым налетом серого, желтого или зеленоватого цвета. Он легко снимается шпателем, а иногда отторгается самостоятель-

но, открывая кровоточащую поверхность. Иногда патологический процесс выходит за пределы миндалин, и тогда язвы с налетами можно обнаружить и на задней стенке глотки, деснах, дужках. «Устрашающая» картина, которая открывается при осмотре зева, никак не соответствует обычно удовлетворительному самочувствию и состоянию больных, незначительным болям в горле, нормальной и субфебрильной температуре тела, слабо выраженному регионарному лимфадениту. Этот диссонанс – самый надежный пункт в разграничении ангины Симановского – Плаута – Венсана и других поражений ротоглотки. Неосложненный фузоспирохетоз ротоглотки протекает благоприятно, завершается выздоровлением к концу первой, реже – второй недели.

Распознавание этой ангины облегчается при одностороннем, более частом поражении миндалин. Диагноз ангины Симановского – Плаута – Венсана вообще не труден, если о ней помнить.

Когда происходит вторжение в измененные слизистые оболочки зева другой, обычно кокковой, микрофлоры, клиническая картина резко меняется и становится похожей на симптомокомплекс ангин, вызванных гноеродной флорой.

Упомянутый выше диссонанс в значительной степени свойствен и сифилитическому поражению зева

– первичному и вторичному. Первичный шанкр обычно располагается на одной миндалине, которая инфильтрирована, безболезненна и выступает в просвет зева. На ней видна темно-красная язва, края которой круто спускаются к ее дну, покрытому фибринозным экссудатом; его легко снять, обнажив ровное дно язвы. Язва имеет возвышающиеся края большой («хрящевой») плотности, отсюда название «твердый шанкр». Лимфатические узлы увеличиваются незначительно, обычно с одной стороны в области угла нижней челюсти, имеют плотно-эластичную консистенцию, безболезненны (если нет вторичной кокковой инфекции). При вторичном сифилисе поражение миндалин, естественно, двухстороннее и сопровождается другими проявлениями заболевания, в частности сыпью на кожных покровах.

Выделяют эритематозную, эрозивную и наиболее частую папулезную формы поражения зева. На резко гиперемизированном фоне на миндалинах, небных дужках, мягком и твердом небе, а иногда и на щеках видны слегка возвышающиеся белые или серые довольно крупные бляшки, которые могут сливаться и покрывать слизистые оболочки ротоглотки сплошным беловатым налетом с неровными (зигзагообразными) краями. Налет легко снимается или отторгается самостоятельно, и тогда обнажается эрозивная по-

верхность различной площади. Отек оболочек незначительный, может вовсе отсутствовать. Отсюда и боли в горле не выражены. Самочувствие и состояние больных страдает мало. Теоретически возможно образование гуммозных язв при третичном сифилисе, в современных условиях они практически не встречаются. Трудности в диагностике сифилитических поражений зева легко преодолеваются при использовании комплекса специфических реакций на сифилис. За последние 7 лет заболеваемость сифилисом в нашей стране возросла более чем в 60 раз, что следует помнить при дифференциальной диагностике вообщее и ангина в частности.

То же можно сказать о туберкулезе, заболеваемость которым многократно увеличилась в России в последние годы. Изменения в зеве при туберкулезе случаются редко, в особо тяжелых и запущенных случаях и выглядят своеобразно при обеих формах – милиарной и инфильтративной. При милиарной форме выражены отек и гиперемия слизистых оболочек мягкого неба, небных дужек и миндалин, сквозь оболочки просвечивают мелкие серовато-желтые бугорки. Процесс разворачивается на фоне сильной лихорадки. При инфильтративной форме миндалины и мягкое небо поражаются реже, основные проявления обнаруживаются на дужках, боковых валиках ротоглотки и

на задней стенке глотки, иногда и на языке. На фоне их инфильтрации появляются бледно-розовые язвы неправильной формы, как бы выбитые пробойником. Они могут сливаться, но не бывают сплошными. Нередко язвы покрыты серым салыным налетом, после его снятия (без всяких затруднений) на дне можно видеть вялые грануляции. Если язвы есть и на миндалинах, то они весьма болезненны при дотрагивании шпателем и при глотании. При обширных язвах миндалины могут почти полностью разрушаться. При инфильтрации мягкого нёба и дефектов нёбных дужек пища попадает в нос; речь становится гнусавой и неразборчивой.

Герпангина, вопреки своему названию, не имеет никакого отношения к герпетическим инфекциям: это одна из форм энтеровирусной инфекции (вирус Коксаки А). При герпангине боли в горле незначительны, лихорадка редко бывает высокой. При осмотре в первые часы заболевания на фоне умеренно диффузно-гиперемированной слизистой оболочки зева можно разглядеть числом 5 – 12 единичные мелкие красные папулы (1 – 2 мм в диаметре), которые в течение нескольких часов эволюционируют в пузырьки. Очень скоро, через 1 – 2 дня, они вскрываются, оставляя после себя поверхностные эрозии с сероватым налетом и с узкой каймой гиперемии. Отдельные эрозии

могут сливаться, тогда дефекты слизистой оболочки увеличиваются до 10 мм, но сами они остаются поверхностными и заживают через несколько дней без следа. Излюбленная локализация энантемы при герпангине – нёбные дужки, реже элементы появляются также на нёбе, языке, нёбных миндалинах. В большинстве случаев развивается регионарный лимфаденит с увеличением и небольшой болезненностью подчелюстных лимфатических узлов, возможен микрополиаденит, как при любой энтеровирусной инфекции. Для диагностики важно, что герпангина чаще носит характер вспышек и эпидемий с четкой летне-осенней сезонностью; в другое время она встречается редко – в виде спорадических случаев.

Практически так же выглядят изменения в зеве при ветряной оспе, однако дифференциальный диагноз герпангины и энантемы при ветрянке всегда прост. При ветряной оспе всегда есть везикулярная сыпь на коже, в том числе волосистой части головы. В принципе и при герпангине Коксаки вирусной этиологии возможна сыпь, но она всегда эфемерна и никогда не бывает везикулярной. При генерализованном опоясывающем лишае у иммунокомпрометированных лиц иногда возникает энантема на слизистой оболочке зева, неотличимая от ветряночной. При их разграничении решающую роль может сыграть анамнез жизни: опоя-

сывающий лишай развивается только у лиц, переболевших ветряной оспой.

Поражения зева – самая частая (после гриппа и ОРЗ) причина обращения больных к врачу амбулаторной службы. Основную часть ангин, конечно, составляют банальные ангины (катаральные, фолликулярные, лакунарные). Однако устанавливая диагноз «ангина», во избежание клинических и эпидемиологических осложнений, необходимо в обязательном порядке провести дифференциальный диагноз с поражениями зева при инфекционных болезнях. Иногда возникает необходимость и в разграничении инфекционных поражений зева с поражениями при гематологических заболеваниях.

## **2.5. Лимфопролиферативный синдром**

Лимфопролиферативный синдром (син.: синдром увеличения лимфатических узлов, лимфаденопатия) имеет в своей основе увеличение размеров лимфатических узлов различной природы. Лимфатические узлы при этом пальпируются в одной или нескольких группах. Возможны четыре группы причин увеличения лимфоузлов: а) увеличение числа доброкачественных лимфоцитов и макрофагов в процессе им-



мунного ответа на антиген; б) инфильтрация воспалительными клетками при инфекциях, когда в процесс вовлекаются лимфоузлы; в) пролиферация в лимфоузлах злокачественных лимфоцитов и макрофагов; г) инфильтрация лимфоузлов метастатическими злокачественными клетками. По своей сути, т. е. по морфологической характеристике, можно выделить две группы лимфаденопатий: воспалительные и опухолевые.

Увеличение лимфатических узлов чаще всего говорит о воспалительном процессе в районе их локализации. Обычно при этом имеет место острый лимфаденит, хронический лимфаденит, хронический тонзиллит, злокачественная опухоль лимфатических узлов – лимфома (см. цветную вклейку, рис. 17).

Воспалительная лимфаденопатия протекает в виде регионарной воспалительной лимфаденопатии (острый лимфаденит), регионарной воспалительной лимфаденопатии с бубонами, регионарной воспалительной лимфаденопатии с первичным аффектом или генерализованной воспалительной лимфаденопатии. Увеличение лимфатических узлов наблюдается при различных инфекциях, воспалительных процессах, опухолях, иммунных реакциях. В оценке лимфаденопатии важно отметить, произошло ли увеличение единичного лимфатического узла или многих,

каковы они на ощупь: болезненные, мягкие, твердые, как резиновый шарик или как пуля, слиты с окружающими тканями и между собой или разделены, не было ли заметного похудания в последнее время.

Среди инфекционных заболеваний лимфаденит чаще всего встречается при инфекционном мононуклеозе, краснухе, аденовирусных заболеваниях, бруцеллезе, токсоплазмозе, туберкулезе, ВИЧ-инфекции (табл. 10).

*Таблица 10*

## Типичные причины генерализованной лимфаденопатии

Заболевания	Тесты	Заболевания	Тесты
Бактериальные: – сифилис – бруцеллез	Серология Серология	Протозойные: – токсоплазмоз	Серология
Вирусные: – инфекционный мононуклеоз – ЦМВ-инфекция – краснуха – ВИЧ-инфекция	Серология, ПЦР Серология, ПЦР Серология Серология, ПЦР ИФА, иммуноблот	Опухоли: – лейкоз  – лимфомы	Гемограмма, миелограмма Биопсия лимфатических узлов
		Прочие: – саркоидоз	Клиника

**Острая лимфаденопатия.** Регионарные воспалительные лимфаденопатии – острый лимфаденит представляет собой местное или распространенное воспаление лимфатических узлов. Они набухают, становятся теплыми, болезненными на ощупь, кожа над

ними краснеет. Чаще всего у детей воспаляются подчелюстные лимфатические узлы. Местное увеличение шейных лимфатических узлов бывает при остром воспалении миндалин (ангине) или глотки (фарингите). Проникновение гноеродной инфекции через рану на руке вызывает воспаление подмышечных или локтевых лимфатических узлов, на ноге – паховых лимфатических узлов. Лимфаденит узлов брыжейки (оболочки из соединительной ткани, через которую кишка снабжается нервами и сосудами) вызывает спазмообразные боли в животе, напоминающие острый аппендицит. При распространенном лимфадените воспаляются многие лимфатические узлы. Это бывает при инфекционном мононуклеозе, кори, краснухе, некоторых кишечных инфекциях (сальмонеллез, иерсиниоз).

Обычно при остром лимфадените увеличиваются один, реже 2 – 3 лимфоузла, они мягкой консистенции, чаще всего довольно болезненны, подвижны, не спаяны с кожей, при выраженном воспалении кожа над увеличенным лимфоузлом может быть гиперемированной. Надо искать входные ворота инфекции. Это могут быть инфицированные раны, фурункулы, абсцессы, мастит, панариций, больные зубы. Нередко бывают случаи лимфаденита при уже полностью затихшем воспалении в первичном очаге. Иногда вместе с лимфаденитом определяется лимфанго-

ит – красный тяж от входных ворот инфекции к увеличенному лимфоузлу.

*Регионарные воспалительные лимфаденопатии с первичным аффектом.* При ряде инфекционных заболеваний развивается регионарный умеренно выраженный лимфаденит, и всегда можно обнаружить первичный аффект в виде участка гиперемии с инфильтрацией вокруг. В последующем на месте гиперемии образуется корочка, затем эрозия или язвочка. Регионарные лимфоузлы небольших размеров – менее 2 см в диаметре, болезненные, не нагнаиваются. Такие симптомы характерны для группы заболеваний с природной очаговостью – марсельской лихорадки, клещевого сыпного тифа Северной Азии, лихорадки цуцугамуши, везикулярного риккетсиоза, клещевого энцефалита. Заболевания эти возникают в эндемичных зонах. Окончательный диагноз ставится на основании серологических исследований.

*Аденовирусные заболевания.* Среди всех форм респираторных инфекций аденовирусные заболевания чаще всего проявляются в том числе генерализованной лимфаденопатией. Увеличиваются преимущественно подчелюстные, заднешейные и затылочные узлы, они достигают величины вишни, становятся подвижными и болезненными. Наблюдаются также умеренная лихорадка, ринит, конъюнктивит, реже фа-

рингит.

Из хронических инфекционных заболеваний регионарное увеличение лимфоузлов с развитием первичного аффекта (шанкра) характерно для первичного сифилиса.

Бруцеллез относится к заболеваниям, при которых также происходит вовлечение лимфоидного аппарата в патологический процесс, в этом случае характерен микрополиаденит. Значительное увеличение лимфоузлов при бруцеллезе отмечается нечасто. Некоторые из них могут быть болезненными, другие нет. Подозрение на бруцеллез должно возникнуть, если в анамнезе имеются указания на пребывание больного в эндемичных очагах, контакт с сельскохозяйственными животными. Характерны для бруцеллеза разнообразные формы поражения опорно-двигательного аппарата – артриты, синовиты, бурситы, миозиты. Часто выявляются признаки поражения нервной системы в виде радикулитов. Диагноз подтверждается с помощью внутрикожной пробы Бюрне и серологических исследований с применением специфических диагностикумов.

*Краснуха* – острое вирусное заболевание, названное так по основному симптому – появлению с первого дня болезни по всему телу красноватой бледной сыпи. Лимфаденопатия весьма характерна для крас-

нухи: увеличиваются лимфатические узлы, расположенные позади ушных раковин, сосцевидного отростка, в затылочной и шейной областях. Обычно они величиной с горошину, плотные и болезненные.

*Инфекционный мононуклеоз* – острое вирусное заболевание, ведущим синдромом которого является генерализованное увеличение лимфатических узлов практически во всех группах. Чаще увеличиваются шейные и подмышечные узлы, они небольших размеров, эластичной консистенции, болезненные, подвижные, не спаяны между собой и кожей, не нагнаиваются. Лимфаденопатия сочетается с лихорадкой, гепатомегалией и спленомегалией, часто бывает ангина.

Инфекционный мононуклеоз необходимо дифференцировать с опухолями лимфатической системы. Не менее трудна дифференциальная диагностика между инфекционным мононуклеозом и токсоплазмозом.

Лабораторно диагноз устанавливается на основании типичных изменений гемограммы: лейкоцитоз в пределах  $12 - 15 \times 10^9/\text{л}$ , нейтропения и увеличение доли мононуклеаров. Подтверждают диагноз мононуклеоза положительные результаты реакции гетероагглютинации. Специфичной является также реакция связывания комплемента с антигеном вируса Эпштейна – Барр.

Но приходится в стационаре встречаться с ситуацией, когда лабораторное обследование первоначально может привести к ошибочному диагнозу.

*ВИЧ-инфекция.* У больных ВИЧ-инфекцией лимфаденопатия является одним из наиболее характерных симптомов, она носит генерализованный характер и развивается уже на ранних стадиях болезни. У больных выявляются увеличенные затылочные, заднешейные, аксиллярные, надключичные, кубитальные лимфоузлы, которые в норме не пальпируются. Увеличиваются периаортальные и медиастинальные лимфатические узлы. Значительное увеличение группы торакальных или абдоминальных лимфоузлов обычно свидетельствует о присоединении суперинфекции, распространенном туберкулезе, атипическом микобактериозе, гистоплазмозе или лимфоме.

Увеличение лимфатических узлов наблюдается во всех или в большинстве групп, размеры узлов до 2 – 3 см в диаметре, они плотные, болезненные при пальпации, не спаяны с кожей. ВИЧ-инфекцию необходимо заподозрить, если лимфаденопатия сочетается с 2 – 3 наиболее постоянно встречающимися симптомами: снижением массы тела на 10 % и более, хронической диареей продолжительностью более 1 мес., перемежающейся или постоянной лихо-

радкой более 1 мес. Выявление у больного пневмоцистной пневмонии, кандидозного эзофагита, саркомы Капоши или криптококкового менингита делает диагноз ВИЧинфекции почти несомненным. Для лабораторного подтверждения диагноза проводится серодиагностика – выявление анти-ВИЧ-антител в ИФА и иммунном блотинге.

*Бубоны и лимфадениты.* Бубон – это регионарный лимфаденит паховой области (нередко некоторыми авторами неправильно применяют и для аденитов иных областей – локтевой, подмышечной и пр.). Бубоны – увеличение лимфатических узлов до размеров 3 – 5 см в диаметре с нередким нагноением и распадом. Наличие бубонов характерно для бубонной формы чумы, туляремии, венерического лимфогранулематоза.

Среди инфекционных заболеваний бубоны наиболее характерны для чумы и туляремии. Если заболеваемость туляремией в последние годы доведена до единичных случаев, то чума периодически дает эпидемические вспышки в мире, единичные случаи регистрируются на территориях СНГ.

При чуме первичные, т. е. близкие к месту входных ворот инфекции, лимфадениты – периадениты (первичные бубоны) появляются чаще на 2-й день болезни, причем тем позднее, чем тяжелее протекает чу-



ма. Типично развитие одного первичного бубона, реже их может быть два и более, вплоть до развития по-лиаденита. У каждого десятого больного появляются и вторичные бубоны соответственно волнам инфек-ционного процесса, в среднем на 4-й, 8-й и 14-й дни болезни, а у отдельных больных и позднее. Количество бубонов нарастает с тяжестью чумы. Харак-терно появление резкой болезненности одновременно с появлением первичных бубонов, однако у части боль-ных боль на месте будущего бубона появляется на 1 или даже 2 дня раньше самого лимфаденита.

Первичные бубоны рано, в течение 1 – 2 сут, до-стигают максимального размера, в среднем 2 – 3 см в диаметре. Чем тяжелее протекает чума, тем долъ-ше происходит увеличение первичного бубона и тем больших размеров он достигает. Размеры вторичных бубонов бывают меньшими, в среднем 2 см в диамет-ре, их размер соответствует тяжести болезни.

Локализуются первичные бубоны в пахово-бедрен-ной области (у  $\frac{3}{4}$  больных), в  $\frac{1}{4}$  случаев развивается аденит в шейной и подмышечной областях. Редко от-мечаются локтевые лимфадениты. Чем легче проте-кает чума, тем чаще развиваются первичные бубоны в паховой области, чем тяжелее, тем чаще появляют-ся шейные адениты.

Вторичные адениты у половины больных локализу-

ются в области шеи и реже – в паховой или бедренной (у каждого четвертого больного) и подмышечной областях.

Период «расцвета», т. е. максимального размера первичного бубона, длится в среднем 4 дня, и на 7 – 8-й день болезни среднестатистический бубон начинает уменьшаться. Он сохраняется в среднем 12 дней, боль в бубоне исчезает раньше – на 9 – 10-й дни болезни.

Вторичные бубоны исчезают быстрее первичных, за исключением тяжелого течения. Первичные бубоны характеризуются резкой болезненностью (100 %), плотностью (88 %), гиперемией кожи над бубоном (73 %), наличием периаденита, что делает невозможным прощупать отдельные лимфоузлы в конгломерате (68 %) и лишает бубон подвижности (65 %), а также и гиперемией бубона (65 %).

Думать о чуме следует, если больной приехал из природного очага этой болезни – Забайкалья, Закавказья, районов Каспийского и Аральского морей. Диагноз чумы подтверждается выделением возбудителя из пунктата бубона.

Характерны бубоны и для клиники туляремии. Предположение о туляремии должно возникнуть при указании на контакт с грызунами, при укусах кровососущих насекомых. Бубоны не спаяны с кожей и между

собой. Развитие бубона медленное, распад происходит к концу третьей недели. Нередко процесс характеризуется поражением подмышечных и шейных лимфатических узлов. Диагноз ставится на основании результатов исследований методами ПЦР, ИФА, РПГА.

Для клиники содоку также характерны адениты, в диагностике помогает указание на укус крысы, развитие на месте укуса первичного аффекта, повторные периоды лихорадки, появление уртикарной сыпи. Лимфаденит чаще всего развивается в подмышечной области. Диагноз устанавливается при анализе крови и материала из первичного аффекта – обнаруживаются спирохеты или стрептобациллы.

*Хронический лимфаденит* – длительное увеличение лимфатических узлов характерно для туберкулеза. Обычно поражаются глубокие шейные и брыжеечные узлы. Причиной их воспаления является распространение инфекции с кровью из первичного туберкулезного очага. В начале заболевания лимфатические узлы плотные, безболезненные, отделяются один от другого. Позже они спаиваются друг с другом и с прилегающей кожей, нагнаиваются. Гной выходит через свищевой канал или трещины кожи, образующие язвочки.

Длительное распространенное увеличение лимфатических узлов свойственно сифилису, хроническому

бруцеллезу и некоторым специфическим инфекциям. Хронические формы токсоплазмоза чаще протекают с увеличением лимфатических узлов. Наиболее характерно увеличение мезентериальных лимфатических узлов и развитие мезаденита. Диагностика основывается на данных клиники и лабораторного подтверждения токсоплазмоза.

Саркоидоз относится к заболеваниям, характеризующимся образованием эпителиоидно-клеточных гранул без казеозного некроза в различных органах и тканях. Практически у всех больных наблюдается поражение внутригрудных лимфатических узлов и легких. На основании рентгенологической картины выделяют три стадии саркоидоза: I – увеличение внутригрудных лимфатических узлов; II – внутригрудная лимфаденопатия в сочетании с диссеминацией в легких; III – поражение легких без увеличения внутригрудных лимфатических узлов. Примерно у 10 – 15 % больных наблюдается генерализованное течение саркоидоза с различными внегрудными проявлениями (поражение кожи, органа зрения, сердца, увеличение печени и селезенки и т. д.), наличие которых имеет неблагоприятное прогностическое значение. Особенностью саркоидоза является несоответствие между выраженностью морфологических изменений и клинических симптомов; даже при наличии достаточно значитель-

ных рентгенологических признаков поражения легких дыхательная недостаточность нередко отсутствует или выражена незначительно (кстати, этот факт имеет определенное диагностическое значение). Для диагностики саркоидоза проводят биопсию внутригрудных лимфатических узлов или легких; информативной может быть также биопсия кожи, печени, конъюнктивы.

*Злокачественная форма лимфаденопатии* – лимфома по частоте встречаемости среди онкологических заболеваний детей занимает третье место. Заболевание начинается с увеличения лимфатических узлов, чаще шейных, иногда надключичных, подмышечных или паховых, без каких-либо признаков местного воспалительного процесса, который мог бы это объяснить. При пальпации лимфатические узлы твердые или плотно-эластичные на ощупь, на поздних стадиях болезни спаиваются с окружающими тканями. Симптомы болезни зависят от места локализации процесса. Если поражаются лимфатические узлы грудной полости и сдавливаются воздухоносные пути, возникает сухой кашель. Лимфома в брюшной полости приводит к непроходимости кишечника.

В связи с пандемией ВИЧ-инфекции лимфома стала встречаться значительно чаще и среди взрослых. Среди злокачественных форм поражения лимфо-

идной ткани выделяются лимфогранулематоз (син. болезнь Ходжкина) и неходжкинские лимфомы (син. лимфосаркомы). Под лимфомой понимают опухоли, исходящие из лимфоидной ткани. По типу роста они делятся на нодулярные и диффузные, причем первые часто трансформируются во вторые. По клеточному составу диффузные лимфомы дифференцируются на небластные, включающие лимфоцитарные, пролимфоцитарные, лимфоплазмоцитарные клетки, и бластные, представленные лимфобластами и иммунобластами. В последней группе при ВИЧ-инфекции наибольший интерес представляет лимфома Беркитта (африканская лимфома), этиологически связанная с вирусом Эпштейна – Барр, как все бластные лимфомы, характеризующаяся злокачественным течением и быстрой генерализацией. Риск развития лимфомы у больных СПИДом в 100 раз выше, чем в популяции в целом.

При лимфоме в случаях поражения лимфатических узлов (чаще на шее или в надключичной области) отмечается их увеличение в размерах, плотно-эластическая консистенция, подвижность, так как они не спаяны с окружающей клетчаткой. При поражении лимфатических узлов средостения развивается синдром верхней полой вены (расширение вен передней грудной стенки). При поражении миндалин появляет-

ся ощущение инородного тела в горле, миндалины быстро увеличиваются в размерах. При локализации лимфомы в желудке, чаще в его теле или антральной области, клиника напоминает рак или язвенную болезнь. Поражение толстой кишки напоминает также клинику рака. Возможны поражения и паренхиматозных органов.

## **2.6. Психоневрологические синдромы**

Вовлечение нервной системы в патологический процесс в той или иной степени характерно для всех инфекционных заболеваний, но в большинстве случаев это проявляется как следствие интоксикации общими симптомами в виде головной боли, вялости, слабости, снижения работоспособности. Однако при некоторых инфекционных заболеваниях поражение центральной или периферической нервной системы проявляется непосредственным вовлечением в патологический процесс вещества мозга (энцефалит, миелит), его оболочек (менингит) или периферической нервной системы (радикулит, неврит). Так, при брюшном тифе неврологические нарушения связаны с выраженной интоксикацией, при сыпном тифе – с сосудистой дистонией, при клещевом менингите – с вирусным поражением вещества мозга, при менинго-

кокковом менингите – его оболочек. Для ВИЧ-инфекции характерна полисимптоматика поражения нервной системы, что объясняется как непосредственным действием ВИЧ на клетки ЦНС, так и спектром суперинфекций, формирующихся на иммуносупрессивном фоне. Хотя нервная система постоянно вовлекается в патологический процесс при ВИЧ-инфекции, в 30 % клинические проявления патологии центральной нервной системы выражены ярко. Чаще всего суперинфекция определяет локальный или диффузный патологический процесс: криптококки, токсоплазмы, *Candida*, цитомегаловирус. Очаговое поражение бывает обусловлено лимфомой. Наиболее характерен ряд симптомокомплексов: менингизм, энцефалит, менингит, гемипарезы, мозжечковая атаксия, судорожный синдром, СПИД-дементный комплекс.

Неврологические проявления поражения нервной системы заключаются в одних случаях в преимущественном вовлечении в процесс головного мозга, в других – спинного мозга, в третьих – оболочек, а в четвертых – периферических нервов и корешков.

В каждом конкретном случае клиника характеризуется симптомами, свойственными данному виду патологии. Так, для вакуолярной миелопатии характерны парестезии и слабость в ногах, а при оценке неврологического статуса выявляются парапарез, мышечная



спастичность, атаксия. Периферическая нейропатия характеризуется парестезиями, слабостью и дистальной атрофией.

*Менингеальный синдром* может развиваться при многих инфекционных заболеваниях, но в наибольшей степени он характерен для нейроинфекций вирусной, бактериальной природы, ряда паразитозов. Некоторые нейровирусные заболевания чаще возникают в определенном возрасте. Так, аденовирусные, энтеровирусные и парагриппозные инфекции в 90 % случаев отмечены у детей до 5 лет, поражение нервной системы при паротите в 80 – 85 % случаев у детей в возрасте 5 – 14 лет. Неврологические расстройства, обусловленные вирусом герпеса простого, более чем в половине случаев отмечаются у лиц 25 – 29 лет, заболевания, вызванные вирусом *varicella-zoster* и вирусом лимфоцитарного хориоменингита, также, главным образом, у взрослых.

Менингеальный синдром включает совокупность таких симптомов поражения мозговых оболочек, как головная боль, рвота, ригидность затылочных и спинных мышц, симптомы Кернига (невозможность полного разгибания ноги в коленном суставе после предварительного сгибания ног под прямым углом в тазобедренном и коленном суставах) и Брудзинского (при пассивном нагибании головы к груди у больного, лежащего

го на спине, происходит рефлекторное сгибание ног в коленных и тазобедренных суставах). Менингеальный синдром развивается при менингите, субарахноидальном или паренхиматозном кровоизлиянии, абсцессе мозга, отеке мозга. Характерен менингеальный синдром и для менингизма. В отличие от менингита при менингизме имеются менингеальные симптомы, но состав цереброспинальной жидкости неизменен. Менингизм нередко встречается при различных интоксикациях и инфекционных заболеваниях и возникает за счет раздражения мозговых оболочек, а не истинного воспалительного процесса в них.

Менингеальный синдром – нередко встречающееся проявление инфекционных заболеваний (менингококковый менингит), в других случаях – как одна из форм болезни (туберкулезный менингит), в третьих – как одно из проявлений общей патологии (криптококковый менингит при ВИЧ-инфекции). Но во всех случаях имеет место основной патоморфологический субстрат – воспаление оболочек мозга с накоплением жидкости в субарахноидальном пространстве, а также желудочковой системе.

Клиническая картина менингита проявляется менингеальными симптомами в сочетании с изменениями спинномозговой жидкости.

По характеру изменений в ликворе менингиты де-

ляются на гнойные и серозные. Гнойные менингиты, как правило, этиологически связаны с гноеродными кокками, серозные – с вирусами, микобактерией туберкулеза, бледной спирохетой.

Среди менингитов бактериальной природы у взрослых чаще всего возбудителями являются *Streptococcus pneumoniae* и *Neisseria meningitidis*, много реже – *Haemophilus influenzae*. В то же время последний возбудитель обнаруживается примерно у половины заболевших детей. Бактериальные менингиты также обуславливают стафилококки, стрептококки группы В, грамотрицательные палочки, анаэробы, энтеробактерии (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Citrobacter*, *Listeria monocytogenes*, *Clostridium perfringens*) и другие микробы. Нередко менингиты могут быть смешанной этиологии – бактериально-бактериальные, бактериально-вирусные и вирусно-вирусные.

Гнойные менингиты классифицируют на первичные и вторичные. В случаях, когда заболевание развивается у здорового человека, – это первичный, если же формированию менингита предшествуют имеющиеся очаги гнойной инфекции (чаще гнойный средний отит, гайморит, сепсис или туберкулез), то он расценивается как вторичный.

В группе вирусных менингитов наиболее часты-

ми возбудителями являются вирусы Коксаки, ЕСНО, вирус эпидемического паротита, реже – вирус лимфоцитарного хориоменингита, герпесвирусы. Вторичные вирусные менингиты можно рассматривать как осложнения ряда инфекционных заболеваний: кори, краснухи, ветряной оспы.

При гнойных менингитах в спинномозговой жидкости обнаруживают преимущественно нейтрофильный плеоцитоз, при серозных – преобладание лимфоцитов.

При менингите помимо воспаления оболочек мозга всегда вовлекаются в процесс сосудистые сплетения (хориоидит) и слизистая желудочков (вентрикулит). В результате спаечных процессов нарушается всасывание и циркуляция цереброспинальной жидкости, что приводит к развитию внутричерепной гипертензии. В процесс могут вовлекаться вещество головного и спинного мозга, корешки, черепные нервы, сосуды мозга.

Воспалительный процесс в одних случаях локализуется преимущественно на основании головного мозга (базиллярный менингит), наиболее характерный для туберкулезного и сифилитического менингита, в других приобретает тотальный характер, как это свойственно менингококковому менингиту.

При менингите на фоне клинически выраженных

менингеальных явлений всегда имеют место в той или иной степени признаки энцефалита, что обусловлено тесным соседством оболочек с веществом мозга, общностью их сосудистой системы и ранимостью клеток коры головного мозга. Следовательно, по своей сущности менингит часто является менингоэнцефалитом, клинический синдром которого складывается из нескольких групп симптомов: сугубо менингеальные симптомы (истинные менингеальные симптомы), энцефалитические симптомы, гипертензионно-окклюзионные симптомы, симптомы поражения черепных нервов, общеинфекционные симптомы.

К истинным менингеальным симптомам относятся: головная боль, перкуторная болезненность черепа; тошнота, рвота, изменения ритма сердца, нарушения функции кишечника. Первая группа симптомов возникает вследствие раздражения чувствительных окончаний тройничного нерва, а также парасимпатических и симпатических волокон, иннервирующих оболочки головного мозга и их сосуды. Вторая объясняется раздражением рецепторов блуждающего нерва, заложенных в пределах мозговых оболочек, или его ядер.

Головная боль – наиболее демонстративное проявление поражения мозговых оболочек. Она развива-

ется постепенно, нарастание головной боли длится несколько часов или дней. Боль носит характер «распирающей», ощущается по всей голове или преимущественно в лобных, височных или затылочных отделах. Важным компонентом менингеального синдрома является общая гиперестезия. Решающее значение в определении природы менингеального синдрома принадлежит исследованию спинномозговой жидкости.

В одних случаях, особенно при неадекватном лечении гнойного менингита, инфекция, попадая в хориоидальные сплетения, приводит к воспалительному процессу, в результате чего повышается секреторная активность оболочек мозга и возникает гидроцефалия, приводящая к явлениям ишемии. К развитию гидроцефалии приводит слипчивый процесс, приводящий к нарушению циркуляции спинномозговой жидкости, а также вызывающий ущемление черепных нервов на основании мозга.

*Менингоэнцефалит.* Относительно редкая форма менингококковой инфекции, при которой преобладают симптомы энцефалита, а менингеальный синдром выражен слабо.

Для менингококковых энцефалитов характерно быстрое начало и бурное развитие нарушений психики, судорог, парезов, параличей. Прогноз неблагоприятный, даже в современных условиях летальность

остаётся высокой, а выздоровление неполным.

Смешанная форма (менингококкемия + менингит) встречается в 25 – 50 % случаев генерализованной менингококковой инфекции, причем в последние годы определилась тенденция к нарастанию частоты смешанной формы в общей структуре заболеваемости, особенно в периоды эпидемических вспышек. Клинически характеризуется сочетанием симптомов менингококкового сепсиса и поражением мозговых оболочек.

*Серозные менингиты.* В группу серозных менингитов входят асептические серозные менингиты вирусной природы и туберкулезный менингит.

Вирусные (асептические) менингиты чаще всего вызывают вирусы Коксаки, ЕСНО, доброкачественного лимфоцитарного хориоменингита и эпидемического паротита. Серозный менингит может быть вызван и любым другим нейротропным вирусом, когда на высоте вирусемии в процесс вовлекаются оболочки мозга.

Серозный менингит обычно начинается остро или подостро, у больного при умеренном повышении температуры появляются головная боль, рвота, общее недомогание, напряжение шейных мышц и симптом Кернига. При пункции в спинномозговой жидкости выявляется лимфоцитарный плеоцитоз с легким повышением белка при нормальном содержании глюкозы.

Серозный менингит или менингоэнцефалит развивается у 0,1 % больных эпидемическим паротитом. Клиника менингита развивается через 3 – 6 дней после начала болезни.

Серозный менингит относится к одной из наиболее частых и тяжелых форм энтеровирусной инфекции. Заболевание развивается остро, внезапно: температура повышается до высоких цифр, появляется озноб, сильная головная боль, тошнота, многократная рвота, не связанная с приемом пищи, мышечные боли, иногда боли в животе. Менингеальный синдром возникает на 2 – 3-й день от начала болезни, он выражен умеренно, возможна диссоциация симптомов, т. е. имеется симптом Кернига при отсутствии или слабой выраженности ригидности мышц затылка. При энтеровирусном менингите ликвор чаще прозрачный, иногда опалесцирующий, цитоз повышен преимущественно за счет лимфоцитов, содержание белка нормальное или слегка повышенное. Течение таких серозных менингитов, как правило, доброкачественное.

*Туберкулезный менингит.* В отличие от других бактериальных и вирусных менингитов туберкулезный менингит в большинстве случаев развивается постепенно, проявляясь нарастающей головной болью на фоне невысокой температуры, к которой лишь через несколько дней присоединяются рвота, адинамия,



оглушенность. В начале 2-й недели болезни выявляется поражение черепно-мозговых нервов, чаще глазодвигательного и отводящего. В конце 2-й недели возникают расстройство функции тазовых органов и спутанность сознания. В половине случаев у больных менингит возникает на фоне активного процесса, чаще всего у больных с гематогенно-диссеминированным легким.

На ранних стадиях болезни значительные трудности представляет дифференцирование менингита от вирусных менингитов. Даже незначительные признаки нарушения глазодвигательной иннервации и снижение содержания глюкозы в цереброспинальной жидкости свидетельствуют в пользу поражения оболочек.

Туберкулезный менингит без адекватной терапии практически всегда приводит к смерти в течение нескольких часов или суток, тогда как при своевременном начале лечения, длящегося много месяцев, как правило наступает полное выздоровление. При запоздалой диагностике, особенно в случаях тяжелого течения менингита, наличия затемнения сознания, очаговых поражений и гидроцефалии, исход неблагоприятный.

Туберкулезный менингит обычно диагностируется до получения результатов бактериологического ис-

следования, так как рост *Mycobacterium tuberculosis* в культуре может наступить не ранее 5-й недели. Любой подострый менингит с лихорадкой и низким содержанием глюкозы в спинномозговой жидкости следует рассматривать как туберкулезный. Диагноз базируется на основании клинической картины, выявления активного туберкулеза легких (у  $\frac{1}{3}$  больных – милиарного) и положительной туберкулиновой пробы, обнаруживаемых у половины больных. Диагноз подтверждается выявлением кислотоустойчивых микобактерий в мазке ликвора. В спинномозговой жидкости обычно выявляется низкая концентрация глюкозы и увеличение числа лимфоцитов. Содержание белка в ликворе почти всегда повышено, что часто приводит к образованию сгустка или пленки при отстаивании жидкости.

*Энцефалитический синдром.* В связи с ростом удельного веса вирусных болезней в структуре инфекционных заболеваний человека все большую актуальность приобретают вирусные инфекции с поражением нервной системы. Последняя международная классификация болезней человека включает следующие вирусные инфекции нервной системы: острый полиомиелит (острый паралитический полиомиелит, ассоциированный с вакциной, острый паралитический полиомиелит, вызванный диким заве-

зненным или природным вирусом, и неуточненный, острый непаралитический полиомиелит), медленные вирусные инфекции центральной нервной системы (болезнь Крейтцфельдта – Якоба, подострый склерозирующий панэнцефалит, прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия, другие медленные вирусные инфекции центральной нервной системы, медленные вирусные инфекции центральной нервной системы неуточненные), бешенство (лесное бешенство, городское бешенство, бешенство неуточненное), комариный вирусный энцефалит (комариный вирусный менингоэнцефалит, японский энцефалит, западный лошадиный энцефалит, восточный лошадиный энцефалит, энцефалит Сент-Луи, австралийский энцефалит, калифорнийский энцефалит, болезнь, вызванная вирусом Росио, другие комариные вирусные энцефалиты, комариный вирусный энцефалит неуточненный), клещевой вирусный энцефалит (клещевой вирусный менингоэнцефалит, дальневосточный клещевой энцефалит, центральноевропейский клещевой энцефалит, другие клещевые вирусные энцефалиты, клещевой вирусный энцефалит неуточненный) и другие вирусные энцефалиты, не классифицированные в других рубриках (из классификации исключены доброкачественный миалгический энцефаломиелит, лимфоцитарный хориоменин-

гит, энцефалит, вызванный вирусами герпеса, кори, опоясывающего лишая, полиомиелита, эпидемического паротита), в группу которых входят энтеровирусный энцефалит, аденовирусный энцефалит, вирусный энцефалит, передаваемый членистоногими.

Среди наиболее распространенных острых инфекционных заболеваний, при которых энцефалитический синдром является ведущим и определяет клинику болезни, на первом месте стоит клещевой энцефалит. Клещевой энцефалит может быть примером различных вариантов поражения центральной нервной системы вирусной этиологии. Наибольшие морфологические изменения при клещевом энцефалите наблюдаются в центральной нервной системе, особенно в передних рогах спинного мозга, стволе головного мозга, зрительных буграх, гипоталамической области, в мозжечке. Морфологическая картина характерна для диффузного менингоэнцефалита.

*Энтеровирусные энцефалиты* и менингоэнцефалиты встречаются реже, чем менингиты. Энцефалитические симптомы при энтеровирусных инфекциях могут быть компонентом серозного менингита или развиваться самостоятельно. При наличии менингита проявления энцефалита многообразны. Уже в первой стадии заболевания у больных появляется псевдоневрастенический синдром, который проявляется

раздражительностью, эмоциональной лабильностью, нарушением формулы сна, ухудшением аппетита и оживлением всех сухожильных и периостальных рефлексов. По мере прогрессирования болезни возникают локальные и генерализованные судорожные припадки. На смену оживлению сухожильных и периостальных рефлексов приходит их угнетение. Наряду с признаками раздражения клеток коры головного мозга могут возникать явления выпадения как следствие угнетения и гибели части нервных элементов. Тяжесть заболевания широко варьирует. Возможны судороги, нистагм, нарушения речи, акта глотания, психические расстройства, эпилептические припадки.

Среди клинических вариантов энтеровирусных поражений вещества мозга паралитическая полиомиелитная форма болезни встречается в теплое время года и чаще – как спорадическое заболевание. Чаще наблюдается у детей. Клиника похожа на паралитическую форму полиомиелита, но протекает намного легче. Температура тела нормальная или субфебрильная. Развиваются вялые параличи умеренной выраженности. У ребенка изменяется походка – он как бы прихрамывает на одну ногу, при этом прогибается колено, свисает стопа, снижается мышечный тонус. Болезнь тянется несколько недель. Итогом могут быть небольшая гипотония и гипотрофия конечно-

стей. Редко, но возможны и тяжелые формы с летальным исходом. Диагноз устанавливается при выделении вируса из фекалий, носоглоточной слизи, крови, спинномозговой жидкости или выявлении нарастания титра специфических антител.

*Бешенство* относится к группе зоонозных заболеваний и протекает как своеобразный энцефалит. В отличие от клещевого энцефалита клиника поражения нервной системы при бешенстве более постоянна, менее вариабельна.

Болезнь вызывается вирусом, относящимся к группе миксовирусов. Характерными синдромами являются гидрофобия, аэрофобия, фотофобия. Развивается «пароксизм бешенства»: страх, болезненные спазмы глотки, судорожное стягивание ее, мучительная одышка, сердцебиение, бледность, холодный пот. Затем пароксизмы прекращаются, наступает «зловещее успокоение», болезнь переходит в III стадию – паралитическую. Сознание спутано, зрачки широкие, реакция на свет отсутствует, экзофтальм. Парезы глазодвигательных нервов. Сухожильные рефлексy повышаются. Смерти предшествует коллапс. Диагноз устанавливают по типичным приступам водобоязни, характерным судорогам со спазмом глотки и дыхательных мышц.

*Ботулизм* – отравление нейротоксинами бакте-

рий ботулизма, протекающее с тяжелым поражением центральной и периферической нервной системы. Неврологическая клиника при ботулизме объясняется расстройством нервно-мышечной системы передачи: развивается пресинаптическая блокада вследствие прекращения освобождения ацетилхолина, нарушения ионного равновесия (увеличение содержания магния и снижение кальция).

Ботулинический токсин имеет сродство к мотонейронам передних рогов спинного мозга и двигательных ядер ствола. Ботулизм является токсикоинфекцией: вместе с зараженной пищей в организм попадают токсин и бактерии ботулизма в виде спор. Токсин гематогенно поражает нервную систему и внутренние органы. Бактериальная инфекция внутренних органов приводит к дополнительной интоксикации организма. При морфологическом исследовании нервной системы обнаруживаются энцефалит, ботулинические радикулоневриты. Заболевание развивается при нормальной температуре тела. Первые симптомы – общая слабость, сухость во рту, диплопия, фотофобия, шаткая походка, головная боль, часто желудочно-кишечные расстройства, затем появляется туман перед глазами, параличи мимических мышц, отвисание нижней челюсти, сиплый голос, невнятная гнусавая речь, афония, затруднение и невозможность

глотания, слабость мышц шеи. В неврологической симптоматике могут преобладать глазодвигательные, бульбарные, дыхательные расстройства. Отсюда различают офтальмоплегическую, фаринголарингоглоссоплегическую (бульбарную) форму с дыхательной недостаточностью. При офтальмоплегической форме наступает двоение, паралич аккомодации, птоз, анизокория, мидриаз и отсутствие реакции зрачков на свет, тотальная офтальмоплегия. При фаринголарингоглоссоплегической форме расстраивается секреция слюны, слез, слизи; отсюда – резкая сухость слизистых оболочек, чем и объясняются кератиты, назофарингиты, глосситы. Ощущение сжимания в глотке указывает на расстройство акта глотания, которое переходит в дисфагию и афагию. Голос становится сиплым, смыкание голосовой щели и функция надгортанника ослабевают. Дизартрия переходит в анартрию. Наблюдается затруднение вдоха без выраженной одышки. Из-за парезов диафрагмы преобладает грудной тип дыхания, жизненная емкость легких снижается. Возникают приступы удушья, кашлевой рефлекс ослабевает. Характерно мерцание симптомов по миастеническому типу: приступы удушья сменяются глубоким дыханием. При тяжелых формах наблюдается сочетание глазодвигательных, бульбарных симптомов с дыхательной недостаточностью. К 3



– 4-му дню при типичном течении болезни наступает развернутая картина ботулизма.

Наибольшую опасность для жизни представляют парезы и параличи мышц глотки, гортани, языка и дыхательной мускулатуры. Поражение парасимпатической системы обуславливает развитие запоров и задержки мочи. Сознание на всем протяжении болезни ясное, сухожильные рефлексy вызываются. Состав цереброспинальной жидкости всегда нормальный. Все виды чувствительности сохраняются. В редких случаях отмечаются парестезии в языке, на лице. Иногда после окончания острой фазы выявляется симметричное снижение чувствительности по полиневритическому типу. Погибает в среднем  $\frac{1}{4}$  заболевших, при тяжелом и крайне тяжелом течении при отсутствии ИВЛ —  $\frac{2}{3}$  больных.

Дифференциальный диагноз проводят с миастенией, инфарктом ствола мозга, дифтерийной полиневропатией, бульбарной формой полиомиелита, дифтерийными параличами, отравлениями (метиловым спиртом, атропином, беленой, грибами). Нельзя не отметить, что все еще велико число случаев несвоевременной диагностики ботулизма.

*Миелитический синдром.* Наиболее характерен миелитический синдром для полиомиелита (детский

спинальный паралич) – остро вирусного заболевания, характеризующегося поражением клеток передних рогов спинного мозга и ядер двигательных черепных нервов, что обуславливает развитие вялых параличей с арефлексией и атрофией мышц.

Различают вирусоносительство, абортивный, паралитический спинальный полиомиелит. К более редким формам относятся бульбарный, связанный с поражением черепных нервов и мозговых центров, и понтинный, проявляющийся изолированным поражением ядер лицевого нерва с парезами мимической мускулатуры.

При паралитической спинальной форме полиомиелита парезам и параличам подвержены разные группы мышц в самых разнообразных комбинациях. Наиболее часто (60 – 80 %) поражаются нижние конечности, на втором месте паралич дельтовидной мышцы, реже – мышц туловища, шеи, брюшного пресса, дыхательных. Спинальная форма может сочетаться с бульбарной и понтинной. Из черепных нервов поражаются лицевой, реже – отводящий, глазодвигательный, редко – блуждающий, языкоглоточный, подъязычный. Паралич этих нервов сопровождается грозными расстройствами глотания и дыхания.

Клинически с учетом преобладания пораженных мышц выделяют спинальную и бульбарную формы

болезни. К наиболее опасным осложнениям полиомиелита относятся дыхательные нарушения, обусловленные параличом респираторных мышц.

Параличи при полиомиелите очень различны по распространенности, наблюдаются моно-, паратетраплегии с различной степенью вовлечения в процесс бульбарной мускулатуры и мускулатуры туловища. В спинномозговой жидкости выявляется лимфоцитарный плеоцитоз при нормальном содержании белка и глюкозы; изредка (в 5 % случаев) ликвор нормальный.

Дифференциальный диагноз непаралитических форм полиомиелита с серозным, вызванным энтеровирусами, труден и без вирусологического исследования возможен только при эпидемической вспышке полиомиелита.

*Энцефалопатии.* Среди наиболее распространенных инфекционных заболеваний настоящего времени энцефалопатии чаще развиваются при ВИЧ-инфекции и при осложненных формах вирусного гепатита с парентеральным механизмом передачи (гепатиты В, СиD) как проявление острой печеночной недостаточности.

В основе острой печеночной недостаточности лежит поступление в кровотоки больших количеств токсических продуктов белкового обмена, которые недостаточно обезвреживаются печенью (аммиак, фенол,

метионин, триптофан, индол, скатол). Процесс связан с массивным или субмассивным некрозом паренхимы печени. Клинические признаки вызваны накоплением в крови церебро-токсических продуктов, изменяется соотношение содержания молочной и пировиноградной кислоты, в силу чего нарушается кислотно-щелочное равновесие. Развивающийся ацидоз способствует выходу калия из клеток мозга и внутриклеточной гипокалиемии. Возникает вторичный гиперальдостеронизм, который еще больше усугубляет гипокалиемию. Нарушается микроциркуляция, развивается отек мозга. С поражением ЦНС связано нарушение психического статуса – немотивированные поступки, нарастание адинамии, галлюцинации и бред, психотическое состояние, тремор конечностей, слабость, недомогание. Далее возникают клонические судороги, переходящие на отдельные группы мышц, в тяжелых случаях – непроизвольное мочеиспускание и дефекация. Постепенный переход в кому. Нарастает желтуха, повышается температура. Присоединяется геморрагический синдром, печень нередко уменьшается в размерах, исчезает кожный зуд.

Таким образом, печеночная энцефалопатия – понятие, объединяющее различные неврологические и психические нарушения, развивающиеся в результате некроза печени. Печеночная энцефалопатия как

проявление острой печеночной недостаточности характеризуется тремя группами симптомов: нарушениями психического статуса, объективными неврологическими нарушениями и изменениями электроэнцефалограммы.

В процессе болезни нарушения сознания и психики прогрессируют от забывчивости и спутанности сознания до ступора и комы. Отмечаются также изменения личности, колебания настроения, нарушения почерка, сонливость в дневное время.

Существуют различные модификации схем тяжести проявлений печеночной энцефалопатии. Некоторые авторы выделяют четыре степени тяжести энцефалопатии: 1-я, для которой характерны изменения настроения, 2-я – неадекватное поведение и сонливость, 3-я – ступор и 4-я – кома.

Тяжесть церебрального синдрома зависит от формы и тяжести поражения печени и может колебаться от неврастенической утомляемости и раздражительности до тяжелого прогрессирующего поражения мозга со спутанностью и утратой сознания. Клиническая картина складывается из двух симптомов – изменений психики и двигательных расстройств. Нарушения психики, иногда обозначаемые как «эпизодический сопор», развиваются внезапно, особенно после приема с пищей больших количеств животного белка

(мясо или рыба) или применения препаратов, содержащих аммиак. Они заключаются в своеобразном изменении сознания, когда больные перестают ориентироваться в окружающем, совершают немотивированные поступки. Такие состояния обычно длятся от нескольких часов до нескольких дней и иногда прогрессируют до печеночной комы. Выживаемость при энцефалопатии 3 – 4-й градации не превышает 10 – 40 %. В коме погибает 80 % больных.

Таким образом, печеночная кома – конечная стадия печеночной энцефалопатии. Печеночная кома – это бессознательное состояние, обусловленное нарушением функции ствола мозга. Кома характеризуется потерей сознания, нарушением функции всех анализаторов ЦНС и расстройством жизненно важных функций организма. По степени тяжести различают 4 степени комы. Печеночную кому необходимо дифференцировать с комами иной этиологии.

*Деменция.* Понятие «деменция» подразумевает диффузное нарушение психических функций в результате органического поражения мозга, проявляющееся первичными нарушениями мышления и памяти и вторичными эмоциональными и поведенческими расстройствами. Клиническая картина деменции зависит от темперамента больного, возраста пациента, времени начала болезни, локализации процесса,

его характера и скорости прогрессирования. Ранний признак – нарушение способности рассуждать и объяснять, проявляющееся в трудности оценить ситуацию в целом и соответственно реагировать на это. К примеру, у больного страдает разумность суждений в профессиональной, научной или социальной области, изменения же в сфере бытовой деятельности незаметны. Нарушается память, при этом воспоминание недавно происшедших событий нарушается в большей степени, чем событий отдаленных. Даже если существенно изменены оба вида памяти, механическая память некоторое время может сохраняться. В более тяжелых случаях деменции нарушения памяти сочетаются с расстройством восприятия, что ведет к дезориентации в пространстве и времени. У ряда больных нарушение волевого контроля ведет к эмоциональной неустойчивости, что проявляется возбуждением и импульсивным поведением. Этим объясняются акты насилия, алкогольные эксцессы и сексуальные отклонения.

Доминирующим настроением может быть эйфория с шумным весельем и гиперактивностью, или депрессия, тревожность, или же маниакальное возбуждение, что до некоторой степени определяется предшествующим психологическим складом. На поздних стадиях развивается апатия.

Обычно больные становятся небрежными в одежде, неопрятными, в конечной стадии развивается недержание мочи. В первую очередь это связано со снижением внимания к себе и, кроме того, с отсутствием понимания и повреждением лобной доли. Нередко речь подвергается прогрессирующей дезинтеграции, может развиваться любая форма афазии, обусловленная локальным повреждением мозга. У некоторых больных нарушается также функция речи в целом: она становится все более бессмысленной, можно распознать лишь отдельные слова или фразы. Обычно развиваются агнозия и апраксия. На поздних стадиях, также независимо от природы заболевания, часто наблюдается симптом Бабинского.

В группе наиболее распространенных в настоящее время инфекционных заболеваний деменция как синдром наиболее характерна для ВИЧ-инфекции. Клинике СПИД-деменции свойственны ранние и поздние проявления.

## **2.7. Синдром острой сосудистой недостаточности (синдром шока)**

Выделяются три формы острой сосудистой недостаточности – обморок, коллапс, шок. Однако, согласно современным представлениям, обморок сле-



дует относить к проявлениям регионарного нарушения кровообращения. Коллапс и шок в настоящее время чаще объединяются в единую форму, поскольку патогенетически и клинически они мало отличаются друг от друга. Полагают, что шок отличается от коллапса определенной стадийностью в своем развитии и степенью органических изменений, в частности центральной нервной системы, реакция со стороны которой, а также со стороны других органов, при шоке выражена в большей степени и более продолжительна. При коллапсе больной не теряет сознания, адекватен, но у больного, кроме заторможенности, отмечается отсутствие реакции на боль, теряется адекватность восприятия окружающей среды.

Под шоком понимают состояние, при котором длительное уменьшение тканевой перфузии приводит к генерализованному нарушению функции клеток организма. Факторы, вызывающие острую сосудистую недостаточность, разнообразны. Условно можно выделить 7 групп причин: а) шок, вызванный потерей жидкости: кровопотери, потеря белков, обезвоживание организма; б) поражение сердца: острый инфаркт миокарда, аритмии; в) бактериемия: инфекционно-токсический шок; г) повышенная чувствительность: анафилаксия, реакция на лекарства; д) поражения нервной системы: поражения спинного мозга,

ганглионарная блокада; е) препятствия кровотоку: легочная эмболия, расслаивающаяся аневризма, турникетный шок; ж) гормональная недостаточность: недостаточность надпочечников.

Определяющим в патогенезе любого вида шока является гиповолемия, абсолютная или относительная, которая приводит к несоответствию между объемом циркулирующей крови и емкостью сосудистого русла. Механизмы развития гиповолемии различны в зависимости от причин шока. Вследствие кровопотери, обезвоживания, рвоты, поносов развивается абсолютная гиповолемия. При ряде кризисных состояний формируется относительная гиповолемия. Так, при остром инфаркте миокарда, аритмиях гиповолемия возникает из-за снижения сердечного выброса левого желудочка, при тромбоэмболии легочной артерии – правого желудочка. При бактериальном шоке гиповолемия развивается вследствие выхода большого количества крови из активной циркуляции и скопления ее в неактивных венозных бассейнах.

Вследствие гиповолемии в организме включается ряд механизмов, компенсирующих это состояние. Клиника шока разовьется в том случае, если эти механизмы окажутся недостаточными. В таких ситуациях образуется порочный круг. Помимо гиповолемии основными звеньями этого круга являются: нарушение

ние микроциркуляции и реологических свойств крови, секвестрация крови в венозных бассейнах, снижение сердечного выброса.

Клиническая картина во многом определяется основным заболеванием, но есть ряд общих для всех видов шока симптомов. Обычно больные жалуются на выраженную слабость, сознание в ряде случаев заторможено. Характерен внешний вид: кожа бледная, чаще всего вследствие спазма сосудов кожи, а также анемии при кровопотерях; она покрыта холодным липким потом, что свидетельствует о тяжелых нарушениях тканевого обмена. При прогрессировании шока появляется «мраморность» кожи. Обычно наблюдается разлитой «серый» цианоз, что вызвано нарушением утилизации кислорода тканями. Пульс частый, малого наполнения, мягкий, в тяжелых случаях нитевидный. Артериальное давление снижается, систолическое – до 80 мм рт. ст. и ниже. Развиваются олиго- и анурия. У больных снижается центральное венозное давление из-за значительного уменьшения венозного возврата к сердцу.

Среди лабораторных показателей отмечается повышение уровня гематокрита, гемоглобина, что свидетельствует об уменьшении объема циркулирующей крови. Объем циркулирующей крови может быть определен с помощью метода разведения красителя

или радиоизотопным методом. Объем циркулирующей крови в большинстве случаев при шоке снижается. В динамике нарушается кислотно-щелочное равновесие, в частности развивается метаболический ацидоз. Нередко наблюдается также респираторный ацидоз, обусловленный дыхательной недостаточностью.

Инфекционно-токсический шок развивается вследствие инфицирования кровеносного русла бактериями. Шок возникает обычно на фоне высокой температуры. Под воздействием бактериальных токсинов происходит выход большого количества крови из активной циркуляции и скопление ее в неактивных венозных бассейнах (преимущественно венах брюшной полости). Это приводит к относительной гиповолемии. Чаще шок развивается при заболеваниях, вызванных грамотрицательными бактериями.

Бактериальный шок наблюдается преимущественно у пожилых людей. Диабет и хронические заболевания печени относятся к предрасполагающим факторам. Шок наиболее часто осложняет сепсис вследствие поражения мочеполовых органов, но может развиваться у больных гнойным холециститом, тяжелой пневмонией. У больного с синдромом шока сознание спутано. Кожа вначале может быть теплой и сухой, но гипотензия в этот момент уже есть. В дальнейшем

кожа становится холодной и влажной. Позже, чем при других видах шока, развивается бледность кожи и разлитой цианоз. Часто наблюдается рвота, поносы. Угнетается дыхание, нарушаются функции печени. Типичным лабораторным признаком шока является лейкопения и нейтропения, лейкопения сохраняется долго, а число нейтрофилов нарастает.

*Анафилактический* шок обусловлен повышенной чувствительностью организма к чужеродному белку или чаще – различного рода лекарственным препаратам. Клинические признаки анафилактического шока развиваются очень быстро, летальный исход может наступить до развертывания всей клинической картины шока.

Анафилактический шок может развиваться у любого больного, находящегося на лечении, особенно на антибиотикотерапии.

*Гиповолемический* шок обусловлен абсолютной потерей крови, жидкости и белка. Кровопотери могут быть явными и скрытыми. В практике терапевта чаще всего встречаются явные кровотечения из носа при геморрагических диатезах, гипертонической болезни, болезни Рандю – Ослера, легочные кровотечения вследствие туберкулеза, рака легкого, гастроуденальные кровотечения при язвенной болезни, геморрагическом гастрите, синдроме Мэллори – Вейс-

са, раке желудка, портальной гипертензии; кишечные кровотечения у больных язвенным колитом, раком толстой кишки, ишемическим колитом. Диагностика причины явного кровотечения должна осуществляться параллельно с противошоковыми мероприятиями, в некоторых случаях после остановки кровотечения. Решающими методами диагностики носовых и гастродуоденальных кровотечений являются риноскопия и эзофагогастродуоденоскопия; легочных – срочное рентгенологическое исследование грудной клетки; кишечных – колоноскопия и ирригоскопия.

Диагностические трудности возникают при скрытых кровотечениях. Наиболее частыми причинами их в грудной клетке являются переломы ребер, повреждение легкого, тампонада сердца, разрыв аневризмы аорты или расслаивающаяся аневризма аорты.

При гиповолемическом шоке потеря жидкости может быть наружной и внутренней. В первом случае это поносы при холере, некоторых других острых кишечных заболеваниях, неукротимая рвота, кишечные свищи, длительное отсасывание жидкости из желудка. Внутренние потери жидкости развиваются при перитоните, тяжелых формах острого панкреатита. При обширных ожогах отмечается скопление жидкости в тканях, ближайших от места поражения. Значительное количество жидкости теряется вследствие испа-

рения с поверхности ожога. Кроме того, при ожоге теряется белок, что приводит к гипоальбуминемии, снижению онкотического давления и выходу жидкости в интерстициальное пространство.

В прежние годы острая сосудистая недостаточность встречалась у больных чумой, при тяжелых формах холеры, пищевых токсикоинфекциях. Сегодня с ней чаще приходится встречаться у больных менингококцемией, иктерогеморрагическим лептоспирозом, сальмонеллезом.

Неотъемлемой частью шока является синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), ранние стадии (I – II) которого зачастую не проявляются клинически, а определяются лабораторно. Учитывая скудность применяемых при чуме клинико-лабораторных исследований, эти стадии не выявляются. При шоке III степени клинически манифестный ДВС характеризуется появлением крови в рвотных массах и испражнениях, геморрагической сыпью и кровоизлияниями. А у погибших с клиникой шока IV степени геморрагический синдром отмечается в половине случаев.

Инфекционно-токсический шок (ИТШ) является одним из наиболее частых осложнений, значительно ухудшающих течение и прогноз при тяжелом течении иктерогеморрагического лептоспироза. Клиниче-

ская классификация инфекционно-токсического шока, предложенная В. И. Покровским [и др.] (1989) в отношении менингококковой инфекции, где решающее значение придается клиническим проявлениям и показателям артериального давления, справедлива и при лептоспирозе. Однако сложности с градацией ИТШ при лептоспирозе связаны с тем, что при тяжелом течении лептоспироза, не осложненного шоком, имеются общие клинические признаки, такие как гипотония, тахикардия, умеренная одышка, резкая слабость, адинамия, заторможенность, глухость тонов сердца, снижение температуры тела (в период возможного развития ИТШ), олиго- или анурия, нарушение гемостаза в виде тромбоцитопении. Задача осложняется еще и тем, что при тяжелом течении иктерогеморрагического лептоспироза шок развивается на фоне поражения почек, печени, легких, сердца, геморрагического синдрома.



# ВОПРОСЫ К ГЛАВЕ

1. Оцените роль лихорадки при инфекционных болезнях.
2. Что такое экзо- и эндотоксины?
3. Варианты конфигураций температурных кривых и их роль в диагностике инфекционных болезней.
4. Что такое субфебрилитет?
5. Суть понятия «лихорадки неясного генеза».
6. Виды экзантем и их характеристика.
7. Диарея, типы диарей.
8. Нозологические формы инфекционных болезней, при которых диарея – ведущий синдром.
9. Отличие диарей при дизентерии и холере.
10. Виды поражений ротоглотки при инфекционных болезнях.
11. Особенности поражения ротоглотки при дифтерии и аденовирусной инфекции.
12. Дайте определение понятиям «ангина» и «тонзиллит».
13. Дайте характеристику генерализованной лимфаденопатии.
14. Различие в понятиях «бубон» и «лимфаденит».
15. Менингеальный синдром, менингизм, энцефалитический синдром, деменция при инфекционных

болезнях.

16. Виды шока, развивающиеся при инфекционных болезнях.

# **Глава 3. ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ И ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЬНЫХ**

## **3.1. Диагностика инфекционных болезней**

В современных условиях диагностика инфекционных болезней сохраняет все свои традиционные черты, сформировавшиеся за последние десятилетия. В то же время диагностика характеризуется непрерывным совершенствованием уже найденных приемов и методов распознавания болезней и поисками новых, более эффективных, в том числе экспрессных. Необходимость дальнейшей разработки методов диагностики инфекционных болезней во многом обусловлена тем, что происходит заметное изменение патоморфоза и клинической картины инфекций.

Отмечается тенденция к повышению удельного веса стертых и, напротив, тяжелых, а также атипичных, затяжных форм инфекционных болезней, нарас-

тание частоты смешанных (микст) инфекций бактериальной и бактериально-вирусной этиологии. Эти особенности связаны с изменением всех взаимозависимых факторов, участвующих в развитии инфекционной болезни. Иным стал микроорганизм-возбудитель, изменился макроорганизм, значительно изменились и условия внешней среды. Причинами этих трансформаций в первую очередь являются изменения общей и специфической реактивности организма, массовая вакцинация и ревакцинация населения, профилактическое и лечебное применение гамма-глобулинов, широкое внедрение в практику антибиотиков и других химиотерапевтических препаратов, повышающих неспецифическую аллергизацию организма, и др.

Значение диагностики как процесса распознавания болезней состоит в том, что ранний, точный, исчерпывающий и максимально конкретный диагноз является основой для проведения рациональной и эффективной терапии, позволяет в большинстве случаев предсказать возможные варианты дальнейшего течения и исходов заболевания, а в инфекционной патологии служит еще и исходным моментом в проведении своевременных и направленных противоэпидемических и профилактических мероприятий.

Диагностика инфекционных болезней базируется

на всестороннем и систематическом изучении больного, которое включает сбор анамнеза (в том числе эпидемиологического), объективное динамическое обследование органов и систем, анализ результатов лабораторного и инструментального обследования больного. Анамнез болезни (*anamnesis morbi*) должен быть собран подробно и активно. При опросе следует установить особенности начала заболевания (острое или постепенное), наличие озноба и лихорадки, степень повышения температуры тела, ее колебания, характер диспепсических явлений, локализацию и интенсивность болей (головных, абдоминальных, в мышцах, суставах), нарушение сна и др.

При распознавании инфекционной болезни особое значение имеет эпидемиологический анамнез – полноправный и в определенной степени специфический метод обследования. Он позволяет получить данные о месте, обстоятельствах и условиях, при которых могло произойти заражение, а также о возможных путях и способах передачи возбудителя инфекции другим лицам. Особую ценность имеют анамнестические указания на контакт заболевшего с больным той или иной инфекцией, общение (в том числе профессиональное) с животными – возможными источниками возбудителя, пребывание в эндемическом или эпизоотическом очаге. Не менее необходимо выяснение

вопросов, связанных с условиями быта, отдыха и питания больного, образа жизни, а также получение указаний на укусы насекомых и животных, ранения, травмы, операции, гемотрансфузии и другие лечебные вмешательства, сопровождающиеся нарушением целостности кожных покровов.

Исключительно важны сведения о перенесенных в прошлом инфекциях, проведенных профилактических прививках, возможных поствакцинальных осложнениях и данные о применении больным системных препаратов, иммуноглобулинов, глюкокортикостероидов, цитостатиков, антибактериальных средств и т. п. Клиническое обследование больного следует проводить в определенном порядке. В первую очередь необходимо оценить состояние больного (сохранение сознания и психического равновесия, затемнение и степень потери сознания, заторможенность или возбуждение, эйфория, адекватность поведения).

При осмотре кожных покровов учитывают окраску кожи (бледность, гиперемия, желтушность), влажность, характер и выраженность дермографизма, наличие или отсутствие сыпи (экзантемы). Поражение кожи в виде: а) характерной сыпи или эритематозно-буллезных поражений свойственно многим инфекциям (корь, скарлатина, краснуха, брюшной тиф и

паратифы, сыпной тиф, инфекции герпесвирусной группы, менингококцемия, ГЛПС и другие геморрагические лихорадки, иксодовый клещевой боррелиоз, оспа, рожа, стафилококковая инфекция и др.), б) гнойно-некротического поражения (сап), в) образования булл и карбункулов (сибирская язва).

Поражением слизистой оболочки рта, миндалин, твердого и мягкого нёба сопровождаются ряд инфекционных болезней (грипп и другие ОРВИ). Наличие на слизистой оболочке щек мелкого отрубевидного шелушения в виде белесоватых кучек слущенного эпителия является важным диагностическим признаком кори в продромальный период (симптом Бельского – Филатова – Коплика). Налеты на миндалинах характерны для дифтерии, аденовирусной инфекции. В случаях поражения слизистых оболочек обращают внимание на степень гиперемии и отека слизистой оболочки, характер их границ, а при наличии налетов – на их локализацию, распространенность, цвет, консистенцию, характер поверхности.

Для многих инфекционных болезней характерно увеличение регионарных лимфатических узлов (туляремия, бубонная чума, ВИЧ-инфекция). Для диагностики важна оценка величины узлов, их консистенции, болезненности, смещаемости.

Объективное обследование внутренних органов

также проводится в определенном порядке (сердечно-сосудистая, дыхательная, пищеварительная, система крови, иммунная, мочевыделительная, нервная система, опорно-двигательный аппарат).

Некоторые инфекционные болезни сопровождаются поражением суставов (бруцеллез, иксодовый клещевой боррелиоз).

Для большинства кишечных инфекций характерна диарея (дизентерия, сальмонеллез, эшерихиоз, холера, ротавирусная инфекция, другие вирусные диареи, амебиаз и др.).

При многих инфекционных болезнях наблюдается увеличение печени и особенно увеличение селезенки (вирусный гепатит, тифопаратифозные заболевания, аденовирусная инфекция).

Поражение нервной системы с наличием менингеального или энцефалитического синдромов характерно для менингококкового менингита, клещевого энцефалита, миелит лежит в основе поражения нервной системы при полиомиелите, деменция свойственна ВИЧ-инфекции.

Большое значение в диагностике инфекционных болезней имеет правильная оценка картины периферической крови – гемограммы. Совокупность всех показателей гемограммы, рассмотренная в связи с клинической картиной заболевания, – важное подспо-



рье в распознавании многих инфекций (инфекционный мононуклеоз, коклюш, брюшной тиф, вирусный гепатит и пр.). Это касается и урограммы, которая часто помогает установлению диагноза (лептоспироз, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом).

Симптом – любой признак болезни, доступный определению независимо от метода, который для этого применяется. Существенные для диагностики признаки болезни выявляются как при непосредственном обследовании больного, так и с помощью лабораторно-инструментальных методов.

В инфекционной патологии большая часть симптомов относится к так называемым неспецифическим, или общим: повышение температуры тела, озноб, рвота, нарушение сна, снижение аппетита, слабость и т. д. Все они в той или иной мере встречаются почти при всех инфекционных болезнях, поэтому не могут иметь решающего значения в установлении диагноза.

Очень велика ценность патогномичных симптомов, свойственных только одной нозологической форме и не встречающихся ни при каких других болезнях. Классическими примерами служат пятна Бельского – Филатова – Коплика на слизистой оболочке рта при кори, судорожный кашель с репризами при коклюше, опистотонус при столбняке, звездчатая геморрагическая экзантема при менингококковой инфекции

(менингококцемия), везикулезная сыпь по ходу нервных стволов при *Herpes zoster*, водобоязнь при бешенстве и др. Выделение того или иного возбудителя из крови или экскретов и экскрементов больного также можно считать патогномоничным симптомом заболевания, как и выявление специфических антигенов возбудителя в биологических средах.

Патогномоничны и такие симптомы, как выявление диагностического титра антител при постановке различных серологических реакций и особенно нарастание титра антител в динамике инфекционного процесса. В ряде случаев установление точного нозологического диагноза базируется почти исключительно на выявлении симптома нарастания титра антител в парных сыворотках. В первую очередь это касается гриппа, клиническое разграничение которого от других острых респираторных заболеваний бывает крайне затруднительным, а вирусологическое распознавание в любом случае слишком трудоемким и длительным.

Кроме неспецифических (общих) и патогномоничных симптомов, существует обширная группа признаков, по своему диагностическому значению занимающая между ними промежуточное положение. Они встречаются при многих, в том числе неинфекционных, болезнях. Например, увеличение размеров пе-

чени может быть симптомом острого вирусного гепатита, хронических гепатитов, цирроза, стеатоза и рака печени, брюшного тифа, малярии, болезней крови, острой и хронической сердечной недостаточности и т. д. Спленомегалия – частый симптом инфекционных болезней. Увеличение селезенки с большим постоянством выявляется при брюшном тифе, малярии, висцеральном лейшманиозе, сепсисе, реже при вирусном гепатите и инфекционном мононуклеозе и никогда не встречается при гриппе. Наряду с этим спленомегалия может указывать на патологию системы крови, реже на новообразование в самой селезенке и тромбоз или эмболию селезеночных сосудов и т. д. К этой же группе симптомов можно отнести судороги, различные боли в животе, тенезмы, диарею, изменение гемо- и урограммы, биохимические сдвиги в сы-воротке крови и т. п.

Важным моментом при установлении полного нозологического диагноза следует считать выявление специфического синдрома – сочетания признаков, обусловленных единым патогенезом (интоксикационный, геморрагический, менингеальный, колитический, энтеральный, гепатолиенальный, синдром желтухи, холестаза и пр.) Помимо диагностической ценности, выделение некоторых синдромов имеет большое значение для обоснования патогенетической терапии. В

этом случае различные синдромы имеют неодинаковую значимость. Например, интоксикационный синдром в той или иной степени выраженности встречается при всех инфекционных болезнях. Большую роль выявление синдрома интоксикации играет не в диагностике, а в оценке тяжести течения и прогноза заболевания. Но особенно велико значение правильной оценки этого синдрома в проведении комплексной патогенетической терапии (вплоть до неотложных, интенсивных и реанимационных мероприятий).

Иногда синдром представляет собой сочетание не только клинических симптомов друг с другом, но и лабораторных (биохимических) данных. Примером может служить желтуха, представляющая собой сочетание гипербилирубинемии и связанного с ней прокрашивания кожи и слизистых оболочек, экссудатов и транссудатов. Вместе с тем иктеричность кожи, не сочетающаяся с одновременным прокрашиванием слизистых оболочек и гипербилирубинемией, остается не более чем симптомом («ложная желтуха»), который встречается при гиперкаротинемии, может быть связан с применением риванола, пикриновой кислоты и т. д.

Современной медицине известно около 1500 синдромов и более 5000 болезней. Иными словами, одни и те же синдромы могут быть представлены в кли-

нической картине самых разных заболеваний. Действительно, менингеальный синдром встречается при некоторых формах геморрагического инсульта (чаще всего при субарахноидальном кровоизлиянии), серозных и гнойных менингитах, менингизме; геморрагический синдром – при вирусном гепатите, лептоспирозе, менингококковой инфекции, геморрагических лихорадках, болезни Шенлейна – Геноха, авитаминозе С и др. Следовательно, синдром никогда не может полностью определять клиническую картину заболевания. Обычно можно выделить несколько наиболее постоянных и характерных для данной нозологической формы синдромов, которые и обуславливают симптомокомплекс болезни. Например, классическая клиническая картина дизентерии характеризуется симптомокомплексом, состоящим из проявлений колитического синдрома на фоне синдрома интоксикации.

Симптомокомплекс – это сочетание патогенетически взаимосвязанных синдромов и симптомов, которое встречается при данной нозологической форме в абсолютном большинстве случаев. Несмотря на высокую специфичность, симптомокомплекс данной болезни может быть различным в разные периоды заболевания. Например, при вирусном гепатите симптомокомплекс продромального периода представля-

ет собой сочетание интоксикации, диспепсического, артралгического и некоторых других синдромов, а в желтушный период главные проявления болезни обнаруживаются в форме симптомокомплекса, включающего синдром желтухи, гепатолиенальный синдром, иногда синдром холестаза и т. д.

В диагностике инфекционных болезней используются многочисленные лабораторно-инструментальные методы, среди которых важнейшее место занимают специфические методы (бактериологический, вирусологический, иммунофлюоресцентный, паразитологический, серологический), имеющие целью установление этиологического (нозологического) диагноза.

Материал для специфических методов исследования в зависимости от характера, формы и периода болезни может быть самым разнообразным: кровь, спинномозговая жидкость, мокрота, фекалии, моча, дуоденальное содержимое, пунктаты и биоптаты органов, рвотные массы, отделяемое из язв, смывы со слизистых оболочек, трупный материал.

Паразитологическое обследование основано на микроскопии толстой капли и мазков крови (малярии), мазков крови и костного мозга (лейшманиоз), мазков крови и пунктатов лимфатических узлов (трипаносомоз, токсоплазмоз), кала (амебиаз, балантидиаз), ис-

пражнений и дуоденального содержимого (лямблиоз). Бактериологическое исследование включает посев материала, взятого у больного, на питательные среды, выделение чистой культуры возбудителя и его идентификацию. Определение типовой принадлежности микроорганизма-возбудителя имеет эпидемиологическое значение при выявлении источника инфекции.

Вирусологическая диагностика по сравнению с бактериологической более сложна и трудоемка, что связано с особенностями биологии вирусов. Среди них наиболее важной является облигатный внутриклеточный паразитизм вирусов, что и накладывает отпечаток на методы их выделения с использованием тканевых культур или куриных эмбрионов.

Как бактериологические, так и вирусологические исследования могут быть полными, ускоренными и экспрессными в зависимости от конкретной ситуации. Практически важным представляется экспрессный метод диагностики инфекционных болезней с использованием иммунофлюоресценции. Иммунофлюоресцентная диагностика, основанная на специфическом свечении комплекса антиген – антитело, позволяет получить ответ через несколько минут после обработки препарата из первичного материала специфической флюоресцирующей сывороткой.

В последние годы интенсивно разрабатываются и внедряются способы обнаружения антигенов возбудителей в крови, моче, слюне и других биологических средах организма, в том числе с помощью реакций коагуляции, латекс-агглютинации, иммуноферментного анализа, моноклональных антител, что существенно расширяет возможности ранней специфической диагностики инфекций.

Для многих инфекций, вызываемых вирусами и бактериями, разработаны молекулярно-биологические методы диагностики: ДНК-ДНК-гибридизации и/или полимеразной цепной реакции (ПЦР). Эта группа методов отличается исключительной, практически предельной чувствительностью, с их помощью можно обнаружить одну бактериальную клетку или вирус, если они присутствуют в материале.

К специфическим лабораторным методам диагностики относятся и серологические исследования. В основе всех серологических реакций лежит взаимодействие антигена и антитела. В сыворотке крови инфицированного или иммунизированного организма антитела находятся в глобулиновой фракции и относятся к различным классам иммуноглобулинов. С диагностической целью серологические реакции применяют для обнаружения антител в сыворотке крови обследуемого больного, поэтому исследование прово-



дится с заведомо известными антигенами.

При серологической диагностике бактериальных и протозойных инфекций в качестве антигенов применяют взвеси живых и убитых бактерий и простейших, экстракты или изолированные химические фракции из них. Для диагностики вирусных инфекций в качестве антигена используют аллантоисную, амниотическую жидкость, суспензию хорионаллантоисных оболочек и желточных мешков куриных эмбрионов, жидкую фракцию и клетки тканевых культур, суспензии из органов животных, зараженных определенными вирусами, и т. д.

При бактериальных инфекциях наибольшее распространение получили реакции агглютинации, пассивной (непрямой) гемагглютинации, преципитации, связывания комплемента, задержки гемабсорбции, нейтрализации.

Наиболее широко используется иммуноферментный анализ (ИФА), который чаще применяют для специфической диагностики паразитарных и вирусных болезней. Высокая чувствительность и специфичность, сравнительно низкая стоимость одного исследования, простота и доступность метода, объективность учета результатов реакции и быстрота получения ответа делают ИФА одним из лучших и надежных методов серологической диагностики многих инфек-

ций. Разработаны и другие иммунологические методы диагностики инфекционных болезней: встречный иммуноэлектрофорез (ВИЭФ), радиоиммунный анализ (РИА) и др. Определение принадлежности антител к определенным классам иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgA и др.) позволяет дифференцировать инфекционную болезнь от искусственной иммунизации, первичное инфекционное заболевание от повторного, уточнить фазу инфекционного процесса.

Диагностике ряда инфекционных болезней способствуют кожные пробы с аллергенами, полученными при соответствующей обработке культуры микроорганизма-возбудителя. Аллерген вводят внутрикожно или наносят на скарифицированную кожу. У больного, сенсibilизированного к данному виду микроорганизма, на месте введения специфического аллергена через 24 – 28 ч развивается воспалительная реакция (положительная проба). Примером могут служить положительные внутрикожные реакции на тулярин (туляремия), туберкулин (туберкулез), бруцеллин (бруцеллез, проба Бюрне), малеин (сап), токсоплазмин (токсоплазмоз).

Значительное место в диагностике инфекционных болезней занимают хорошо известные и апробированные лабораторно-инструментальные методы неспецифического характера (биохимические, эндо-

скопические, гистологические, радиоизотопные, ультразвуковые).

## **3.2. Принципы терапии инфекционных больных**

Принципы терапии инфекционных больных базируются на комплексе этиологически и патогенетически обоснованного лечения с учетом индивидуальных особенностей состояния организма больного, тяжести и фазы болезни. При этом принимают во внимание все взаимосвязанные факторы, участвующие в развитии инфекционного заболевания. Используют различные лечебные средства, действие которых направлено на снижение активности возбудителя и нейтрализацию его токсинов, на повышение защитных сил организма в борьбе с инфекцией и др.

В отечественной литературе последних лет в нашей стране терапия инфекционных больных подробно освещена в монографии, написанной сотрудниками Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова «Избранные вопросы терапии инфекционных больных» (СПб., 2005) под общей редакцией Ю. В. Лобзина.

*Режим* является основой для осуществления лечебно-восстановительных мероприятий. Режим пред-

ставляет собой научно обоснованную регламентацию различных видов деятельности и отдыха больного с использованием разнообразных средств лечебного, восстановительного, профессионального и культурно-воспитательного воздействия. Он определяет во времени частоту, интенсивность, продолжительность и чередование лечебных процедур, приемов пищи, культурно-массовых и других мероприятий. Основным требованием при выборе и назначении режима является щажение динамического стереотипа, создание оптимальных условий для лечения и отдыха (например, соответствующие режим и диета, направленные на снижение нагрузки на дезинтоксикационную функцию печени при остром вирусном гепатите).

*Диета.* Питание при инфекционных заболеваниях является одной из составляющих частей комплексной терапии. Современная диетотерапия базируется на патогенетических принципах и направлена на коррекцию нарушенных функций организма. Существующие варианты лечебной диеты учитывают наличие у большинства больных острыми формами заболеваний интоксикации организма, лихорадки, изменения функций ряда органов и систем, изменений обмена веществ (водно-электролитного, белкового, витаминного). Правильно подобранная диета восполняет дефицит питательных веществ и предоставляет доста-

точное энергетическое обеспечение организма, способствуя эффективности медикаментозной терапии.

В нашей стране принята система диет, обеспечивающая индивидуализацию лечебного питания. Назначается одна из наиболее подходящих диет с возможной коррекцией путем добавления или исключения отдельных продуктов и блюд.

Одна из составляющих диеты инфекционного больного – адекватное восполнение водного баланса, главным образом за счет питья, так как для клинической картины острых форм инфекционных болезней характерны значительные потери жидкости. Помимо восполнения водного баланса потребление жидкости – это компонент комплексной дезинтоксикационной терапии. Суточная потребность организма взрослого человека в воде составляет в среднем 2300 – 2700 мл.

*Этиотропная терапия*, т. е. воздействие на возбудителя инфекционного процесса, – основной компонент комплексного лечения больных. Ее принципы базируются на:

- уничтожении возбудителя, для чего используют антибактериальные, противовирусные, антипаразитарные лекарственные средства;

- блокировании возбудителя путем введения специфических сывороток и иммуноглобулинов (иммунотерапия);

– выведении из организма эндогенных и экзогенных токсинов, чужеродных белков, патогенетических продуктов и субстратов, агрессивных ферментов (эфферентная терапия), для чего используют плазмаферез, плазмосорбцию, гемосорбцию, лимфоцитоферез, ультрафиолетовое и лазерное облучение крови, аэроионотерапию, озонотерапию и особенно часто в практике инфекционного стационара энтеросорбцию.

Антибактериальные средства по происхождению включают:

– антибиотики – препараты природного происхождения, продуцируемые микроорганизмами (или их химические производные);

– химиотерапевтические средства – антимикробные и антипаразитарные химические вещества (химический синтез).

При лечении инфекционных больных важно учитывать характер действия антибактериального средства на возбудителя, так как эти лекарственные средства подразделяются на:

– бактерицидные (пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды и др.);

– бактериостатические (тетрациклины, хлорамфеникол и др.);

– «либо-либо» – в зависимости от вида микроорганизма и концентрации антибиотика (макролиды, лин-

козамиды, гликопептиды и др.), по мере изучения препаратов этот вариант оказывается самым распространенным.

Одни лекарственные средства имеют узкий спектр антимикробного действия (например, пенициллин – на грамположительные бактерии и кокки, полимиксин – на грамотрицательные бактерии), другие – широкий спектр действия (аминогликозиды, тетрациклины, карбапенемы, аминопенициллины – на грамположительные и грамотрицательные бактерии), однако не существует препаратов с равной активностью в отношении всех возбудителей, поэтому желателен выбор препарата с известной избирательной активностью. Нередко комбинация препаратов с узким спектром может быть эффективнее одного препарата широкого спектра противомикробного действия.

По химической структуре антимикробные препараты подразделяются на ряд групп:

а) антибиотики: бета-лактамы (пенициллины, карбоксипенициллины), карбапенемы, цефалоспорины, монобактамы, аминогликозиды, макролиды, кетолиды, линкозамиды, тетрациклины, гликопептиды, рифампицины, полимиксины, оксазолидиноны, ингибиторы ДНК-гиразы (хинолины, фторхинолоны);

б) сульфаниламиды;

- в) нитрофураны;
- г) производные хиноксалина;
- д) противотуберкулезные препараты;
- е) антимикотики и др.

Выбор того или иного антимикробного препарата определяется возбудителем инфекционного заболевания. Так, оксациллин, ампициллин, карбенициллин высокоэффективны в отношении грамположительных (стрептококки, стафилококки, пневмококки) и грамотрицательных (гонококки, менингококки) кокков, сибиреязвенной палочки, клостридий, возбудителя дифтерии, трепонем, лептоспир. Цефалоспорины цефоперазон и цефтазидим применяются при госпитальных инфекциях, так как они эффективны против синегнойной палочки. Левомецетин эффективен в отношении многих грамотрицательных и грамположительных бактерий, риккетсий и спирохет, поэтому широко используется в инфекционной практике. Тетрациклины и рифампицин обладают широким антибактериальным спектром действия, подавляют рост большинства грамположительных и грамотрицательных бактерий, риккетсий, хламидий. Аминогликозиды эффективны против большинства грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также против микроорганизмов, устойчивых к пенициллину, левомецетину, тетрациклинам.



В клинической практике широкое распространение получили производные хинолона (офлоксацин, ципрофлоксацин, ципрофлоксазин и др.); они и сейчас остаются препаратами резерва и применяются при особо тяжелых формах инфекций, вызванных кишечными бактериями, а также хламидиями, микоплазмами.

До назначения антибактериального препарата производят забор материала (кровь, гной из миндалин, мокрота и т. д.) для выделения возбудителя болезни и определения его чувствительности к антибиотикам. Больным в тяжелом состоянии антибактериальная терапия назначается неотложно, при неуточненной этиологии заболевания используют препараты с широким спектром действия, в некоторых случаях – комбинацию препаратов. Больным с иммунодефицитом предпочтительнее назначать препараты бактерицидного действия: бета-лактамы, аминогликозиды, ванкомицин, фосфомицин, фторхинолоны и др. (Лобзин Ю. В., 2005; 2011).

Сегодня на смену многим природным антибиотикам приходят препараты третьего и четвертого поколений, представленные главным образом полусинтетическими пенициллинами, цефалоспоридами, аминогликозидами, тетрациклинами, рифампицинами, которые по сравнению с природными антибиоти-

ками обладают многими преимуществами, так как характеризуются кислотно- и ферментостойкостью, расширенным спектром действия, улучшенным распределением в тканях и жидкостях организма, измененным механизмом действия на бактериальную клетку, меньшим числом побочных эффектов (Лобзин Ю. В., 2011). Лечебный эффект от применения бактерицидных антибактериальных препаратов наступает через 1 – 2 дня, бактериостатических – через 3 – 4 дня.

Комбинированное использование различных антибактериальных препаратов часто ведет к повышению терапевтической эффективности, но нередко увеличивает частоту и тяжесть побочных реакций.

Вирусные инфекции приобретают все большую актуальность: по оценкам экспертов около миллиарда жителей планеты страдает «неизлечимыми» вирусными инфекциями, такими как вирусный гепатит В и С, ВИЧ-инфекция и др. Ежегодные потери человеческих жизней от ОРВИ в три раза превосходят потери от ВИЧ/СПИДа. Хотя достижения вирусологии в XX в. огромны (удалось ликвидировать оспу, снизить до минимальных показателей заболеваемость полиомиелитом, добиться резкого снижения заболеваемости кори и других вирусных инфекций), кардинальных решений в вопросах диагностики и особенно лечения большинства вирусных инфекций не достигнуто.

И все это несмотря на то, что мировым сообществом расходуется на решение актуальных проблем вирусологии триллионы долларов.

Противовирусные лекарственные средства для терапии и профилактики вирусных болезней используются сравнительно недавно. При разработке противовирусных лекарственных препаратов обязательно учитывается тот факт, что для своей репликации вирус использует метаболический аппарат клетки-хозяина и свои ферментные системы. Определенные стадии процесса репликации, являющиеся уникальными для каждого вируса, можно использовать как специфические мишени для противовирусной терапии. Каждый лекарственный препарат должен отвечать определенным требованиям: а) он должен обладать высокой степенью избирательности, что обусловлено биологическими свойствами вирусов; б) должен быть минимально токсичен для незараженных клеток организма; в) не должен подавлять иммунную систему и неспецифические факторы защиты организма; г) не обладать тератогенным и онкогенным эффектами.

Учитывая значимость вирусных инфекций, среди наиболее интенсивно разрабатываемых в последние годы лекарственных средств противовирусные препараты выдвинулись на одно из первых мест. Поэтому на различных этапах доклинического и клинического изу-

чения постоянно находятся тысячи соединений, обладающих антивирусной активностью, а фармацевтический рынок ежегодно пополняется десятками новых лекарственных препаратов. Наиболее интенсивно разрабатываются лекарственные средства с противовирусной активностью для лечения ВИЧ-инфекции, вирусного гепатита В и С, гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций.

По химическому составу и клиническому эффекту имеющиеся антивирусные препараты подразделяются на три большие группы:

- химиопрепараты;
- интерфероны и их индукторы;
- иммуномодуляторы.

Противовирусные препараты включают следующие группы лекарственных средств:

1. Препараты прямого действия:

- нуклеозидные и нуклеотидные;
- производные адамантана;
- синтетические аминокислоты;
- ингибиторы протеазы;
- нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы;
- ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы;
- ингибиторы нейраминидазы;

– производные тиосемикарбазонов.

## 2. Интерфероны:

–  $\alpha$ -интерфероны;

–  $\beta$ -интерфероны;

–  $\gamma$ -интерфероны.

## 3. Индукторы интерферонов:

– синтетические низкомолекулярные соединения;

– азотистые основания;

– двуспиральные РНК;

– низкомолекулярные полифенолы.

## 4. Прочие:

– инозин пранобекс;

– амизон;

– арбидол;

– протекфлазид;

– флавозид;

– энгистол.

Приведем примеры наиболее употребляемых лекарственных средств из группы химиопрепаратов, обладающих противовирусной активностью, которые применяются при наиболее распространенных вирусных инфекциях:

– грипп – адепремин, амантадин, арбидол, ремантадин;

– простой герпес – ацикловир (зовиракс), триаптен (фоскарнет), теброфен, валацикловир (валтрекс), ви-

дарабин;

- опоясывающий герпес – видарабин;
- цитомегаловирусная инфекция – ганцикловир;
- гепатит В – интерферон (пегилированный интерферон), ламивудин, фоскарнет;
- гепатит С – интерфероны альфа (пегилированный интерферон альфа), рибавирин;
- ВИЧ-инфекция – ингибиторы обратной транскриптазы (абакавир, азидотимидин, зальцитабин, диданозин, ставудин, ламивудин, тенофовир), нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (невирапин, ифавиренц), ингибиторы протеазы (ампренавир, индинавир, калетра, нелфинавир, саквинавир), ингибиторы слияния (энфувиртид).

Так как одними противовирусными препаратами сложно справиться с вирусными инфекциями, в их терапии определенное место занимают иммуноактивные средства: иммуномодуляторы, иммунокорректоры, иммуностимуляторы, иммунодепрессанты. Иммуномодуляторы в терапевтических дозах восстанавливают функции иммунной системы, иммунокорректоры нормализуют конкретное нарушенное то или иное звено иммунной системы (компоненты Т-клеточного и В-клеточного иммунитета, фагоцитоза, комплемента), иммуностимуляторы стимулируют иммунные процессы, усиливая иммунный ответ, иммунодепрессан-

ты – лекарственные препараты, способные угнетать иммунные процессы, подавляя иммунный ответ.

Среди препаратов, влияющих на иммунную систему, применяют цитокины, иммуноглобулины, тимические факторы: миелопид, тактивин и другие лекарственные средства отечественного производства.

*Патогенетическая терапия.* Принципы патогенетической терапии разработаны в последние годы достаточно полно и основаны на результатах детального изучения важнейших характеристик гомеостаза и закономерностей его нарушения при инфекционных болезнях. Патогенетическая терапия проводится с учетом показателей кислотно-основного состояния, минерального и водного обмена, реологических свойств крови, иммунного статуса организма, расстройств микроциркуляции в органах и тканях и т. д.

Элементами патогенетической терапии являются:

– заместительная терапия: восстановление ОЦК, электролитов, факторов свертывания крови и т. д.;

– корригирующая терапия: иммунокорригирующая терапия (в России примерно у 40 % взрослого населения выявляются различные иммунопатологические состояния, в силу чего идет медленное формирование иммунного ответа, имеет место неполноценность иммунного ответа, а иммунологический ответ часто сопровождается активацией аутоиммунных процес-

сов);

– регуляторное воздействие, а именно попытка управления патологическим процессом при помощи современных технологий или применения некоторых препаратов, способных разнонаправленно влиять на реакции организма (оксигенотерапия, озонотерапия, некоторые варианты эфферентной терапии, иммуносорбция, фототерапия, новые методики вакцино-терапии и др.; на клеточном и молекулярном уровне: введение простагландинов, циклических нуклеотидов, регуляторных пептидов, интерферонов и их индукторов, интерлейкинов и антител к ним, тиопозтинов);

– блокирование первичных патобиохимических реакций, катализируемых токсинами: токсические эффекты бактериальных ядов, обусловленные АДФ-рибозилированием регуляторных и функциональных белковых образований, могут быть в определенной степени предотвращены назначением ингибиторов АДФ-рибозилирования (никотинамид и др.).

Среди препаратов патогенетической направленности первое место занимают дезинтоксикационные и корригирующие средства в форме коллоидных и кристаллоидных растворов. К коллоидным относятся растворы поливинилового спирта (полидез, поливинол), поливинилпирролидона (гемодез, гемовинил,



перистон, некомпенсан), частично гидролизованного декстрана (полиглюкин, реополиглюкин, зарубежные макродекс, реомакродекс), а также желатиноль, альбумин, протеины и т. д. Кроме внутривенных кристаллоидных препаратов, большое распространение получили оральные полиионные растворы, предназначенные для дезинтоксикации, а также (в первую очередь) для регидратации и реминерализации: оралит, регидрон, цитроглюкосолан.

В последние годы широкое применение в клинической медицине, в том числе в лечении инфекционных больных с выраженным интоксикационным синдромом, находят энтеросорбенты. В особо тяжелых случаях (вирусный гепатит, лептоспироз, менингококковая инфекция, сепсис и т. д.) в режиме интенсивной терапии и реанимации применяют и другие методы искусственного внепочечного очищения организма от токсинов (диффузионные, конвекционные, адсорбционные).

*Эфферентная терапия.* Трудно переоценить наиболее важное достижение XX в. – антибиотикотерапию (ученые разработали около двухсот различных антибактериальных средств). Сегодня антибиотики являются препаратами, наиболее широко используемыми в клинической практике для лечения больных различными инфекционными болезнями. Но антибио-

тики не эффективны против болезней, обусловленных вирусами, они не действуют также на таких возбудителей как грибы (дрожжеподобные грибы рода кандиды), простейшие (амебы, лямблии), глисты. Повсеместно растет удельный вес бактерий, устойчивых к антибиотикам (если на разработку нового антибактериального препарата обычно необходимо потратить не менее 10 – 15 лет и сотни миллионов долларов, то возбудители успевают выработать резистентность к новому препарату всего за несколько лет).

Во многих ситуациях при бактериальных инфекциях не меньшее значение имеет патогенетическая терапия, а иногда она является ведущей в терапии больных, особенно с выраженным токсикозом. Особо важное значение она имеет при явлениях эндотоксикоза, характерного для патогенеза широко распространенных в мире диарейных заболеваний. При этом современные методы лечения, направленные на нейтрализацию действия эндотоксина, малоэффективны. В этих условиях важную роль в комплексном лечении больных приобретает эфферентная терапия.

Эфферентная терапия включает гемодиализ, перитонеальный диализ, плазмаферез, гемосорбцию, энтеросорбцию. Все лечебные мероприятия направлены на прекращение действия токсинов и их элиминацию из организма. В основе современных методов

эфферентной терапии лежат шесть различных технологий: сорбционная, мембранная, центрифужная, преципитационная, электромагнитная и электрохимическая.

В условиях инфекционного стационара наиболее широко используют энтеросорбцию – метод лечения различных заболеваний, основанный на способности энтеросорбентов связывать и выводить из организма различные экзогенные вещества, микроорганизмы и их токсины, эндогенные промежуточные и конечные продукты обмена, способные накапливаться или проникать в полость желудочно-кишечного тракта в ходе течения различных заболеваний.

Механизмы действия энтеросорбентов делятся на 4 группы:

– сорбция в кишечнике энтеросорбентами экзотоксинов, ксенобиотиков, бактерий, бактериальных токсинов и других токсических продуктов, образующихся в кишечнике, таких как фенол, скатол, ароматические аминокислоты и др., а также потенциальных аллергенов; энтеросорбенты используют при лечении больных острыми и хроническими отравлениями, инфекционными заболеваниями желудочно-кишечного тракта, предупреждении проникновения в организм пищевых аллергенов, для связывания и выведения пищевого холестерина, желчных кислот, солей тяже-

лых металлов, радионуклидов, алкоголя;

– контактное воздействие препаратов на структуры желудочно-кишечного тракта. Таким путем воздействуют на насыщенность слизистой оболочки различными ферментами, на коррекцию содержания в тканях кишечника ряда биологически активных веществ и сопровождающие их изменения функциональной активности желудочно-кишечного тракта; чаще эти методы используют при лечении больных с нарушениями пищеварения неинфекционной этиологии, хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся повышенной функциональной активностью;

– усиление выведения в полость кишечника эндотоксинов из внутренних сред организма, обычно их используют при недостаточной эффективности систем элиминации и метаболизма эндотоксинов, что в той или иной мере имеет место при всех острых и хронических воспалительных процессах вне зависимости от локализации основного очага;

– усиление метаболизма и выведения эндотоксинов естественными органами детоксикации.

Пероральный путь введения энтеросорбентов наиболее эффективен, так как процесс сорбции начинается в желудке и завершается в тонкой кишке.

Используемые в настоящее время энтеросорбен-

ты можно классифицировать в следующие группы:

- а) углеродные адсорбенты на основе активированного угля (карболен, карбоктин, гастросорб), гранулированных углей и углеволокнистых материалов (ваулен, актилен, «Днепр»);
- б) ионообменные материалы или смолы (кайексилит, холестирамин);
- в) энтеросорбенты на основе лигнина (полифепан, лигносорб);
- г) производные поливинилпирролидона (энтеродез, энтеросорб);
- д) другие (белая глина, алюминия гидроокись, алмагель, гастал, фосфалюгель, сукральфат, силикагели, цеолиты);
- е) природные: отруби злаковых, целлюлоза, альгинаты.

Наиболее часто применяют углеродные сорбенты и энтеросорбенты на основе поливинилпирролидона, хотя они имеют малую сорбционную емкость и побочные эффекты при применении в течение длительного времени. Менее востребованы другие сорбенты в силу различных причин, среди которых недооценка врачами энтеросорбции, незнание достоинств и недостатков тех или иных сорбентов при конкретной патологии. Ионообменные материалы применяются в некоторых областях медицины, но они имеют слабо выраженный терапевтический эффект.

В группу «другие» включены сорбенты, применяемые при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, эффекты которых обусловлены их вязкостью, а не

связывающей способностью.

В инфекционном стационаре при лечении острых инфекционных болезней наибольшее распространение получила энтеросорбция. В практике инфекциониста наиболее часто энтеросорбцию используют при острых кишечных инфекциях (ОКИ), которые в структуре инфекционной заболеваемости населения занимают второе место после острых респираторно-вирусных инфекций. В России ежегодно регистрируется около 700 тыс. больных ОКИ. По данным ВОЗ (2000), в мире на начало нового века в год умерло от диарейных заболеваний 2,2 млн человек, из них 1,7 млн – дети в возрасте до 5 лет.

ОКИ (диарейные болезни) характеризуются отсутствием сезонности и возрастной избирательности заболеваемости, развитием нестойкого, кратковременного видоспецифического иммунитета, а это определяет повторное развитие инфекционного процесса, вызванного другим возбудителем в течение ограниченного времени. К тому же на современном этапе ОКИ характеризуются утяжелением клинического течения отдельных нозологических форм, развитием резистентности возбудителей к традиционно применяемым этиотропным препаратам в связи с широким и нередко бесконтрольным их применением. В связи с этими обстоятельствами в последние годы появились

работы, в которых обосновывается целесообразность отказа в ряде случаев от традиционно применяемых антибактериальных средств при лечении больных и необходимости усиления патогенетической терапии. С этой точки зрения несомненный интерес представляют энтеросорбенты, которые, как показано многочисленными клиническими наблюдениями, оказывают дезинтоксикационный эффект и способствуют сокращению продолжительности диареи. Энтеросорбция при этих заболеваниях является этиологическим и патогенетическим способом терапии. Объясняется это тем, что сорбенты поглощают из многокомпонентных растворов эндо- и экзотоксины, а вещества с макро- и мезопорами, кроме того, могут фиксировать на своей поверхности возбудителей бактериальной и вирусной природы, т. е. оказывать этиотропный эффект. Помимо того, практически не изменяя состав нормальной кишечной микрофлоры, энтеросорбенты связывают токсические продукты, образующиеся в норме в кишечнике. Патогенетически наиболее существен детоксикационный эффект энтеросорбции, связанный с поглощением токсических продуктов, не только образующихся в кишечнике, но и секретируемых с пищеварительными соками.

Таким образом, энтеросорбция – самостоятельная область медицины, которая постоянно раз-

вивается, предлагая новые, все более эффективные методы и препараты, которые выводят из организма многие ненужные и вредные вещества. Применяемые при эфферентной терапии сорбенты – препараты медицинского назначения, обладающие высокой сорбционной емкостью, способны связывать экзо- и эндогенные вещества путем ад- и абсорбции, ионообмена или комплексообразования. В странах СНГ наибольшее распространение получила энтеросорбция, для чего продается и применяется большое количество различных энтеросорбентов на основе как древесины, так и химически синтезированных материалов.

*Методы интенсивной терапии и реанимации.* Характер и объем неотложной помощи во многом зависит от характера патологического процесса. В инфекционном стационаре наиболее часто встречается ряд клинико-патогенетических синдромов, требующих интенсивной терапии:

- инфекционно-токсический шок;
- инфекционно-токсическая энцефалопатия;
- церебральная гипертензия;
- дегидратационный синдром;
- острая дыхательная недостаточность;
- острая сердечная недостаточность;
- острая печеночная недостаточность;
- острая почечная недостаточность;



- синдром ДВС;
- анафилактический шок;
- токсические реакции на лекарства;
- хирургические осложнения.

Лечебная помощь таким больным осуществляется в отделениях (ОИТ) или палатах интенсивной терапии (первое в стране отделение интенсивной терапии было создано кафедрой инфекционных болезней Ленинградского медицинского института им. акад. И. П. Павлова на базе Инфекционной больницы им. С. П. Боткина). При оснащении ОИТ медицинской аппаратурой, инструментарием и другими необходимыми предметами учтено превалирование сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности, обусловленных инфекционно-токсическим шоком. Известно, что этот синдром требует в первую очередь стабилизации гемодинамических показателей, сердечной деятельности и активной детоксикации. Для выполнения этих мероприятий в палате постоянно имеется достаточное количество белковых, коллоидных (декстраны, поливинилпирролидон, альбумин и др.) и кристаллоидных (изотонические растворы хлорида натрия и глюкозы, декстрозы и другие) препаратов, сердечных гликозидов, глюкокортикостероидов, наборов для катетеризации магистральных сосудов, капельниц.

Для борьбы с дыхательной недостаточностью обеспечивается возможность проведения следующих мероприятий:

- восстановление проходимости верхних дыхательных путей;
- кислородная терапия;
- искусственная вентиляция легких.

В оснащение ОИТ входит также все необходимое для интубации трахеи, наложения трахеостомы, устранения пневмоторакса. Имеются бронхолитические препараты и пеногасители. Необходимая помощь оказывается и при наличии психомоторного возбуждения, судорог, отека головного мозга. Для обеспечения борьбы с этими грозными осложнениями имеются нейроплегические средства, гипнотики, атарактики, осмо- и салуретики. Обязательны для этой палаты приспособления для промывания желудка и очищения кишечника.

Главной задачей отделения реанимации и интенсивной терапии является неспецифическое лечение опасных нарушений жизненно важных физиологических систем и органов. Для выполнения этой задачи требуется:

1. Контроль параметров, наиболее полно характеризующих деятельность основных систем и органов.
2. Интенсивная терапия грозных синдромов на фо-

не этиотропного лечения:

- токсико-инфекционный шок;
- сердечно-сосудистая недостаточность;
- дыхательная недостаточность;
- кишечные кровотечения (консервативное лечение).

3. Хирургические вмешательства при осложненном течении болезни: прободение язв, кишечные кровотечения, абсцессы инфекционной природы.

4. Активная детоксикация (гемо- и лимфосорбция), гипербарическая оксигенация.

5. Реанимация больных при асистолии, коматозных состояниях и т. д.

Эффективность интенсивной терапии определяется не только лечебными мероприятиями, но и интенсивным наблюдением за больным. Интенсивное наблюдение состоит в непрерывном фиксировании физиологических параметров, характеризующих течение заболевания. Этим целям служат мониторные установки и приборы, регистрирующие пульс, дыхание, артериальное давление, ЭЭГ, ЭКГ и другие показатели состояния больного. В структуру отделения интенсивной терапии инфекционного стационара включается круглосуточно работающая экспресс-лаборатория, в которой проводится определение показателей водно-электролитного обмена, кислотно-основ-

ного состояния, свертывающей системы крови и других тестов, позволяющих оценить состояние больного.

Неотложные состояния при острых инфекционных заболеваниях связаны с развитием или угрозой развития инфекционно-токсического шока, гиповолемического шока, острой дыхательной недостаточности, полиорганной недостаточности и обострением течения сопутствующих заболеваний.

*Осложнения, возникающие при терапии больных.* Современная терапия, как правило, носит комплексный характер, включая лекарственные средства разных групп без соблюдения их взаимодействия. По мнению американских специалистов, одновременное назначение нескольких лекарственных средств – это «ядовитый коктейль», а их побочные эффекты, соединившись, действуют иногда сильнее любой болезни. Многокомпонентностью лекарственных препаратов особенно «грешили» в прошлые столетия. Знаменитый врач древности Клавдий Гален (130 – 200 г. н. э.) описывает рецепт лекарства, которое включает 63 ингредиента. Во французской же фармакопее XVI – XVII в. в териак входит 71 ингредиент. Очень часто в нее включали все то, что не могло быть использовано в самостоятельном виде. Сохранилось предание, что один французский аптекарь говорил Клоду

Бернару, будущему основоположнику физиологии, в то время проходившему практику в аптеке: «Не выбрасывайте это, мсье Клод, пойдет для териаки». Из фармакопеи Франции териака исчезла в 1788 г., причем ее исключение сопровождалось следующим комментарием: «Занимавшая столь долго и столь большое место в фармации и терапии, териака отныне покидает арену истории и переходит в область легенд». Подходы к терапии в Англии в викторианский период описывает Т. К. Олбатт в 1913 г. Будучи уже в возрасте 77 лет он писал: «Когда я начинал практиковать, было в обычае ко дням консультаций готовить письменный стол, перья, чернильницы для выписки рецептов – этих монументальных произведений. Для каждого симптома назначали особый медикамент и несколько добавочных для заболевания в целом. Предписание торжественно утверждалось и подписывалось двумя врачами и более; чем многословнее был рецепт, тем большее уважение к себе он внушал родственникам и друзьям заболевшего, которые смотрели на рецепт как на инструмент выздоровления. Если лекарства не давали ожидаемого результата, это значило, что врач консультирующий и врач лечащий не нашли нужного состава; если же, наоборот, успех был налицо, рецепт объявляли ценнейшим документом, как банковский билет».

Многокомпонентные лекарственные препараты широко используются и в настоящее время, но в отличие от прошлого при комбинации лекарств научно обосновывается их совместимость, влияние друг на друга, возможные химические воздействия и оправданность сочетанного введения.

За последние полвека появилось около 90 % всех существующих медикаментов, количество которых исчисляется десятками тысяч, что позволяет говорить о «фармацевтическом взрыве». В этих условиях особенно актуальной становится проблема оценки их положительного и отрицательного эффекта. Ибо, как правильно отмечают многие клиницисты, мы живем в период все более безопасной хирургии и все более опасной лекарственной терапии.

Учитывая значимость осложнений медикаментозной терапии, в 1967 г. был создан Международный центр по контролю побочного действия лекарственных веществ, координирующий работу национальных центров. Тем не менее медикаментозные осложнения играют существенную роль в негативных проявлениях терапии больных. При этом регистрация их существенно занижена и не оценивается в должной мере. Проведенные в США исследования показали, что целенаправленное выявление побочных реакций в 85 хирургических и 67 терапевтических больницах в те-

чение 21 дня выявило побочные реакции в 7,1 % случаев, в то время как добровольная система сообщений врачами и медицинскими сестрами за 45-дневный период наблюдений выявила медикаментозные реакции лишь в 0,08 %, что в 88,7 раза меньше. О том же положении свидетельствуют данные Подкомитета по нежелательным лекарственным реакциям при Комитете по безопасности лекарств Великобритании. При 1,5 млн выписанных за год рецептов на дегидрокодеин поступило лишь 32 сообщения о побочных реакциях, в то же время даже у практически здоровых людей этот препарат вызывает побочные реакции в 10 % случаев. Следовательно, побочных реакций зарегистрировано почти в 5 тыс. раз меньше, чем можно было ожидать.

В нашей стране нозологическую очерченность лекарственной болезни обосновал Е. М. Тареев (1956). Однако до сих пор продолжается обсуждение о правомочности применения термина «лекарственная болезнь» и его сути. Так, А. Д. Адо (1970; 1978), К. В. Бунин (1977) предлагали термином «лекарственная болезнь» обозначать всю группу нежелательных последствий активной лекарственной терапии, т. е. использовать его в качестве группового, а не нозологического понятия. Но до сих пор не только отсутствует единая классификация побочных реакций и ослож-

нений медикаментозной терапии, но и не решены вопросы терминологии.

С клинической позиции мы считали целесообразным при классификации исходить из органопатологии, обусловленной побочными эффектами лекарственной терапии (табл. 11).

Таким образом, при назначении лекарственных препаратов всегда присутствует риск нежелательных эффектов. Согласно статистическим данным, в среднем побочные реакции возникают у 10 – 20 % госпитализированных больных, в развивающихся странах этот показатель составляет 30 – 40 %. По причине возникших побочных реакций от лекарств госпитализируется 2,5 – 28 % от общего числа больных. По данным США, вследствие развития побочных реакций ежегодно госпитализируется от 3,5 до 8,8 млн человек. От лекарственных осложнений ежегодно умирает до 200 тыс. человек. По данным Шведского комитета нежелательных лекарственных реакций, за 5 лет исследования поступило 4362 сообщения о побочных реакциях и осложнениях. Среди осложнений чаще всего регистрировались поражения кожи (25 %), печени (13 %), тромбоэмболические (10 %) и гематологические (10 %) осложнения. Среди лекарственных препаратов, обусловивших осложнения, чаще всего регистрировались оральные контрацептивы (25 %),



химиотерапевтические препараты (19 %), анальгетики (14 %), психотропные средства (12 %) и препараты, действующие на сердечно-сосудистую систему (9 %).

*Таблица 11*

### **Клиническая классификация медикаментозных осложнений (Белозеров Е. С., 1982)**

Вид поражения	Клинический вариант
1. Общие реакции организма	Анафилактический шок Анафилактоидные реакции Отек Квинке Геморрагический синдром Медикаментозная лихорадка
2. Поражения кожи и слизистых оболочек	Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) Эрозивный эктодермоз (синдром Стивенса – Джонсона) Феномен Артюса Экзантемы и энантемы
3. Поражения респираторного тракта	Аллергический ринит Лекарственная бронхиальная астма и астмоидный бронхит Поражения плевры и легких Аллергическая пневмония Аллергический плеврит Отек легких Суперинфекция
4. Поражения сердечно-сосудистой системы	Нарушения проводимости сердца Токсическое

Особую опасность в плане осложнений лекарственной терапии играет полипрагмазия – одновременное назначение (нередко неоправданное) больному многих лекарственных веществ или лечебных процедур. Исследования показали, что при одномоментном приеме 4 – 5 медикаментов в 4,2 % случаев обна-

руживаются реакции взаимодействия, в то время как при приеме 20 препаратов их частота возрастает до 45 %.

Вместе с тем следует обратить внимание на роль психологического фактора в терапии. Так, к примеру, по данным американских специалистов, не столько антидепрессанты как таковые, сколько вера людей в эффективность медицинского препарата помогает преодолеть подавленное состояние. Проанализировав данные 19 исследований, в которых принимали участие более 2300 пациентов, авторы установили, что 75 % больных испытывали улучшение благодаря эффекту плацебо (молочный сахар, расфасованный и упакованный так же, как подлинное лекарство), в то время как 25 % становилось лучше действительно из-за положительных эффектов лекарств. Полученный результат, по мнению ученых, не означает, что только 25 % пациентов реагируют на фармакологические свойства препаратов, а скорее, означает, что на 75 % средство эффективно благодаря плацебо. Этот факт может быть подходом к уменьшению частоты медикаментозных осложнений.

Таким образом, возможность развития различных форм лекарственной болезни требует вдумчивого и осмотрительного отношения к назначению химиотерапевтических препаратов, учета показаний и проти-

вопоказаний к их применению, индивидуальной переносимости. Несмотря на исключительную, нередко решающую роль химиотерапии в лечении инфекционных больных, следует иметь в виду, что «химиотерапия со всеми ее достижениями – это только часть лечения, а не все лечение» (Билибин А. Ф., 1947).

# ВОПРОСЫ К ГЛАВЕ

1. Роль анамнеза в диагностике инфекционных болезней.
2. Патогномоничные симптомы при инфекционных болезнях.
3. Что такое симптомокомплекс?
4. Инфекционные болезни, при которых применяют бактериологические методы диагностики.
5. Роль ПЦР и ИФА в диагностике инфекционных болезней.
6. Современные методы серологической диагностики.
7. Аллергодиагностика при инфекционных болезнях.
8. Показания к назначению постельного режима при инфекционных болезнях.
9. Основные виды диет, назначаемых больным инфекционными заболеваниями.
10. Дайте характеристику этиотропной терапии, применяемой при лечении инфекционных больных.
11. Антибиотики бактерицидного и бактериостатического эффекта при лечении инфекционных больных.
12. Суть и примеры патогенетической терапии.

13. Дайте характеристику эфферентной терапии у больных инфекционными болезнями.
14. Интенсивная терапия и показания к ней у инфекционных больных.
15. Основные осложнения медикаментозной терапии.

# **ЧАСТЬ II**

## **ХАРАКТЕРИСТИКА**

### **ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ**

#### **Раздел 1. БАКТЕРИОЗЫ**

##### **Глава 4. КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ**

Группа кишечных инфекций представлена заболеваниями с фекально-оральным механизмом передачи возбудителей, чему соответствует основная локализация возбудителя в пищеварительной системе организма хозяина. При этом, к основным путям и путям, которые могут иметь значение в передаче возбудителя человеку, относятся водный и пищевой. Инфекционный процесс в основном развивается при проникновении возбудителя в кишечник с локализацией в слизистой оболочке. В этом плане интересны результаты исследования на добровольцах-военнослужащих R. Hornick [et al.], который установил, что в случае, когда пациенты прополаскивали рот и горло суспензи-

ей, содержащей  $10^9$  микробных клеток вирулентного штамма возбудителя брюшного тифа, ни один не заболел, а при проглатывании указанной дозы заболевание развилось в 95 % случаев.

Сегодня среди кишечных инфекций в наибольшей степени распространены острые кишечные инфекции – группа инфекционных болезней (более 30), при которых наблюдается преимущественное поражение кишечника. Возбудители ОКИ – различные виды бактерий и вирусов. Клинику характеризуют диарейный синдром, боли в животе, тошнота, рвота, повышение температуры тела.

ОКИ широко распространены в мире: по частоте распространения среди всех болезней человека кишечные инфекции уступают лишь респираторным заболеваниям. При этом свыше 60 % всех случаев кишечных инфекций встречается у детей. Каждый год от кишечных инфекций в мире умирает около 1 млн детей, большая часть в возрасте до 2 лет. Чаще всего кишечные инфекции встречаются в теплое время года (летом).

По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется более 4 млрд случаев ОКИ, из них 60 % заболевших составляют дети до 3 лет. Среди причин смертности детей острые кишечные инфекции стойко занимают 2 – 3-е место после заболеваний верхних дыхательных

путей и ВИЧ-инфекции.

В России в 2011 г. зарегистрировано более 776 тыс. заболеваний острыми кишечными инфекциями установленной и неустановленной этиологии.

К наиболее распространенным кишечным инфекциям относятся:

- дизентерия;
- сальмонеллез;
- пищевое отравление стафилококком;
- холера;
- энтеровирусная и ротавирусная инфекция (наиболее часто у детей) и др.

В прежние годы в структуре заболеваемости кишечными инфекциями доминировали дизентерия, брюшной тиф, сальмонеллез. Сегодня микробный пейзаж возбудителей существенно изменился. Так, в Москве в январе – июле 2010 г. в структуре зарегистрированных ОКИ с установленным диагнозом выделены: в 49,4 % случаев ротавирусы группы А, в 32,8 % – сальмонеллы, в 5,6 % – стафилококк, в 4,9 % – шигеллы, в 4,8 % – эшерихии, в 1,6 % – иерсинии. Среди детей, страдающих ОКИ, чаще заболевание вызывают ротавирусы, эшерихии и норовирусы. При использовании даже современных методов лабораторной диагностики более чем в  $\frac{1}{4}$  случаев возбудитель выявить не удается.



Среди регистрируемых кишечных инфекций в целом показатель заболеваемости на 100 тыс. населения в РФ в 2003 г. составлял:

- брюшной тиф – 0,06;
- сальмонеллез – 45,6;
- шигеллез – 53,7, в том числе: Флекснера – 30,8, Зонне – 9,3;
- ОКИ установленной этиологии – 89,3, в том числе ротавирусная инфекция – 28,2;
- ОКИ неустановленной этиологии – 358,2.

## 4.1. Брюшной тиф и паратифы А и В

Брюшной тиф (*Typhus abdominalis*), паратифы А и В (*Paratyphus abdominalis A et B*) – острые инфекционные заболевания, сходные по своим клиническим проявлениям и патогенезу. Все они вызываются бактериями рода сальмонелл, характеризуются поражением лимфатического аппарата кишечника (главным образом тонкой кишки), бактериемией и протекают с выраженной интоксикацией, увеличением печени и селезенки и часто с розеолезной сыпью.

В России брюшной тиф и паратифы А и В обычно объединяют в одну группу тифо-паратифозных заболеваний.

*Исторические сведения.* Заболевания тифо-пара-

тифозной группы были известны очень давно. Описание их клинического течения имеется у Гиппократа (460 – 377 г. до н. э.). Данное им название болезни происходит от слова *typhos*, что означает «дым», «туман». До начала XVIII в. под термином «тиф» объединяли все лихорадочные состояния, сопровождающиеся помрачением или потерей сознания. В середине XIX столетия появились описания особенностей течения брюшного тифа, но выделение его в самостоятельное заболевание произошло после открытия возбудителя болезни. Т. Брович в Кракове (1874) и Н. И. Соколов в Петербурге (1876) обнаружили палочковидные бактерии в лимфоидных (пейеровых) бляшках кишечника, а К. Эберт (1880) – в селезенке и мезентериальных лимфатических узлах людей, умерших от брюшного тифа. Г. Гаффки в 1884 г. получил возбудителя в чистой культуре, А. И. Вильчур (1887) выделил бактерию брюшного тифа из крови больного. М. Грубер (1896) открыл феномен агглютинации брюшнотифозных бактерий специфической сывороткой, Ф. Видаль в том же году разработал в диагностических целях реакцию агглютинации. Подробно описал клиническое течение болезни и характерные изменения в лимфатическом аппарате кишечника французский врач Ш. Бретано (1820 – 1829).

В нашей стране первое сообщение о клинической

картине брюшного тифа под названием «особой» болезни в 1804 г. сделал И. И. Пятницкий. В 1857 г. клиническую и эпидемиологическую характеристику вспышки брюшного тифа в Николаеве дали М. Соколов и Ф. Кияковский, но эти работы остались незамеченными. Классическое, подробное описание брюшного тифа представил С. П. Боткин (1868). Большой вклад в изучение этой инфекции внесли отечественные ученые Г. А. Ивашенцов, Н. К. Розенберг, Г. Ф. Вогралик, Б. Я. Падалка, Р. П. Руднев, А. Ф. Билибин, К. В. Бунин, А. Н. Коваленко и др.

**Этиология.** Возбудители брюшного тифа (*Salmonella typhi*) и паратифов А и В (*Salmonella paratyphi A et B*) относятся к роду *Salmonella* (серологической группе D), семейству кишечных бактерий (*Enterobacteriaceae*). Морфологически они не отличаются друг от друга, имеют форму палочек размером (0,5 – 0,8) × (1,5 – 3) мкм. Установлено также наличие фильтрующихся и L-форм бактерий. Спор и капсул сальмонеллы не образуют, они подвижны, имеют перитрихально расположенные жгутики. Бактерии грамотрицательны, растут на обычных питательных средах, лучше – на содержащих желчь. Содержат эндотоксин, который освобождается при разрушении бактериальной клетки. В биохимическом отношении более активны паратифозные бактерии: они расщепля-

ют углеводы с образованием кислоты и газа. Брюшнотифозные бактерии содержат соматический (термостабильный) O-антиген, жгутиковый (термолабильный) H-антиген и соматический термолабильный Vi-антиген, располагающийся более поверхностно, чем O-антиген. По отношению к бактериофагу выявлены различные типы брюшнотифозных бактерий. Определение фаготипов имеет большое значение для установления эпидемиологической связи между заболеваниями, выявления источника инфекции и идентификации культур.

Во внешней среде тифо-паратифозные бактерии относительно устойчивы. В воде и почве они могут сохраняться от нескольких дней до нескольких месяцев. Благоприятной средой для бактерий являются пищевые продукты (молоко, сметана, творог, мясной фарш, студень), в которых они не только сохраняются, но и способны размножаться. Бактерии хорошо переносят низкие температуры, но при нагревании быстро погибают (при 60 °C – через 30 мин, при 100 °C – почти мгновенно). Дезинфицирующие средства (гипохлориты, хлорамины, лизол) в обычных концентрациях убивают возбудителя в течение нескольких минут.

*Эпидемиология.* Брюшной тиф, паратифы А и В относятся к кишечным антропонозам. Источником инфекции является только человек – больной или бак-

терионоситель. Из организма больного человека возбудители брюшного тифа, паратифа А и В выделяются во внешнюю среду вместе с испражнениями, мочой и слюной. Массивное выделение возбудителя из организма больного начинается после 7-го дня заболевания, достигает максимума в разгаре болезни и уменьшается в период реконвалесценции. В большинстве случаев бактериовыделение продолжается не более 3 мес. (острое бактериовыделение), но иногда и всю жизнь (хроническое бактериовыделение). Хронические бактериовыделители являются основными источниками из брюшнотифозной инфекции.

Для брюшного тифа и паратифов характерен фекально-оральный механизм заражения, реализация которого осуществляется водным, пищевым и контактно-бытовым путями передачи инфекции.

Передача возбудителей брюшного тифа и паратифов А и В через воду, имевшая в прошлом основное значение, играет существенную роль и в настоящее время. Водные эпидемии нарастают бурно, но быстро завершаются после прекращения пользования зараженным источником. Если заболевания связаны с употреблением воды из загрязненного колодца, эпидемии носят обычно локальный, очаговый характер. Спорадические заболевания в настоящее время нередко обусловлены употреблением воды из

открытых водоемов, технической воды, используемой на различных промышленных предприятиях.

Опасны эпидемические вспышки, связанные с употреблением пищевых продуктов, в которых брюшнотифозные бактерии могут длительно сохраняться и размножаться. Для пищевых эпидемий характерны быстрое нарастание числа заболеваний и гнездное распространение в районах или квартирах среди лиц, употреблявших инфицированные продукты.

В заражении пищевых продуктов важную роль могут играть мухи. В ряде случаев заражение может происходить также контактно-бытовым путем, при котором факторами передачи становятся окружающие предметы.

Наиболее часто заболевают люди в возрасте 15 – 45 лет, преимущественно мужчины. После перенесенной инфекции сохраняется стойкий иммунитет, однако у некоторых пациентов через несколько лет возможны повторные заболевания.

Для тифо-паратифозных заболеваний характерно сезонное повышение заболеваемости в летне-осенний период, когда возникают благоприятные условия для реализации основных путей и факторов передачи возбудителя.

Заболеваемость брюшным тифом в последние десятилетия в развитых странах уменьшилась до спора-

дических случаев и небольших эпидемических вспышек. В Российской Федерации на сегодняшний день заболеваемость сохраняется на низком уровне и в 2012 г. составила 0,02 случая на 100 тыс. населения. В связи с постоянно увеличивающимися миграционными потоками населения из эндемичных по брюшному тифу регионов Азии велика вероятность заноса возбудителя в эпидемически благополучные регионы России, в том числе с возникновением эпидемических вспышек, подчас с десятками заболевших.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* При попадании в организм через рот и преодолении защитных барьеров верхних отделов пищеварительного тракта брюшнотифозные бактерии проникают в просвет тонкой кишки (*фаза инфицирования*). Из просвета кишки через лимфоидные образования ее слизистой оболочки (солитарные фолликулы и их скопления – групповые лимфатические фолликулы) бактерии проникают в регионарные лимфатические узлы (преимущественно брыжеечные), где интенсивно размножаются, что приводит к развитию воспалительного процесса (*фаза первичной регионарной инфекции*) (табл. 12).

Указанные патогенетические фазы соответствуют инкубационному периоду. Возможно, в этот период развития болезни происходит сенсibilизация орга-

низма, в том числе и лимфатического аппарата кишечника, с чем связывают все последующие характерные для брюшного тифа патоморфологические изменения. В результате нарушения проницаемости гематолимфатического барьера бактерии поступают в кровяное русло, развивается бактериемия, с которой совпадает начало лихорадочного периода болезни.

*Таблица 12*

### **Патогенез брюшного тифа**



Фаза	Патофизиологические процессы и патологоанатомические изменения	Период болезни
Инфицирование	Поступление в организм необходимой для развития заболевания инфицирующей дозы ( $10^7 - 10^9$ бактериальных клеток) возбудителя	1–3 нед.
Первичная регионарная инфекция	Пенетрация бактерий в слизистую оболочку тонкой кишки и накопление их в солитарных и групповых лимфатических фолликулах. Поступление возбудителей в мезентериальные лимфатические узлы	То же
Бактериемия и токсинемия	Развитие лимфаденитов и лимфангитов. Период мозгового набухания лимфоидных образований тонкой кишки. Поступление возбудителей в кровь. Циркуляция бактерий и их токсинов в крови. Циркуляторные расстройства и дистрофические процессы в паренхиматозных органах	Начальный период (1-я неделя болезни)
Паренхиматозная диссеминация возбудителей	Поражение внутренних органов с развитием в них брюшнотифозных гранулем. Токсическое поражение ЦНС и белого вещества костного мозга, возникновение экзантемы в результате заноса возбудителей в сосуды дермы и развития в ней продуктивно-воспалительных изменений	Разгар болезни (2–3-я неделя болезни)
Выделительно-аллергическая	Массивная элиминация жизнеспособных возбудителей и иммунных комплексов через почки, желчевыводящие пути, кишечные крипты. Нарушения микроциркуляции с образованием микротромбов в капиллярах. Максимальное напряжение иммунных процессов. Местные аллергические реакции. Некрозы групповых и солитарных фолликулов (в том числе как следствие реинвазии возбудителей в сенсibilизированные лимфатические образования кишечника). Возникновение язв вследствие отторжения некротических масс в центре групповых лимфатических и солитарных фолликулов	Разгар болезни (2–3-я неделя болезни)
Формирование иммунитета и восстановление физиологического равновесия	Наращение антителопродукции, фагоцитарной активности макрофагов. Очищение язв от некротических масс — период «чистых язв»	Период разрешения болезни (4-я неделя болезни)
То же	Нормализация микроциркуляции и восстановление нарушенных функций внутренних органов, период заживления язв	Период выздоровления (5–6-я неделя болезни)

При гибели части бактерий под влиянием бактерицидных свойств крови и вследствие фагоцитоза клетками системы мононуклеарных фагоцитов освобождаются эндотоксины, вызывающие общую интоксикацию организма (*фаза бактериемии и токсинемии*). Обладая выраженными нейротропными свойствами, они оказывают повреждающее действие на ЦНС и в тяжелых случаях способны вызывать *status typhosus*. Поражение вегетативной нервной системы приводит к появлению симптомов ваготонии, развитию метеоризма, болей в животе, к трофическим расстройствам.

Часть циркулирующих в крови бактерий поглощается клетками СМФ, но сохраняет жизнеспособность и размножается в них. Наступает *фаза паренхиматозной диссеминации* с соответствующими клиническими проявлениями поражения внутренних органов и экзантемой.

С момента развития инфекции возникают защитные реакции, способствующие освобождению организма от микроорганизма-возбудителя. В этом процессе немаловажная роль принадлежит специфическим антителам (опсонины, агглютинины, бактериолизины, преципитины, антиэндотоксины, комплемент-связывающие), а также нарастанию фагоцитарной ак-

тивности макрофагов.

В процессе освобождения организма от бактерий брюшного тифа существенное значение имеет усиление функции выделительных систем: печени, желез кишечника (кишечные крипты, или либеркюновы железы), почек. Начиная с 8 – 9-го дня болезни бактерии вместе с желчью выделяются в просвет кишечника и частично выводятся из организма (уже можно получить копрокультуру возбудителя). Оставшиеся бактерии внедряются в первично сенсibilизированные групповые и солитарные лимфатические фолликулы дистального отдела тонкой кишки. Быстрое развитие в них некротического процесса объясняют аллергической реакцией, проявляющейся в виде гиперергического воспаления (*выделительно-аллергическая фаза*).

Выделение возбудителя из организма может также происходить с мочой, потом, слюной, грудным молоком. Значительное усиление выделения бактерий из организма, накопление специфических антител, повышение фагоцитарной активности клеток системы макрофагов свидетельствуют о формировании иммунитета и восстановлении физиологического равновесия. Из локализованных очагов брюшнотифозные бактерии могут прорываться в кровь с последующей генерализацией инфекционного процесса в виде ре-

цидивов болезни.

Существенное значение в возникновении рецидивов имеет недостаточная напряженность формирующегося иммунитета вследствие приема антибиотиков, которые, ослабляя антигенное раздражение, способствуют снижению выработки специфических антител.

При брюшном тифе нередко наблюдается длительное бактериовыделение. В настоящее время оно рассматривается как хроническая форма брюшнотифозной инфекции, при которой возбудитель сохраняется в клетках системы мононуклеарных фагоцитов. В основе формирования брюшнотифозного носительства лежит несовершенство иммунной системы. У хронических носителей выявлен дефицит макроглобулиновых O-антител (IgM). Известно, что этому классу иммуноглобулинов принадлежит важная роль в формировании противобрюшнотифозного иммунитета.

Показано, что в случаях бактериовыделения брюшнотифозные бактерии при внутриклеточном паразитировании в клетках системы мононуклеарных фагоцитов в костном мозге могут переходить в L-формы, которые в определенных условиях среды могут реверсировать в исходные формы бактерий и вызывать бессимптомную бактериемию с выделением возбудителя с испражнениями.

Основные патоморфологические изменения при тифо-паратифозных заболеваниях наблюдаются в лимфоидной ткани подвздошной кишки. Закономерность и цикличность развития этих изменений в кишечнике послужили основанием для выделения пяти патоморфологических периодов. Они условны, так как не всегда полностью соответствуют клиническим периодам и тяжести болезни.

Первый период соответствует примерно 1-й неделе болезни и характеризуется значительным набуханием лимфоидной ткани тонкой кишки. Групповые и солитарные лимфатические фолликулы увеличиваются в размерах и выступают над уровнем слизистой оболочки – период мозговидного набухания. На 2-й неделе начинается некротизация центральных частей набухших лимфатических образований (период некроза). Поверхность их становится грязно-серой или зеленовато-желтой. На 3-й неделе происходит отторжение некротизированных элементов лимфоидной ткани и образование язв (период образования язв). При этом обнажаются глубокие слои слизистой оболочки и подслизистой основы. К концу 3-й началу 4-й недели болезни отторжение некротизированных тканей заканчивается и начинается четвертый период – период «чистых язв». Язвы с чистым, гладким дном и слегка набухшими краями образуются в области группо-

вых и солитарных лимфатических фолликулов, располагаясь вдоль подвздошной кишки. Пятый период, соответствующий примерно 5 – 6-й неделе болезни, характеризуется заживлением язв без стягивающих рубцовых изменений, но с незначительной пигментацией аспидно-серого цвета.

Специфическими для брюшного тифа являются гиперпластические процессы в ретикулярной строме групповых и солитарных лимфатических фолликулов. Кроме гиперплазии, формируются брюшнотифозные гранулемы («тифомы»), состоящие из макрофагов в виде крупных, так называемых тифозных, клеток с массивной светлой цитоплазмой и светлыми ядрами. Их находят в червеобразном отростке, толстой кишке, лимфатических узлах брыжейки, в печени, селезенке, костном мозге, реже в лимфоидной ткани глотки, альвеолах, мозговых оболочках.

Печень при брюшном тифе увеличенная, набухшая, на разрезе тусклая, желтоватого цвета. При микроскопическом исследовании обнаруживаются специфические гранулемы с очагами некроза, белковая и жировая дистрофия гепатоцитов. Селезенка увеличена за счет кровенаполнения и воспалительной пролиферации ретикулярных клеток с образованием тифозных гранул, возможно развитие инфарктов селезенки с их последующим нагноением. В почках –

мутное набухание. Иногда могут встречаться некротический нефроз, геморрагический или эмболический нефрит и воспалительные процессы в лоханках, мочеточниках и мочевом пузыре. Дегенеративные изменения часто выявляются в сердечной мышце и нервных ганглиях. Такие же изменения наблюдаются в ганглиозных клетках узлов симпатической нервной системы, вегетативных сплетениях. Характерен восковидный (ценкеровский) некроз прямых мышц живота.

Пневмонии при брюшном тифе в большинстве случаев обусловлены вторичной инфекцией, но встречаются и специфические брюшнотифозные пневмонии с образованием типичных гранулем («пневмотиф»).

Розеолезная сыпь при брюшном тифе появляется в результате продуктивно-воспалительных изменений поверхностных слоев кожи по ходу кровеносных и лимфатических сосудов. В соскобах розеол обнаруживаются тифо-паратифозные бактерии.

Существенных различий в патологоанатомической картине, наблюдаемой при брюшном тифе и паратифах, не отмечается.

*Клиническая картина.* Продолжительность инкубационного периода при брюшном тифе колеблется от 7 до 25 дней, чаще составляя 9 – 14 дней.

Различают типичное и атипичное течение брюшного тифа. Типичные формы протекают циклически. Это

позволяет выделить четыре периода заболевания: начальный, разгара, разрешения болезни и выздоровления. По тяжести клинических проявлений различают легкую, средней тяжести и тяжелую форму брюшного тифа.

В соответствии с особенностями течения заболевания различают неосложненный и осложненный брюшной тиф.

*Начальный период болезни.* Характеризуется постепенным или острым развитием интоксикационного синдрома. В прошлом преобладал вариант постепенного развития симптомов интоксикации, в настоящее время почти с равной частотой встречаются оба варианта.

При постепенном развитии симптомов заболевания в первые дни больные отмечают повышенную утомляемость, нарастающую слабость, познабливание, усиливающуюся головную боль, снижение или отсутствие аппетита. Температура тела, ежедневно ступенеобразно повышаясь, к 5 – 7-му дню заболевания достигает 39 – 40 °С. К этому времени все явления интоксикации нарастают, развиваются значительная слабость, адинамия, становится упорной головная боль, нарушается сон, возникают анорексия, метеоризм, запор. Иногда при погрешностях в диете наблюдается диарея. Стул редко бывает более 2 – 4 раз



в сутки.

При остром начале заболевания в первые 2 – 3 дня все симптомы интоксикации достигают полного развития.

При обследовании больных в начальный период болезни обращают на себя внимание некоторая заторможенность и адинамия. Больные безучастны к окружающему, на вопросы отвечают односложно, не сразу. Лицо бледное или слегка гиперемированно, иногда немного пастозное.

При исследовании сердечно-сосудистой системы отмечается относительная брадикардия, иногда дикротия пульса (как результат ваготонии). Артериальное давление снижено. Над легкими нередко выслушиваются везикулярное дыхание с жестким оттенком и рассеянные сухие хрипы, что свидетельствует о развитии диффузного бронхита.

Пищеварительная система закономерно вовлекается в патологический процесс, и изменения ее органов имеют большое диагностическое значение. Язык обычно утолщен, с отпечатками зубов на боковых поверхностях (результат ваготонии). Спинка языка покрыта серовато-белым налетом, края и кончик свободны от налета, имеют насыщенно-розовый или красный цвет. Зев слегка гиперемирован, иногда наблюдается увеличение и гиперемия миндалин. Живот

умеренно вздут вследствие метеоризма. При пальпации в правой подвздошной области определяется грубое, крупнокалиберное урчание в слепой кишке и мелкокалиберное урчание и болезненность по ходу терминального отдела подвздошной кишки, свидетельствующие о наличии илеита. При перкуссии отмечается укорочение перкуторного звука в илеоцекальной области (симптом Падалки), что обусловлено гиперплазией воспалительно измененных лимфатических узлов брыжейки. Об этом же свидетельствует и положительный «перекрестный» симптом Штернберга. К концу 1-й недели заболевания выявляется увеличение печени и селезенки.

В гемограмме после кратковременного (в первые 2 – 3 дня) умеренного лейкоцитоза с 4 – 5-го дня болезни отмечают лейкопения со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, анэозинофилия, относительный лимфоцитоз и тромбоцитопения. СОЭ умеренно увеличена. Изменения в гемограмме являются закономерным следствием воздействия токсинов брюшнотифозных бактерий на костный мозг. Изменения в урограмме нередко укладываются в синдром инфекционно-токсической почки: протеинурия, микрогематурия, цилиндрурия.

*Период разгара болезни.* К концу 1-й – началу 2-й недели наступает период разгара болезни, когда все

симптомы достигают своего максимального развития. Он продолжается 1 – 2 нед. Температура тела, повысившись до 39 – 40 °С, может иметь в дальнейшем постоянный характер (вундерлиховский тип), температурная кривая может также иметь одну волну – кривая типа «наклонной плоскости» (по Кильдюшевскому). В этот период болезни головная боль и бессонница нередко становятся мучительными. Развивается *status typhosus*, характеризующийся резкой слабостью, адинамией, апатией, нарушением сознания от оглушенности до сопора или комы. Возможно развитие инфекционного делирия.

На 8 – 10-й день болезни на коже появляется характерная экзантема. Она выявляется у 55 – 70 % заболевших брюшным тифом и локализуется преимущественно на коже живота и нижней части груди. Сыпь, как правило, скудная, число ее элементов редко превышает 6 – 8, по характеру розеолезная, мономорфная. Розеолы имеют вид розовых пятнышек округлой формы, с четкими контурами, диаметром около 3 мм. Нередко они слегка возвышаются над уровнем кожи (*roseola elevata*) и хорошо заметны на ее бледном фоне. При надавливании или растяжении кожи по краям розеолы она исчезает, после чего появляется вновь. Каждый элемент сыпи существует 1 – 5 дней, чаще 3 – 4 дня. После исчезновения сыпи остается едва за-

метная пигментация кожи. Могут образовываться новые розеолы на фоне угасающих старых (феномен «подсыпания»), что связано с волнообразным течением бактериемии. У некоторых больных обнаруживается желтушное окрашивание кожи ладоней и подошв – каротиновая гиперхромия кожи (симптом Филипповича), возникающая вследствие нарушения каротинового обмена, обусловленного поражением печени.

В разгар болезни сохраняется относительная брадикардия, дикротия пульса, еще более снижается артериальное давление. Поражение сердечной мышцы проявляется умеренным смещением границ сердечной тупости влево, глухостью тонов сердца, негрубым систолическим шумом, выслушиваемым на верхушке и у основания сердца.

Над легкими продолжают выслушиваться везикулярное дыхание с жестким оттенком и рассеянные сухие хрипы. В некоторых случаях возникают симптомы очаговой пневмонии, обусловленные как самим возбудителем брюшного тифа, так и сопутствующей микрофлорой.

Симптомы поражения органов пищеварения в разгар заболевания достигают максимального развития. Губы больных сухие, нередко покрыты корочками. Язык утолщен, густо обложен серо-коричневым налетом, края и кончик его ярко-красного цвета с отте-

чатками зубов («тифозный», «поджаренный» язык). В тяжелых случаях язык становится сухим и принимает фулигинозный вид. Живот вздут вследствие метеоризма. Стул задержан, в некоторых случаях жидкий, испражнения могут иметь вид горохового супа со своеобразным кислым запахом. Отчетливыми становятся урчание и болезненность при пальпации илеоцекального отдела кишечника, сохраняются положительные симптомы Падалки и Штернберга. Печень увеличена, хорошо доступна пальпации, край ее ровный, слегка закругленный, иногда болезненный, консистенция тестоватая. Селезенка увеличена, как правило, доступна пальпации.

В разгар болезни уменьшается количество выделяемой мочи. Определяются протеинурия, микрогематурия, цилиндрурия. Возникает бактериурия, которая иногда приводит к воспалению слизистой оболочки почечных лоханок и мочевого пузыря.

В этот период заболевания могут возникать такие опасные осложнения, как перфорация брюшнотифозных язв и кишечное кровотечение. В некоторых случаях вследствие тяжелой интоксикации и опасных осложнений может наступить смерть.

*Период разрешения болезни.* Температура тела снижается, причем нередко перед нормализацией она начинает колебаться, приобретая амфиболиче-

ский характер (различия между утренней и вечерней температурой достигают 2 – 2,5 °С). Прекращается головная боль, нормализуется сон, улучшается аппетит, увлажняется язык, с него исчезает налет, увеличивается диурез. Длительность периода разрешения болезни, как правило, не превышает 1 нед.

*Период выздоровления.* Восстанавливаются нарушенные функции организма, и происходит освобождение его от возбудителей тифа. Для данного периода типичен астеновегетативный синдром, который сохраняется 2 – 4 нед. и зависит от тяжести перенесенного заболевания. Среди перенесших брюшной тиф 3 – 5 % пациентов становятся хроническими брюшно-тифозными бактеровыделителями.

*Рецидивы* (в среднем у 7 – 9 % больных) чаще возникают на 2 – 3-й неделе нормальной температуры, но могут проявляться и в более поздние сроки (1 – 2 мес.) независимо от формы и тяжести болезни. Они бывают однократными и многократными. Продолжительность лихорадки при рецидиве может колебаться от 1 – 3 дней до 2 – 3 нед. В предрецидивный период отмечается субфебрилитет, замедляется очищение языка от налета, сохраняются увеличенными печень и селезенка, в гемограмме отмечаются изменения, присущие периоду разгара болезни. Клинически рецидивы брюшного тифа сходны с первой волной за-

болевания и отличаются лишь более быстрым подъемом температуры, ранним появлением сыпи, меньшей длительностью лихорадки и обычно более легким течением.

При *атипичных формах* заболевания ряд характерных признаков брюшного тифа может отсутствовать. К атипичным относятся abortивная и стертая формы болезни.

Abortивная форма имеет много сходных черт с типичным течением болезни, но клиническая картина не достигает полного развития. Температура быстро (через 7 – 10 дней) и нередко критически снижается, исчезают другие симптомы интоксикации, наступает выздоровление.

При стертой форме («амбулаторный тиф», «легчайший тиф») интоксикация выражена незначительно. Температура субфебрильная, продолжительность ее не более 5 – 7 дней (иногда 2 – 3 дня). Экзантема возникает редко. Изменения внутренних органов выражены слабо. Больные, как правило, трудоспособны.

Иногда болезнь протекает с преобладанием симптомов поражения отдельных органов и систем: легких, мозговых оболочек, слепой кишки (так называемые пневмотиф, менинготиф, колотиф).

*Осложнения.* При брюшном тифе осложнения мо-

гут быть условно разделены на специфические, обусловленные патогенным влиянием возбудителя и его токсина, а также неспецифические, вызванные сопутствующей микрофлорой.

Из *специфических осложнений* брюшного тифа наибольшее значение для исхода заболевания имеют кишечное кровотечение, перфоративный перитонит и инфекционно-токсический шок.

*Кишечное кровотечение*, возникающее у 1 – 2 % больных, ухудшает прогноз и чаще наблюдается на 3-й неделе болезни, иногда после снижения температуры. Причиной его является эрозия сосуда (вены или артерии) в дне брюшнотифозной язвы. Кровотечение может также носить диффузный, капиллярный характер. В механизме его развития имеют значение снижение свертываемости крови и замедление тромбообразования. В зависимости от скорости эвакуации содержимого кишечника и массивности кровотечения стул больных становится дегтеобразным (мелена), содержит сгустки крови или свежую кровь.

Небольшие кровотечения обычно не влияют на состояние больного. Они обнаруживаются при осмотре стула или с помощью реакции Грегерсена спустя много часов после начала. При массивных кровотечениях температура тела внезапно снижается до нормальной или субнормальной, возникает жажда, пульс уча-



щается, артериальное давление понижается. Небольшое кровотечение при своевременном лечении заканчивается благополучно. Массивное кровотечение может привести к развитию геморрагического шока, что всегда имеет серьезный прогноз.

*Перфоративный перитонит*, как следствие прободения язвы кишечника, – опасное осложнение брюшного тифа. Он развивается на 2 – 4-й неделе болезни иногда после нормализации температуры. Встречается у 0,5 – 1,5 % больных и может наблюдаться не только при тяжелом, но иногда и при легком течении болезни. Наиболее часто прободение язвы происходит в подвздошной кишке на расстоянии 25 – 30 см от места перехода ее в слепую кишку. Перфорации способствуют метеоризм, усиленная перистальтика, резкие движения, сильный кашель, грубая пальпация живота, нарушение диеты.

Клиническая картина брюшнотифозного перфоративного перитонита имеет ряд особенностей, что необходимо учитывать при диагностике. Наличие *status typhosus* может маскировать симптомы перфорации. Основным симптом прободения – внезапная резкая боль – нередко отсутствует, поэтому появление даже небольших болей в животе должно привлечь внимание врача. Другой ведущий симптом развивающегося перитонита – сокращение мышц брюш-

ной стенки – у больных с помрачением сознания может быть единственным. Не постоянным, но важным признаком перфорации является положительный симптом Щеткина – Блюмберга. Перфорация кишки иногда сопровождается тяжелым коллапсом. Спустя несколько часов после перфорации развивается выраженная картина перитонита. Появляется *facies hippocratica*, присоединяются рвота, упорная икота, вздутие и сильная разлитая болезненность живота. Печеночная тупость исчезает. Однако эти симптомы развиваются слишком поздно. Больного можно спасти, если оперативное вмешательство будет произведено в первые 6 ч после перфорации. При более поздней операции прогноз почти безнадежный.

Инфекционно-токсический шок развивается, как правило, в период разгара болезни и встречается у 0,5 – 0,7 % больных. Возникновение его обусловлено массивным поступлением в кровь брюшнотифозных бактерий и их токсинов. В основе развития шока лежит не столько собственно токсический эффект, сколько проявление бурного иммунного конфликта в результате поступления бактериальных антигенов, образования иммунных комплексов, фиксации комплемента, реакции плазматических клеток, резкого истощения системы мононуклеарных фагоцитов, гепарин- и гистаминемии.

В клинической картине болезни инфекционно-токсическому шоку предшествуют симптомы гипертермии и нейротоксикоза. При его развитии наблюдается резкое снижение температуры тела, повышенное потоотделение, тахикардия, тахипноэ, падение артериального давления, олигурия, в дальнейшем анурия.

К числу *неспецифических осложнений* относятся пневмония, тромбофлебиты, менингиты, пиелиты, паротиты, стоматиты и др.

*Прогноз.* При неосложненном течении брюшного тифа прогноз благоприятный. При развитии осложнений он хуже и может быть неблагоприятным (особенно при перфоративном перитоните). Летальность составляет 0,1 – 0,3 %.

*Клиническая характеристика паратифов А и В.* По эпидемиологии, патогенезу, морфологии и клинической картине паратифы А и В в основном сходны с брюшным тифом, но имеют некоторые особенности.

Инкубационный период при паратифе А короче, чем при брюшном тифе, длительность его 8 – 10 дней. Начало чаще острое, иногда сопровождается насморком, кашлем. При осмотре выявляются гиперемия лица, инъекция сосудов склер, герпес на губах. Температурная кривая имеет неправильный характер, чаще волнообразный или ремиттирующий. Лихорадка нередко сопровождается ознобом, а затем

обильным потом. Сыпь при паратифе А появляется в более ранние сроки (4 – 7-й день болезни), отличается полиморфизмом; часты дополнительные высыпания. Сыпь может быть розеолезной, кореподобной и петехиальной. Интоксикация, как правило, выражена умеренно, отсутствует характерный тифозный статус. В гемограмме отмечается нормоцитоз, но может быть лейкоцитоз с лимфоцитозом.

У большинства больных заболевание протекает в форме средней тяжести, но могут наблюдаться и тяжелые формы с осложнениями в виде кишечного кровотечения, перфорации кишки, бронхопневмонии и др. Рецидивы при паратифе А встречаются довольно часто.

Инкубационный период при паратифе В составляет 5 – 10 дней, но может быть и более продолжительным. Заболевание часто начинается остро, сопровождается выраженным ознобом, болями в мышцах и потливостью. В начальный период болезни явления интоксикации могут сочетаться с симптомами острого гастроэнтерита. Температурная реакция короткая, часто волнообразного характера. Тифозное состояние у большинства больных отсутствует, симптомы интоксикации, наблюдаемые в начальный период (3 – 5 дней), быстро исчезают. Сыпь появляется в ранние сроки, имеет полиморфный характер,

часто бывает обильной. В некоторых случаях течение паратифа В может быть тяжелым с септическими проявлениями в виде гнойного менингита, менингоэнцефалита, септикопиемии. В гемограмме наблюдается нейтрофильный лейкоцитоз. Клиническое течение тифо-паратифозных инфекций может значительно варьировать в зависимости от характера эпидемической вспышки, возраста больных, сопутствующих заболеваний и предшествующих вакцинаций. Обычно заболевание длится 3 – 4 нед., но может быть и более коротким (5 – 7 дней). Повторные рецидивы и осложнения удлиняют течение болезни иногда до нескольких месяцев.

*Диагностика.* При брюшном тифе и паратифах наиболее важна диагностика в первые 5 – 7 дней болезни. Это связано с эпидемиологическими требованиями, обусловленными высокой контагиозностью больного в последующие дни болезни, а также диктуется клинико-патогенетическими особенностями заболевания.

В распознавании тифо-паратифозных заболеваний большое значение имеют как клинико-эпидемиологические, так и лабораторные данные. В лабораторной диагностике используют бактериологический и серологический методы исследования, которые проводят с учетом периода инфекционного процесса.

На 1 – 2-й неделе заболевания возбудителя легче всего выделить из крови, со 2 – 3-й недели – из испражнений и мочи, в течение всего заболевания – из дуоденального содержимого (в острый период болезни дуоденальное зондирование противопоказано, выделение биликультуры осуществляют в периоде реконвалесценции). Можно выделить возбудителя при посеве соскоба розеол, костного мозга, гноя, экссудатов, мокроты.

Обнаружение бактерий в крови всегда является показателем острого заболевания, признаком, абсолютно подтверждающим диагноз брюшного тифа. Присутствие возбудителя в фекалиях может быть результатом заболевания или бактерионосительства. В этих случаях при наличии клинических признаков вопрос решается в пользу острого заболевания брюшным тифом, при их отсутствии – в пользу бактерионосительства.

Посев крови для выделения гемокультуры можно осуществлять с 1-го дня болезни и на протяжении всего лихорадочного периода. Из вены берут стерильно 5 – 10 мл крови и засевают во флакон с 50 – 100 мл 10 – 20 % желчного бульона или среды Раппопорт. При посеве крови на питательную среду необходимо сохранять соотношение между кровью и средой 1: 10, при меньшем объеме питательной среды кровь мо-

жет оказать бактерицидное действие на микроорганизм-возбудитель.

Для получения миелокультуры можно использовать костный мозг, полученный при пункции. При выделении из крови и костного мозга L-форм бактерий применяются специальные пенициллино-сывороточные среды. Для получения копро-, били- и уринокультур используется среда Плоскирева.

Специфический антиген в крови, костном мозге и других исследуемых материалах выявляется также иммунофлюоресцентным и иммуноферментным методами. Эти методы высокочувствительны и могут быть использованы для экспрессной диагностики при эпидемических вспышках брюшного тифа.

Для серологической диагностики брюшного тифа и паратифов АиВс5 – 7-го дня заболевания используется преимущественно РНГА с эритроцитарными диагностикумами (O-, H-, Vi-антигены). Положительной считается реакция в титре 1: 200 и выше. При исследовании в РНГА парных сывороток, взятых в динамике заболевания, диагностически значимым считается четырехкратное и большее нарастание титра антител к возбудителям брюшного тифа и паратифов. Для выявления бактерионосителей используют РНГА с Vi-антигеном. Широко применявшаяся в прошлом реакция Видаля постепенно утрачивает свои диагностические

позиции. Из новых методов диагностики тифо-паратифов используют ПЦР-тесты.

Для обнаружения брюшнотифозной палочки в фекалиях, моче, дуоденальном содержимом используют РИФ с мечеными сыворотками к O- и Vi-антигенам. Предварительный ответ может быть получен в течение 1 ч, окончательный – через 5 – 20 ч.

*Дифференциальная диагностика.* Дифференцировать тифо-паратифозные заболевания приходится от сыпного тифа, малярии, бруцеллеза, листериоза, пневмонии, сепсиса, туберкулеза, лимфогранулематоза.

*Лечение.* Течение и исход брюшного тифа зависят от правильного ухода, диеты и своевременного назначения антибактериальных и патогенетических средств. Лечение больных тифо-паратифозными заболеваниями осуществляют только в условиях инфекционного стационара.

Больному необходимо обеспечить покой, удобную постель, хорошие гигиенические условия. Немаловажное значение имеет уход за полостью рта и кожей. Постельный режим необходимо соблюдать до 6 – 7-го дня нормальной температуры. С 7 – 8-го дня разрешается сидеть, а с 10 – 11-го дня нормальной температуры при отсутствии противопоказаний разрешается ходить.



В лихорадочный период и в течение первых 7 – 8 дней нормальной температуры диета больных должна быть максимально механически и химически щадящей в отношении кишечника, способствовать уменьшению бродильных и гнилостных процессов и в то же время быть достаточно калорийной. Этим требованиям соответствуют диеты № 4 и 4б. С выздоровлением диету постепенно расширяют (№ 4в, № 2).

Этиотропная терапия при средней тяжести и легком течении – ципрофлоксацин по 0,5 г внутрь дважды в сутки или офлоксацин по 0,4 г внутрь дважды в сутки в течение 5 – 7 дней. При тяжелом течении – ципрофлоксацин по 0,4 г в/в каждые 12 ч. Препараты резерва – хлорамфеникол, амоксициллин, ко-тримоксазол, цефтриаксон, цефотаксин.

С целью повышения эффективности этиотропной терапии, предупреждения рецидивов и формирования бактерионосительства она должна сочетаться со средствами, повышающими специфическую и неспецифическую реактивность организма. Для повышения неспецифической резистентности организма, кроме полноценной диеты и витаминов, используют нестероидные анаболики (метилурацил, или метацил, оротат калия). В случаях нарастания интоксикации показан преднизолон внутрь по 45 – 60 мг/сут в течение 5 – 7 дней. Если проводимая терапия не дает

положительного результата, показана гемосорбция (1 – 2 сеанса).

При кишечных кровотечениях необходим строгий постельный режим в положении на спине в течение 12 – 24 ч. Назначают холод на живот, запрещают прием пищи на 10 – 12 ч, а объем выпиваемой больным жидкости сокращают до 500 мл. В дальнейшем можно назначать небольшими порциями слизистые отвары, соки, желе, кисели, мясной или рыбный бульон. Со 2-го дня диету постепенно расширяют. При небольшом кровотечении используют хлорид кальция, витамины С и К, гипертонический раствор хлорида натрия (5 – 10 мл в вену), желатиноль, плазму и другие препараты крови. При борьбе с массивным кровотечением в инфузионной терапии с заместительной целью используют значительные количества крови (1 – 2 л), полиионные, коллоидные растворы. При перфорации стенки кишки показано срочное оперативное вмешательство. Летальность составляет 0,1 – 0,3 %.

*Профилактика.* Мероприятия по борьбе с тифо-паратифозными заболеваниями должны быть направлены на обезвреживание источников инфекции, пресечение путей передачи, повышение невосприимчивости организма.

Большое значение в профилактике брюшного тифа имеют ранняя диагностика, своевременная изоляция

и провизорная госпитализация больного, эффективная терапия с полным освобождением организма от возбудителя.

В период выздоровления с интервалами в 5 дней проводят трехкратное контрольное бактериологическое исследование кала и мочи и однократное исследование желчи. При обнаружении возбудителя в кале, моче или желчи реконвалесцента подвергают интенсивному лечению в стационаре в зависимости от сопутствующей патологии и реактивности организма.

Выписка бактериовыделителя возможна только с разрешения эпидемиолога. После выписки все реконвалесценты подлежат диспансерному наблюдению с систематическим обследованием для своевременного выявления рецидива болезни и формирования хронического бактерионосительства. Продолжительность и интенсивность лабораторного обследования переболевших зависят от их профессиональной принадлежности. Переболевшие состоят на учете в центре санитарно-эпидемиологического надзора (или в КИЗ поликлиники) в течение 2 лет, а лица, работающие на пищевых предприятиях, – 6 лет.

С целью пресечения распространения возбудителя в очаге осуществляют текущую дезинфекцию до госпитализации больного или бактериовыделителя. После госпитализации в очаге проводят заключитель-

ную дезинфекцию.

За лицами, контактировавшими с больными, устанавливается медицинское наблюдение в течение 21 дня с ежедневной термометрией. Проводится однократное, а по показаниям двукратное бактериологическое исследование кала и мочи. У ранее переболевших брюшным тифом, а также у лиц, страдающих заболеваниями печени и желчевыводящих путей, производится посев дуоденального содержимого и исследование крови в РНГА с эритроцитарным Vi-антигеном. Специфическая профилактика в очаге включает назначение бактериофага всем контактным.

Специфическую вакцинопрофилактику брюшного тифа проводят по эпидемическим показаниям. Специфическая профилактика показана лицам, относящимся к группам риска: работникам очистных сооружений, сотрудникам инфекционных больниц и бактериологических лабораторий. Для активной иммунизации против брюшного тифа используют отечественную брюшнотифозную Vi-полисахаридную живую вакцину (Вианвак).

## **4.2. Сальмонеллез**

Сальмонеллез (*Salmonellosis*) – острая кишечная зоонозная инфекция, вызываемая многочисленными

бактериями из рода сальмонелл, характеризующаяся преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта и протекающая чаще всего в виде гастроинтестинальных, реже – генерализованных форм.

*Исторические сведения.* Заболевания, эпидемиологически и клинически подобные сальмонеллезу, известны врачам давно. В 1885 г. Д. Е. Сальмон и Дж. Смит выделили *B. suispestifer* – возбудителя, как они считали, чумы свиней. В 1888 г. А. Гертнер в органах умершего человека и мясе, употреблявшемся в пищу, обнаружил микроб, близкий по свойствам *B. suispestifer*, обосновав тем самым бактериальную этиологию сальмонеллеза у людей и животных.

В дальнейшем стали появляться сообщения о выделении ряда микроорганизмов, сходных по морфологическим и биохимическим свойствам с бактериями Сальмона и Гертнера. Все они были объединены в группу паратифозных микробов и в 1934 г. получили название сальмонелл.

*Этиология.* Возбудители сальмонеллеза относятся к роду *Salmonella*, семейству кишечных бактерий *Enterobacteriaceae*. Морфологически сальмонеллы представляют собой палочки с закругленными концами размером (1,0 – 3,0) × (0,2 – 0,8) мкм. Они, за небольшим исключением, подвижны, имеют жгутики

по всей поверхности клетки (перитрихи). Спор и капсул не образуют, граммотрицательны. Растут на обычных питательных средах.

Сальмонеллы способны продуцировать экзотоксины. Среди них – энтеротоксины (термолабильный и термостабильный), усиливающие секрецию жидкости и солей в просвет кишки, и цитотоксин, нарушающий белковосинтетические процессы в клетках слизистой оболочки кишечника и воздействующий на цитомембраны.

При разрушении бактерий выделяется эндотоксин, что обуславливает развитие интоксикационного синдрома.

Антигенная структура сальмонелл сложна. Они содержат О- и Н-антигены. О-антиген связан с соматической субстанцией клетки, термостабилен, одним из его компонентов является Vi-антиген; Н-антиген обладает жгутиковым аппаратом, термолабилен. Антигенная структура положена в основу Международной серологической классификации сальмонелл (схема Кауфмана – Уайта). Различия в строении О-антигенов позволили выделить серологические группы А, В, С, D, Е и др. На основании различий в строении Н-антигенов внутри каждой группы установлены серологические варианты. Описано более 2200 серологических вариантов сальмонелл, из них у человека – более

700. Наиболее часто встречаются следующие сальмонеллы: *S. typhimurium*, *S. heidelberg*, *S. enteritidis*, *S. anatum*, *S. derby*, *S. london*, *S. panama*, *S. newport*.

Сальмонеллы относительно устойчивы к воздействию различных факторов внешней среды, некоторые из них не погибают при замораживании до  $-48 \dots -82$  °C и хорошо переносят высушивание. На различных предметах при комнатной температуре они сохраняются 45 – 90 дней, в сухих испражнениях животных – до 3 – 4 лет. В воде, особенно при низком pH, сальмонеллы выживают 40 – 60 дней. В молочных и готовых мясных продуктах сальмонеллы не только сохраняются до 4 мес., но и размножаются, не изменяя органолептических свойств и внешнего вида продуктов. Сальмонеллы устойчивы к солению, копчению и действию кислот. Для разрушения бактерий требуется качественно проводимая термическая обработка. Так, для полной инактивации сальмонелл, находящихся в куске мяса массой 400 г, необходимо варить его не менее 2,5 ч.

**Эпидемиология.** Источником инфекции могут быть животные и люди, причем роль животных в эпидемиологии является основной. Сальмонеллез у животных встречается в формах клинически выраженного заболевания и бактериовыделительства. Будучи внешне здоровыми, последние могут выделять возбудите-

лей с мочой, калом, молоком, носовой слизью, слюной. Длительность бактериовыделительства у животных может быть различной и нередко исчисляется месяцами и годами. Наибольшую эпидемиологическую опасность представляет инфицирование крупного рогатого скота, свиней, овец, лошадей. Сальмонеллезное бактериовыделительство выявлено также у собак, кошек, домашних грызунов (мыши и крысы), у многих видов диких животных: лис, бобров, волков, песцов, медведей, тюленей, обезьян и др.

Значительное место в эпидемиологии сальмонеллеза занимают птицы (часто бройлерные куры), и особенно водоплавающие, которые служат мощным резервуаром различных типов сальмонелл. Сальмонеллы обнаруживают не только в мясе и внутренних органах птиц, но и в яйцах. Инфицированные яйца по внешнему виду, запаху и вкусовым качествам не отличаются от нормальных. В связи с этим не рекомендуется употребление в пищу сырых яиц, особенно утиных и гусиных. Сальмонеллы обнаружены и в продуктах, приготовленных из сырых яиц (яичный порошок). Заболевание сальмонеллезом и выделение возбудителей отмечают также среди голубей, воробьев, чак и других видов птиц. Имеются данные о выделении сальмонелл у ящериц, черепах, змей, лягушек, рыб, раков и крабов.



Источниками сальмонеллеза могут быть больные сальмонеллезом люди или бактериовыделители, но их эпидемиологическую роль надо оценить как второстепенную. Наибольшее значение в этом случае имеют лица, относящиеся к категории пищевиков.

Механизм передачи возбудителей – фекально-оральный. Основной путь передачи инфекции – пищевой. Факторами передачи сальмонелл являются пищевые продукты. К ним относятся мясо животных или птиц. Инфицирование мяса происходит эндогенно (при жизни животного во время его болезни), а также экзогенно, в процессе транспортировки, переработки, хранения. Нередко инфицирование продуктов питания происходит при неправильной их кулинарной обработке, приготовлении пищи на загрязненных столах и с использованием инфицированной посуды.

В определенных условиях (тесное общение с больным человеком или животными) при несоблюдении элементарных санитарно-гигиенических норм может реализоваться контактно-бытовой путь передачи. Этот путь отмечается, например, при внутрибольничных вспышках сальмонеллеза, вызываемых, как правило, *S. typhimurium*. Заболевание регистрируется преимущественно у детей до 1 года. Возможен водный и в редких случаях пылевой (при заглатывании

пыли) пути передачи инфекции.

Наиболее восприимчивы к сальмонеллезу дети в возрасте до 1 года и лица с различными видами иммунодефицита. Последнее объясняет большую частоту развития сальмонеллеза у людей с тяжелой соматической патологией и служит предпосылкой для вспышек заболевания среди госпитализированных больных. В этом случае сальмонеллез рассматривается как внутрибольничная инфекция. Их возбудители отличаются некоторыми биологическими особенностями, в первую очередь высокой полирезистентностью к химиотерапевтическим средствам. Такие штаммы (клоны) сальмонелл получили название госпитальных.

Сальмонеллез встречается в течение всего года, но чаще – в летние месяцы, что можно объяснить ухудшением условий хранения пищевых продуктов. Наблюдается как спорадическая, так и групповая заболеваемость этой инфекцией. В 2012 г. показатель заболеваемости составил 36,5 на 100 тыс. населения.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* При попадании в желудочно-кишечный тракт сальмонеллы преодолевают эпителиальный барьер тонкого отдела кишечника и проникают в толщу тканей, где захватываются макрофагами. Внутри макрофагов бактерии не только размножаются, но и частично по-

гибнут с освобождением эндотоксина, поражающего нервно-сосудистый аппарат кишечника и повышающего проницаемость клеточных мембран. Это способствует дальнейшему распространению сальмонелл по лимфатическим путям и проникновению их в мезентериальные лимфатические узлы.

Наряду с местным действием эндотоксин обуславливает развитие симптомов общей интоксикации организма. В этой стадии инфекционный процесс, приобретая локализованную (гастроинтестинальную) форму, может завершиться. Однако даже при локализованных формах инфекции возбудитель может поступать в кровь, правда, бактериемия при этом бывает кратковременной.

При глубоком нарушении барьерной функции лимфатического аппарата кишечника происходит генерализация процесса и возникает длительная бактериемия, что клинически соответствует развитию генерализованной формы сальмонеллеза. В результате бактериемии сальмонеллы заносятся в различные внутренние органы, вызывая в них дистрофические изменения или формирование вторичных гнойных очагов (септикопиемический вариант).

В основе повышения секреции жидкости в кишечнике лежит механизм активации аденилатциклазы и гуанилатциклазы энтероцитов сальмонеллезным эн-

теротоксином с последующим нарастанием внутриклеточной концентрации биологически активных веществ. Это влечет за собой поступление в просвет кишечника большого количества жидкости, калия, натрия и хлоридов. У больных возникают рвота и понос. Развиваются симптомы дегидратации и деминерализации организма, в сыворотке крови снижается уровень натрия, хлоридов и калия. Дегидратация приводит к гипоксии тканей с нарушением клеточного метаболизма, что в сочетании с электролитными изменениями способствует развитию ацидоза. В тяжелых случаях появляется олигурия и азотемия. Эти патологические явления особенно выражены при развитии дегидратационного (чаще), инфекционно-токсического и смешанного шоков.

Патоморфологические изменения при сальмонеллезах разнообразны, зависят от формы, степени тяжести и длительности заболевания. Выраженность патологоанатомических изменений не всегда соответствует тяжести течения болезни.

При гастроинтестинальной форме заболевания морфологически преобладают катаральное воспаление во всех отделах желудочно-кишечного тракта. Макроскопически в кишечнике обнаруживают резкое полнокровие с кровоизлияниями различной величины, отек слизистой оболочки, иногда с поверхностными

ми некрозами и нежным отрубевидным налетом. Лимфатический аппарат кишечника может быть не изменен, селезенка не увеличена. Во всех остальных органах наблюдаются резкое полнокровие и дистрофические изменения. Микроскопически в кишечнике выявляются сосудистые изменения с кровоизлияниями в слизистую оболочку и подслизистую основу. В подслизистой основе отмечается нарушение микроциркуляции с реактивной лейкоцитарной реакцией и выраженным отеком тканей.

При генерализованной форме заболевания с септическими проявлениями в желудочно-кишечном тракте наблюдаются небольшое полнокровие и мелкие кровоизлияния. Во внутренних органах могут быть множественные метастатические гнойники. Выражена диффузия и очаговая пролиферация клеток ретикулоэндотелиальной системы. Из пиемических абсцессов высеваются сальмонеллы, нередко в ассоциации с другими микроорганизмами (стафилококки, протей).

При тифоподобном течении сальмонеллеза увеличена селезенка, брыжеечные лимфатические узлы. В кишечнике – набухание, полнокровие и кровоизлияния в слизистой оболочке нижнего отдела тонкой кишки, особенно в групповых лимфатических фолликулах.

*Клиническая картина.* Инкубационный период при сальмонеллезе в среднем составляет 12 – 24 ч. Иногда он укорачивается до 6 ч или удлиняется до двух дней. Выделяют следующие формы и варианты течения инфекции:

I. Гастроинтестинальная форма:

- 1) гастритический вариант;
- 2) гастроэнтеритический вариант;
- 3) гастроэнтероколитический вариант.

II. Генерализованная форма:

- 1) тифоподобный вариант;
- 2) септикопиемический вариант.

III. Бактериовыделение:

- 1) острое;
- 2) хроническое;
- 3) транзиторное.

*Гастроинтестинальная форма* встречается наиболее часто. При этой форме заболевание может протекать с клинической картиной гастрита, гастроэнтерита и гастроэнтероколита. Сальмонеллезный гастрит развивается редко, клинически сопровождается умеренными явлениями интоксикации, болями в эпигастральной области, тошнотой, повторной рвотой. Поноса при этом варианте течения болезни не бывает.

*Гастроэнтеритический вариант* – наиболее ча-

стый клинический вариант сальмонеллезной инфекции. Начало заболевания острое. Почти одновременно появляются симптомы интоксикации и признаки поражения желудочно-кишечного тракта, которые быстро, в течение нескольких часов, достигают максимального развития. Тошнота и рвота отмечаются у многих больных. Рвота редко однократная, чаще повторная, обильная, иногда неукротимая. Стул жидкий, обильный, как правило, сохраняет каловый характер, зловонный, пенистый, коричневого, темно-зеленого или желтого цвета. Иногда испражнения теряют каловый характер и могут напоминать рисовый отвар. Живот обычно умеренно вздут, при пальпации болезнен в эпигастрии, вокруг пупка, в илеоцекальной области; могут выявляться урчание, «переливание» в области петель тонкой кишки («перистальтическое беспокойство»).

*Гастроэнтероколитический вариант* сальмонеллеза может начаться как гастроэнтерит, но затем все более отчетливо в клинической картине выступает симптомокомплекс колита. В этом случае сальмонеллез по своему течению напоминает острую дизентерию. Заболевание начинается остро, с подъема температуры тела и появления других симптомов интоксикации. С первых дней болезни стул частый, жидкий, с примесью слизи и иногда крови. Могут быть

тенезмы и ложные позывы. При ректороманоскопии у таких больных выявляются воспалительные изменения различной интенсивности: катаральные, катарально-геморрагические и др.

При гастроинтестинальной форме сальмонеллеза не удается определить какой-либо характерный тип температурной кривой. Встречается постоянный, реже ремиттирующий или интермиттирующий тип лихорадки. Иногда заболевание протекает при нормальной или субнормальной температуре. В патологический процесс при гастроинтестинальной форме сальмонеллеза часто вовлекается поджелудочная железа. Повышается активность амилазы в крови и моче. Иногда появляются клинические симптомы панкреатита. При сальмонеллезе рано возникает поражение печени, особенно в период максимальной токсинемии. У части больных выявляют увеличение печени, иногда субиктеричность склер. Симптомы поражения поджелудочной железы и печени носят, как правило, преходящий характер.

Нередко поражается нервная система, что обусловлено действием эндотоксина сальмонелл, биологически активных веществ (типа гистамина). Отмечаются головная боль, головокружение, обморочное состояние. Поражение вегетативной нервной системы проявляется симптомами гипермоторной (спасти-



ческой) дискинезии желудка и кишечника.

Нарушения сердечно-сосудистой деятельности развиваются у большинства больных. Степень ее поражения зависит от выраженности общего токсикоза. Изменяются частота, наполнение и напряжение пульса, снижается артериальное давление. В тяжелых случаях наступает коллапс, иногда очень быстро, в первые часы болезни, еще до развития обезвоживания. В результате интоксикации и сосудистой недостаточности происходят дистрофические изменения в мышце сердца. Тоны сердца приглушенные или глухие, появляется систолический шум, могут возникать аритмии (чаще всего экстрасистолия). Особенно часто эти симптомы выражены у лиц пожилого возраста, что связано со снижением у них адаптационной способности сердечно-сосудистой системы.

Токсическое поражение почечной паренхимы проявляется, как правило, протеинурией, микрогематурией, цилиндрурией. В очень тяжелых случаях, в условиях выраженной интоксикации, падения сердечно-сосудистой деятельности, развития коллапса и значительных электролитных расстройств возникает острая почечная недостаточность.

Картина периферической крови при гастроинтестинальной форме сальмонеллеза различна. При большой потере жидкости развивается сгущение крови и

возможен эритроцитоз. Изредка развивается симптоматическая тромбоцитопения. Количество лейкоцитов может быть различным – нормальным, сниженным, но чаще повышенным, особенно при тяжелом течении сальмонеллеза. Лейкоцитоз обычно умеренный, редко превышает 20 %  $10^9$ /л. С большим постоянством выявляется сдвиг лейкоцитарной формулы влево. СОЭ в пределах нормы или несколько увеличена. В разгар болезни возможны нарушения водно-солевого обмена, приводящие к дегидратации и деминерализации организма. Обнаруживаются сдвиги в кислотно-основном балансе, однако выявляются они лишь в самых тяжелых случаях.

По течению гастроинтестинальная форма сальмонеллеза может быть легкой, средней тяжести и тяжелой. При легком течении интоксикация умеренная, отмечаются недомогание, небольшая слабость, познабливание. Температура тела кратковременно повышается до субфебрильных цифр. Рвоты может не быть, или она однократная, боли в животе незначительные или отсутствуют, стул кашицеобразный или жидкий 1 – 3 раза в сутки, быстро нормализуется.

Средней тяжести течение сопровождается интоксикацией, температура тела повышается до 39 – 40 °С в конечностях. Больные жалуются на боли в животе, локализация которых зависит от степени выраженно-

сти гастрита, энтерита или колита. Рвота мучительная, многократная, вначале съеденной пищей, затем желчью или мутной жидкостью. Стул до 10 раз в сутки, обильный, при гастроэнтероколитическом варианте – слизистый. Спустя 2 – 4 дня состояние больного улучшается, боли в животе исчезают, температура тела и функции желудочно-кишечного тракта нормализуются.

При тяжелом течении симптомы интоксикации достигают максимального развития в первые же часы заболевания. Температура тела быстро повышается до 39 – 40 °С и сопровождается ознобом. Лихорадка чаще всего носит постоянный характер с незначительными суточными колебаниями; реже она принимает ремиттирующий характер. В очень тяжелых случаях развивается гипер- или гипотермия, что особенно неблагоприятно в прогностическом отношении, так как свидетельствует о возникновении резко выраженного нейротоксикоза или острой сосудистой недостаточности. Одновременно с развитием симптомов интоксикации или несколько позже появляются сильные режущие боли в животе, мучительная тошнота, затем обильная, повторная, иногда неукротимая рвота. Стул 10 – 20 раз в сутки, обильный, водянистый, зловонный, иногда по виду напоминает рисовый отвар. При вовлечении в процесс толстой кишки стул может быть

со слезью, редко с кровью. Развиваются симптомы дегидратации, деминерализации и связанного с ними ацидоза. Больные выглядят обессиленными. Кожные покровы бледные, с синюшным оттенком, сухие, лицо осунувшееся, голос слабый, бывают судороги (от тянущих болей в крупных мышцах до тотальных клонических), возможны олигурия и анурия. При таком состоянии необходимы реанимационная дезинтоксикационная терапия, быстрая регидратация и реминерализация.

*Тифоподобный вариант* сальмонеллеза обычно начинается с поражения желудочно-кишечного тракта, но может с самого начала протекать без дисфункции кишечника. Клинически он весьма напоминает брюшной тиф и особенно паратифы. Синдром интоксикации резко выражен и сопровождается угнетением центральной нервной системы. Больные жалуются на головную боль, извращение сна (сонливость днем и бессонница ночью), вялость, резкую слабость. В тяжелых случаях они становятся безразличными, адинамичными, сознание может быть помраченным, возможны бред и галлюцинаторный синдром. Лихорадка с температурой, достигающей 39 – 40 °С, часто носит постоянный характер. Длительность лихорадочного периода колеблется от 6 – 10 дней до 3 – 4 нед.

Кожные покровы больных обычно бледные, может появляться сыпь. Она, как правило, плохо заметна и представлена единичными мелкими бледными розеолами на коже живота и туловища. Пульс чаще замедлен. Артериальное давление снижено. В ряде случаев появляется кашель, изредка развиваются бронхиты и пневмонии. К концу 1-й недели заболевания заметно увеличение печени и селезенки. В периферической крови находят лейкопению, анэозинофилию с нейтрофильным сдвигом влево, но может наблюдаться и умеренный лейкоцитоз.

*Септикопиемический вариант* сальмонеллеза с самого начала развивается как сальмонеллезный сепсис. Но иногда у больного гастроинтестинальной формой сальмонеллеза дисфункция кишечника прекращается, однако нарастает интоксикация. Заболевание теряет цикличность, температурная кривая принимает неправильный, ремиттирующий характер, появляются потрясающий озноб и профузный пот – сальмонеллез принимает септическое течение. Клиническая картина зависит от локализации метастатических гнойных очагов, которые могут возникать во всех органах. Всегда выявляется увеличение печени и селезенки. Типично длительное тяжелое течение. Лечение представляет значительные трудности, возможен неблагоприятный исход.

*Бактериовыделение* как следствие перенесенного сальмонеллеза может быть острым или хроническим. Острое бактериовыделение, при котором возбудитель продолжает выделяться до 3 мес. после клинического выздоровления, встречается значительно чаще, чем хроническое.

При хроническом бактериовыделении возбудитель обнаруживается в испражнениях более 3 мес. после клинического выздоровления.

Транзиторное бактериовыделение диагностируется в тех случаях, когда имеется лишь одно-двукратное выделение сальмонелл с последующими многократными отрицательными результатами бактериологического исследования кала и мочи. Кроме того, необходимыми для диагностики транзиторного бактериовыделения условиями являются отсутствие каких-либо клинических проявлений болезни в момент обследования и на протяжении предшествующих 3 мес., а также отрицательные результаты серологического исследования, выполненного в динамике.

*Осложнения* многочисленны и разнообразны. При гастроинтестинальной форме заболевания возможно развитие сосудистого коллапса, гиповолемического шока, острой сердечной и почечной недостаточности. Больные сальмонеллезом склонны к септическим осложнениям, из которых встречаются гнойные

артриты, остеомиелиты, эндокардиты, абсцессы мозга, селезенки, печени и почек, менингиты, перитониты, аппендициты. Кроме того, могут возникнуть пневмонии, восходящая инфекция мочевыводящих путей (циститы, пиелиты), токсико-инфекционный шок. При всех клинических формах заболевания возможно развитие рецидивов.

*Прогноз.* При гастроинтестинальной форме и тифоподобном варианте сальмонеллеза благоприятный, особенно в случаях ранней диагностики и правильного лечения. Прогноз при септико-пиемическом варианте всегда серьезный, летальность составляет 0,2 – 0,3 %.

*Диагностика.* Диагностика сальмонеллеза проводится на основании эпидемиологических, клинических и лабораторных данных. Лабораторное обследование больных – важное звено в диагностике, особенно если учесть полиморфизм клинических проявлений. Основным методом для подтверждения наличия сальмонелл является бактериологический (выделение и идентификация возбудителя с помощью питательных сред и биохимических тестов).

Для исследования на наличие сальмонелл у человека отбирают испражнения, рвотные массы и промывные воды желудка, кровь, мочу. При наличии специальных показаний также исследуют желчь, дуо-

денальное содержимое, спинномозговую жидкость и секционный материал.

Материал у больного следует брать по возможности в более ранние сроки и до начала лечения.

Вспомогательными методами служат серологические методы исследования: реакция пассивной гемагглютинации (РПГА) в случаях необходимости с раздельным определением IgM и IgG антител и молекулярно-генетические методы (ПЦР и другие).

*Дифференциальная диагностика.* Зависит от клинической формы заболевания. Наиболее часто гастроинтестинальную форму приходится дифференцировать от других острых кишечных инфекций – дизентерии, пищевых токсикоинфекций, эшерихиозов, холеры. Нередко возникает необходимость дифференцировать эту форму от острых хирургических заболеваний – острого аппендицита, панкреатита, холецистита, тромбоза мезентериальных сосудов и острой гинекологической патологии – внематочной беременности и аднексита; из терапевтической патологии – от инфаркта миокарда, обострений хронического гастрита, энтероколита, язвенной болезни. Встречаются затруднения также при дифференциальной диагностике гастроинтестинальной формы сальмонеллеза и отравлений неорганическими ядами, ядохимикатами, грибами, некоторыми растениями.



ми.

Генерализованную форму сальмонеллеза следует дифференцировать от других бактериемических инфекций, сепсиса различной природы, гриппа, пневмонии, малярии, острого пиелонефрита, туберкулеза, лимфогранулематоза.

*Лечение.* Сложность патогенетических механизмов при сальмонеллезе, многообразие клинических форм болезни диктуют необходимость индивидуального подхода к лечению больного.

В настоящее время неизвестны достаточно эффективные химиотерапевтические препараты (в том числе антибиотики) для лечения гастроинтестинальной формы сальмонеллезной инфекции. При этой форме заболевания основными являются способы патогенетической терапии. Главными направлениями патогенетической терапии сальмонеллеза являются следующие: 1) дезинтоксикация; 2) нормализация водно-электролитного обмена; 3) борьба с гипоксемией, гипоксией, метаболическим ацидозом; 4) поддержание на физиологическом уровне гемодинамики, а также функций сердечно-сосудистой системы и почек.

Всем больным с гастроинтестинальной формой сальмонеллеза в первые часы болезни показано промывание желудка. Для быстрейшего купирования диареи используют препараты кальция (кальция глю-

конат, лактат, глицерофосфат) в качестве активатора фосфодиэстеразы – фермента, препятствующего образованию цАМФ. Доза глюконата (лактата, глицерофосфата) кальция – до 5 г/сут – принимается за один прием. Из других средств, купирующих секреторную диарею, применяют нестероидные противовоспалительные средства, например индометацин до 50 мг 3 раза в течение 12 ч. Одновременно с ними для защиты слизистой оболочки кишечника назначают цитопротекторы.

Больные с легким течением болезни не нуждаются в широком комплексе терапевтических мероприятий. Следует ограничиться назначением им диеты (№ 4) и обильного питья. Для пероральной регидратации могут быть использованы глюкозо-электролитные растворы. Их дают пить небольшими порциями в количестве, соответствующем потерям жидкости.

При средней тяжести течения гастроинтестинальной формы сальмонеллеза, но без выраженных нарушений гемодинамики и редкой рвоте также проводится пероральная регидратация. Однако при нарастании обезвоживания, выраженных нарушениях гемодинамики, частой (неукротимой) рвоте полиионные растворы вводят внутривенно. После возмещения первоначальных потерь жидкости и отсутствия рвоты пероральная регидратация может быть про-

должна.

При тяжелом течении болезни лечение проводят в режиме интенсивной терапии и реанимации. Для осуществления указанных выше принципов патогенетической терапии обязательным является внутривенное введение полиионных растворов. Объем их зависит от количества жидкости, теряемой с испражнениями, рвотными массами и мочой, а также от степени интоксикации, составляя в сутки от 4 до 8 л. Больным нельзя вводить изотонический раствор натрия хлорида, так как он не восстанавливает дефицит калия. Стимулирует абсорбцию ионов натрия из просвета кишки широко применяемый в настоящее время лоперамид, который обладает противодиарейным свойством, тормозя перистальтику кишечника.

При развитии дегидратационного шока проводят реанимационную терапию, как при тяжелых формах холеры.

Антибактериальная терапия, включающая антибиотики, сульфаниламидные и другие химиопрепараты, малоэффективна. Одной из главных причин этого является преимущественно внутриклеточное расположение микроорганизмов, свойственное гастроинтестинальной форме сальмонеллеза. Но при тяжелом течении гастроинтестинальной формы наряду с патогенетической терапией показано этиотропное ле-

чение, включающее антибиотики. Курс лечения назначается индивидуально, в зависимости от формы и тяжести болезни. Применяют фторхинолоны: ципрофлоксацин по 0,5 – 1,5 г/сут, офлоксацин по 0,4 – 0,8 г/сут внутрь или парентерально на протяжении 3 – 7 дней или цефалоспорины III поколения (цефтриаксон) по 4 г/сут в течение 5 – 7 дней с удлинением до 10 – 14 дней в необходимых случаях.

Антибактериальная терапия обязательна для больных с признаками развития генерализованных форм сальмонеллеза, в частности при лихорадке, длящейся свыше двух суток. Лечение больных генерализованной формой болезни проводят по схеме антибактериальной терапии больных брюшным тифом.

Лечение больных с тяжелым течением болезни проводят в палате интенсивной терапии.

Нерешенной проблемой является лечение больных с длительным выделением сальмонелл. Как правило, штаммы возбудителя, вызвавшие бактериовыделение, резистентны ко многим антибиотикам. В ряде случаев удается получить эффект при лечении больных ампициллином, амоксициллином или хинолоновыми препаратами, особенно в сочетании с инъекциями продигозана или другого бактериального липополисахарида (3 – 5 инъекций на курс).

В комплексном лечении больных сальмонелле-

зом применяется также поливалентный сальмонеллезный бактериофаг.

Особое внимание при лечении больных сальмонеллезом необходимо уделять сопутствующей патологии, а также санации хронических очагов инфекции.

*Профилактика.* Профилактика сальмонеллеза включает ветеринарно-санитарные, санитарно-гигиенические и противоэпидемические мероприятия. Ветеринарно-санитарные мероприятия направлены на предупреждение распространения сальмонеллеза среди домашних млекопитающих и птиц, а также на организацию санитарного режима на мясокомбинатах и молочных предприятиях. Цель санитарно-гигиенических мероприятий – предупреждение обсеменения сальмонеллами пищевых продуктов при их обработке, транспортировке и продаже. Большое значение в борьбе с сальмонеллезом имеет правильная кулинарная и оптимальная термическая обработка пищевых продуктов. Противоэпидемические мероприятия направлены на предупреждение распространения заболевания в коллективе. При возникновении sporadic заболеваний и эпидемических вспышек необходимо выявить пути передачи инфекции и подвергнуть бактериологическому обследованию подозрительные пищевые продукты, рвотные массы, промывные воды, кровь и испражнения заболевших.

В очагах заболевания проводится текущая и заключительная дезинфекция. Больных госпитализируют по клиническим и эпидемиологическим показаниям. Переболевших выписывают после клинического выздоровления и получения отрицательных результатов бактериологических исследований испражнений.

В случае возникновения внутрибольничной вспышки сальмонеллеза устанавливается особый режим работы лечебно-профилактического учреждения, который регламентируется соответствующими инструкциями. Важнейшую роль в преодолении внутрибольничного сальмонеллеза играют согласованные действия эпидемиологической службы, администрации стационара, врачей, всего медицинского персонала и бактериологической лаборатории.

### **4.3. Дизентерия**

Дизентерия (*dysenteria*) (син. шигеллез) – инфекционное заболевание, вызываемое шигеллами, протекающее с явлениями интоксикации и преимущественным поражением дистального отдела толстой кишки.

*Исторические сведения.* Термин «дизентерия» введен еще в эпоху Гиппократов, который разделил все кишечные заболевания на две группы: диарею, характеризующуюся поносом, и дизентерию, отличающуюся

ся главным образом болями в животе (греч. *dys* – нарушение, расстройство, *enteron* – кишка). Первое подробное описание болезни под названием «натужный понос» дал греческий эскулап Аретей (I в. до н. э.). Заболевания, сходные по клинической картине с дизентерией, нашли отражение в трудах Авиценны (X – XI вв.). В древнерусской письменности есть описание этой болезни под названием «утроба кровавая, или мыт».

Дизентерия в прошлом была широко распространена, носила эпидемический характер. Описаны пандемии дизентерии в XVIII (1719 и 1789 гг.) и XIX вв. (1834 – 1836 гг.). Самые большие эпидемии наблюдались в периоды войн и стихийных бедствий.

Впервые возбудители дизентерии были описаны во второй половине XIX в. (Раевский А. С., 1875; Кубасов П. И., 1889; Шантемесс Д., Видаль Ф., 1888). В 1891 г. армейский врач А. В. Григорьев выделил грамотрицательные бактерии из органов умерших от дизентерии, изучил их морфологию и патогенные свойства в опытах на кроликах, морских свинках и котятах. В 1898 г. японский ученый К. Шига о том же возбудителе дизентерии сообщил некоторые новые данные.

В дальнейшем были открыты другие представители обширной группы дизентерийных бактерий, близкие по своим морфологическим свойствам, но отли-

чающиеся по ферментативной активности и антигенной структуре.

**Этиология.** Возбудитель дизентерии относится к роду *Shigella* семейства *Enterobacteriaceae*. Различают 4 вида шигелл.

1) группа А — *Sh. dysenteriae*, куда вошли бактерии *Sh. dysenteriae* 1 – Григорьева – Шиги, *Sh. dysenteriae* 2 – Штуцера – Шмитца и *Sh. dysenteriae* 3 – 7 Лардж – Сакса, серовары 1 – 12, из которых доминируют 2 и 3;

2) группа В — *Sh. flexneri* с подвидами *Sh. flexneri* 6 – Ньюкасл, серовары 1 – 5, каждый из которых подразделяется на подсеровары а и в, а также серовары 6, X и Y, из которых доминируют 2а, 1в и 6;

3) группа С — *Sh. boydii*, серовары 1 – 18, из которых доминируют 4 и 2;

4) группа D — *Sh. sonnei*.

Морфологически все шигеллы сходны между собой, имеют вид палочек размером (0,3 – 0,6) × (1,0 – 3,0) мкм с закругленными концами. Они неподвижны, спор и капсул не образуют, грамотрицательны, хорошо растут на простых питательных средах, но лучше – на желчесодержащих средах.

Шигеллы содержат термостабильный соматический О-антиген. При их разрушении выделяется эндотоксин, с которым во многом связано развитие интоксикационного синдрома. Шигеллы способны про-



дуцировать экзотоксины. Среди них энтеротоксины (термолабильный и термостабильный), усиливающие секрецию жидкости и солей в просвет кишки, и цитотоксин, повреждающий мембраны эпителиальных клеток. Бактерии Григорьева – Шиги, кроме того, продуцируют сильнодействующий нейротоксин.

Вирулентность шигелл определяется тремя основными факторами: способностью к адгезии к мембранам эпителиальных клеток, инвазии в них и продукции токсинов.

Разные виды шигелл характеризуются неодинаковой патогенностью. Она исключительно высока у шигелл Григорьева – Шиги. Патогенность других видов дизентерийных бактерий значительно ниже.

В зависимости от температуры, влажности, рН среды, вида и количества микроорганизмов длительность выживания дизентерийных бактерий колеблется от нескольких дней до месяцев. Благоприятной средой для бактерий являются пищевые продукты. Шигеллы Зонне в молоке и молочных продуктах способны не только длительно существовать, но и размножаться.

Возбудители шигеллеза хорошо переносят высушивание и низкие температуры, но быстро погибают под действием прямых солнечных лучей и нагревания (при 60 °С – через 30 мин, 100 °С – почти мгновенно).

Дезинфицирующие средства (гипохлориты, хлорамины, лизол и др.) в обычных концентрациях убивают дизентерийные бактерии в течение нескольких минут.

С начала XX в. отмечается закономерная эволюция этиологической структуры дизентерии. Если до середины 30-х гг. наибольший удельный вес имела дизентерия Григорьева – Шиги (50 – 80 %), то с 40-х гг. преобладающей стала дизентерия Флекснера, удельный вес которой в Европе составлял 60 – 80 %. С 60-х гг. XX в. доминирующее положение в Европе и на территории бывшего Советского Союза занимала дизентерия Зонне, хотя в ряде районов по-прежнему преобладал вид Флекснера.

В странах Африки и в большинстве стран Азии и Латинской Америки основное место занимает дизентерия Флекснера. В некоторых странах Центральной Америки, Юго-Восточной Азии и Африки регистрируется дизентерия, вызываемая бактериями Григорьева – Шиги. Случаи этого заболевания имели место в Узбекистане в середине и в конце 80-х гг.

Начиная с 1990 г. на территории России, в том числе в регионах, где в течение последних 30 лет господствовала дизентерия, вызванная шигеллами Зонне, существенно нарастает и ныне преобладает заболеваемость шигеллезом Флекснера.

*Эпидемиология.* Источником инфекции являются

больные острой или хронической дизентерией, реконвалесценты и лица с субклинической формой инфекционного процесса (бактериовыделители). Наибольшую эпидемиологическую опасность представляют больные острой дизентерией, выделяющие в период разгара болезни в окружающую среду огромное количество возбудителей.

Дизентерия – инфекция с фекально-оральным механизмом передачи возбудителей, реализация которого осуществляется пищевым, водным и контактно-бытовым путями. Факторами передачи шигелл являются пищевые продукты, вода, руки и предметы обихода, мухи, почва.

Главным путем передачи при шигеллезе Григорьева – Шиги является контактно-бытовой, Флекснера – водный, Зонне – пищевой (особенно молочный). Основными причинами неравнозначности путей распространения при различных этиологических формах дизентерии являются существенные различия в патогенности и инфицирующей дозе возбудителей, а также их устойчивость во внешней среде.

Восприимчивость к возбудителям дизентерии неодинакова у людей разных возрастных групп. Ведущей возрастной группой среди больных дизентерией являются дети дошкольного возраста (более  $\frac{1}{3}$  всех случаев этой кишечной инфекции регистрируется у

детей в возрасте до 6 лет).

Дизентерию, как и другие острые кишечные заболевания, характеризует выраженная осенне-летняя сезонность. Число заболеваний, регистрируемых в июле – сентябре, составляет, как правило, половину всей суммы заболеваний за год.

Показатели заболеваемости дизентерией в Российской Федерации характеризуются снижением, средний показатель в период с 2002 г. и по ныне составляет 40 – 50 на 100 тыс. населения, более  $\frac{1}{3}$  случаев заболеваний дизентерией приходится на возрастную группу детей 3 – 6 лет, в основном посещающих дошкольные учреждения, где зачастую реализуется контактно-бытовой путь передачи инфекции. Диагноз подтверждается бактериологически в среднем в 75 % случаев, что выше по сравнению с предыдущим периодом.

На фоне практически повсеместного снижения заболеваемости дизентерией остается высокой «вспышечная» заболеваемость как пищевого, так и водного характера – от 40 до 50 вспышек ежегодно. На долю вспышек пищевого характера в 2006 г. приходилось 73 %, водного – 18 %, контактно-бытового – 7 % от общего их количества.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.*  
Поступление шигелл в организм сопровождается ги-

белью части бактерий в желудке и кишечнике вследствие воздействия желудочного и других пищеварительных соков, секреторных иммуноглобулинов, антагонистического влияния кишечной микрофлоры.

Часть бактерий, обладающих способностью к инвазии, преодолев все барьеры, проникает в цитоплазму энтероцитов. Некоторые шигеллы достигают собственного слоя слизистой оболочки. Однако большинство микроорганизмов фагоцитируются нейтрофилами и макрофагами на уровне базальной мембраны.

Жизнедеятельность шигелл в тонкой кишке сопровождается продукцией энтеро- и цитотоксинов, а их разрушение – выделением эндотоксинов. Симптомы интоксикации, а также боли в мезогастррии, возникающие в начальный период болезни, во многом обусловлены действием эндотоксина, пирогенных субстанций и биогенных аминов. Эти вещества выделяются при разрушении части фагоцитов, инфицированных шигеллами. Повышение секреции жидкостей и солей в просвет тонкой кишки определяет развитие диарейного синдрома. Стул в этот период заболевания обильный, содержит большое количество жидкости.

Параллельно с этими процессами происходит инвазия шигелл в эпителиальные клетки толстой кишки с последующим развитием типичной для дизентерии

симптоматики колита.

При инвазии шигеллами слизистой оболочки толстой кишки эпителиоциты поражаются неравномерно, при этом уменьшается количество бокаловидных клеток, отторгаются эпителиальные клетки, что ведет к появлению поверхностных микроэрозий. Тяжелое течение заболевания может сопровождаться выраженной инфильтрацией слизистой оболочки кишки нейтрофилами и развитием вторичных абсцессов в криптах.

В большинстве случаев дизентерии основная часть бактерий задерживается фагоцитирующими клетками на уровне базальной мембраны. Лишь при тяжелых формах заболевания возбудители могут в значительном количестве распространяться в подслизистую основу и брыжеечные лимфатические узлы. Возникающая иногда в этих случаях кратковременная бактериемия не имеет патогенетического значения и не меняет представление о дизентерии как о «локализованной инфекции». Основное значение в патогенезе дизентерии имеют токсины бактерий. Шигеллы, находящиеся в слизистой оболочке внеклеточно, подвергаются фагоцитозу нейтрофилами и макрофагами с образованием токсичных веществ, оказывающих на организм системное и местное воздействие.

Действие токсинов шигелл в организме больного

человека неоднозначно. Экзотоксин бактерии Григорьева – Шиги и белковая часть эндотоксина обладают выраженным нейротоксическим действием. Всасываясь в кровь, нейротоксины повреждают различные ткани и органы, в первую очередь центральную нервную систему, периферические ганглии вегетативной нервной системы и симпатико-адреналовую систему. Клинически это проявляется синдромом интоксикации и нарушением всех видов обмена.

Липополисахаридная часть эндотоксина и цитотоксина обладает выраженным энтеротропизмом и поражает слизистую оболочку толстой кишки. Энтеротоксины, активируя аденилатциклазу, способствуют накоплению жидкости и электролитов в кишечном содержимом.

Возбудитель и его токсины при повреждении ими фагоцитов и клеток слизистой оболочки способствуют выходу биологически активных веществ (гистамин, серотонин, кинины, простагландины), которые нарушают микроциркуляцию в кишечной стенке, повышают интенсивность воспалительного процесса и расстройств функций кишечника (моторики, секреции, всасывания).

Нарушение иннервации кишечника, воспалительные изменения его слизистой оболочки клинически проявляются резкими спастическими болями в живо-

те. Спазмы и неравномерные сокращения отдельных сегментов кишки приводят к задержке содержимого кишечника в верхних его отделах. Этим объясняется выделение в типичных и тяжелых случаях дизентерии скудного бескалового содержимого, состоящего из воспалительного экссудата. Судорожное сокращение мышц сигмовидной и прямой кишки обуславливает болезненные ложные позывы к дефекации и тенезмы (ощущение жжения или саднения в заднем проходе и как бы незаконченного акта дефекации).

В период разгара болезни достигает максимального развития местный патологический процесс, продолжается воздействие токсинов, нарастает кишечный дисбактериоз.

При тяжелом течении дизентерии, особенно у детей, возникают явления токсикоза и эксикоза с развитием острой сосудистой недостаточности с возможным смертельным исходом заболевания.

Параллельно с повреждающими факторами включаются адаптационные и компенсаторные механизмы, которые обеспечивают саногенез и ведут к преодолению инфекции. В зависимости от напряженности патогенетических и саногенетических механизмов дизентерийный процесс может протекать в субклинической, стертой и клинически выраженной формах.

Характер и тяжесть течения дизентерии определя-



ются и видом возбудителя. Наиболее тяжелым течением с ярко выраженным симптомокомплексом нейротоксикоза и колитического синдрома отличается дизентерия, обусловленная шигеллами Григорьева – Шиги и Флекснера. Шигеллы Зонне могут вызывать гастроэнтерит, имеющий много общих клинических черт с токсикоинфекциями.

В некоторых случаях болезнь принимает затяжное и хроническое течение. Этому способствуют иммунодефицитные состояния, обусловленные сопутствующими заболеваниями, неблагоприятным преморбидным фоном и др.

Патологоанатомические изменения при шигеллезе наиболее выражены в дистальном отделе толстой кишки. При шигеллезе наблюдаются четыре стадии поражения кишечника: 1) острое катаральное воспаление; 2) фибринозно-некротическое воспаление; 3) образование язв; 4) заживление язв.

Катаральное воспаление характеризуется отеком, гиперемией слизистой оболочки и подслизистой основы толстой кишки; нередко имеют место мелкие кровоизлияния и эрозии. На поверхности слизистой оболочки и в просвете кишки обнаруживается слизистый или слизисто-геморрагический экссудат.

При микроскопическом исследовании отмечаются сосудистые расстройства – усиление проницаемости

капилляров стромы, очаговые или обширные геморрагии. Отек стромы и базальной мембраны приводит к дистрофическим изменениям эпителия, а в тяжелых случаях – к образованию эрозий и язв. Характерна гиперпродукция слизи и в различной степени выраженная лимфоцитарно-плазматическая инфильтрация стромы. При резко выраженном катаральном воспалительном процессе строма может быть инфильтрирована нейтрофилами.

Фибринозно-некротические изменения проявляются в виде грязно-серых плотных налетов на слизистой оболочке кишечника. Некроз может достигать подслизистой основы и мышечного слоя стенки кишки. Подслизистая основа утолщена, инфильтрирована нейтрофильными лейкоцитами и лимфоцитами. Гнойное расплавление и отторжение некротических масс приводят к образованию язв. Язвы при дизентерии чаще поверхностные с плотными краями.

Регенерация эпителия при остром катаральном воспалении начинается рано, на 2 – 3-й день болезни, однако полное морфологическое и функциональное восстановление даже при легких и стертых формах дизентерии наступает, как правило, не раньше 4 – 5-й недели. При деструктивных изменениях регенерация происходит медленно. Длительно сохраняются воспалительные явления и сосудистые расстройства.

Морфологические изменения при хронической дизентерии характеризуются вялым течением воспалительного процесса с деформацией крипт и участками атрофических изменений слизистой оболочки кишки.

При аутопсии наряду с характерными поражениями кишечника обнаруживают дистрофические изменения клеток подслизистого (мейснерова) и межмышечного (ауэрбахова) сплетений, симпатических узлов, межпозвоночных ганглиев и т. д. В остальных органах и тканях выявляют различной степени дистрофические изменения.

*Клиническая картина.* Длительность инкубационного периода колеблется от 1-го до 7 дней (чаще составляет 2 – 3 дня).

По течению выделяют острую и хроническую формы дизентерии. Острая дизентерия протекает в нескольких вариантах: колитический, гастроэнтероколитический и гастроэнтеритический, каждый из которых может быть представлен в легкой, средней тяжести и тяжелой формах. Хроническая дизентерия имеет рецидивирующее или непрерывное течение и также может протекать в легкой, средней тяжести и тяжелой форме. Отдельно выделяют шигеллезное бактерионосительство (бактериовыделение), которое рассматривают как субклиническую форму инфекционного процесса.

Шигеллез характеризуется цикличностью течения. При этом в течении заболевания можно выделить 4 периода: начальный, разгара, угасания симптомов и выздоровления (остаточных явлений или перехода в хроническую форму).

В клинической картине колитического варианта (типичный шигеллез) представлены два основных синдрома – интоксикационный и колитический; гастроэнтероколитический вариант сопровождается, кроме того, симптомами острого гастрита и энтерита. При гастроэнтеритическом варианте колитической симптоматики в клинической картине заболевания не наблюдается.

В большинстве случаев заболевание начинается остро. Больные жалуются на озноб и жар. Температура тела быстро повышается до максимальных цифр (38 – 40 °С), держится на этом уровне от нескольких часов до 2 – 5 дней и снижается обычно по типу ускоренного лизиса. Дизентерия может протекать с субфебрильной температурой, а иногда без ее повышения.

Нервная система поражается очень рано. У большинства больных с самого начала появляются слабость, разбитость, апатия, подавленность настроения, головная боль, которые достигают наивысшей степени на высоте подъема температуры.

Определяется лабильность пульса, иногда нарушение ритма сердечных сокращений, снижение артериального и венозного давления. Тоны сердца приглушены, может прослушиваться систолический шум на верхушке. В самых тяжелых случаях как проявление интоксикации может развиваться инфекционно-токсический шок.

При типичном классическом течении дизентерии ведущим является симптомокомплекс колита. Больные жалуются на режущие, схваткообразные боли в животе, локализованные в подвздошных областях, больше слева, интенсивность и длительность которых зависят от формы и тяжести болезни. Боли в животе обычно предшествуют каждой дефекации и наслаиваются на нее. Позывы чаще «бесплодные», сопровождаются мучительными тянущими болями в области прямой кишки – тенезмами. При пальпации органов брюшной полости определяется спазмированная, тонически напряженная толстая кишка, в более легких случаях лишь ее дистальный отдел – сигмовидная кишка. Последняя пальпируется в виде плотного инфильтрированного, малоподвижного, резко болезненного шнура. Часто пальпация усиливает спазм мышц кишечника и провоцирует позывы к дефекации.

При манифестированных формах дизентерии на-

блюдается учащение стула до 20 – 30 раз в сутки и более. Дефекация, как правило, не приносит облегчения. Несмотря на многократность стула при типичном колитическом варианте течения дизентерии количество каловых масс, выделяемых больными за сутки, невелико, редко превышает 0,5 – 1,0 л. В первые часы стул довольно обильный, каловый, полужидкий или жидкий, часто слизистый. При его учащении испражнения теряют каловый характер. Практически стул состоит из густой, прозрачной слизи, к которой в дальнейшем присоединяются примесь крови, а позже и гноя (ректальный, или дизентерийный, «плевок»). Испражнения могут приобрести вид мясных помоев, в котором взвешены «саговые» комочки слизи.

При дизентерии нарушаются функции всех остальных отделов пищеварительного тракта. Угнетается слюноотделение, что обуславливает сухость во рту, изменяется секреция желудочного сока – у большинства больных определяется пониженная кислотность до ахлоргидрии, падает протеолитическая активность желудочного содержимого, извращается моторика желудка. Нарушаются функции тонкого отдела кишечника, его моторика, секреция, страдает мембранный гидролиз и резорбция. В тяжелых случаях появляются незначительная протеинурия, микрогематурия, цилиндрурия.

Гематологические сдвиги в разгар болезни характеризуются небольшим повышением СОЭ, умеренным лейкоцитозом, сдвигом лейкоцитарной формулы влево, моноцитозом.

Длительность периода разгара болезни колеблется от 1 – 2 до 8 – 9 дней. При угасании симптомов болезни стихают проявления интоксикации и колита.

В период реконвалесценции происходит полное восстановление нарушенных функций органов и систем и освобождение организма от возбудителя. Однако, как показывают прижизненные морфологические исследования, анатомическое «выздоровление» задерживается и отстает от клинического на 2 – 3 нед. Поздняя госпитализация, неадекватная терапия, неблагоприятный преморбидный фон могут привести к переходу болезни в хроническую форму и чаще к развитию так называемых постдизентерийных состояний. Они проявляются функциональными нарушениями секреции, резорбции и моторики желудочно-кишечного тракта, астенией. В зависимости от тяжести и характера течения дизентерийного процесса клиническая картина может быть различной.

*Острая дизентерия.* Колитический вариант с легким течением болезни характеризуется умеренно или слабовыраженной интоксикацией. Начинается обычно остро с кратковременным подъемом температуры

до 37 – 38 °С. В первые часы болезни наблюдаются слабость, снижение аппетита, в дальнейшем появляются умеренные боли в животе. Стул от 3 – 5 до 10 раз в сутки. Испражнения полужидкие или жидкие, часто со слизью, а иногда и с прожилками крови. Больные остаются трудоспособными и часто прибегают к самолечению. При осмотре язык обложен. Сигмовидная кишка болезненная и спазмированная, при ее пальпации отмечается урчание. При ректороманоскопии можно обнаружить катаральный или катарально-геморрагический проктосигмоидит и сфинктерит. Изменения в гемограмме незначительны. Заболевание продолжается 3 – 5, реже 7 – 8 дней и заканчивается выздоровлением.

*Колитический вариант* со средней тяжестью течения обычно начинается остро, с озноба, ощущения ломоты и разбитости во всем теле. Температура повышается до 38 – 39 °С и держится на этом уровне 3 – 5 дней, редко дольше. Часто наблюдаются анорексия, головная боль, тошнота, иногда рвота, резкие схваткообразные боли в животе, тенезмы. Частота стула 10 – 20 раз в сутки. Испражнения быстро теряют каловый характер и состоят из слизи, окрашенной кровью. Они могут быть скудными, в виде ректального «плевка» или более обильными, слизистыми. Явления гемоколита наблюдаются у 70 – 75 % больных. Острые



явления на 3 – 5-й день болезни постепенно ослабевают. В испражнениях уменьшается количество слизи и крови, нормализуется стул, но копрограмма остается патологической. При ректороманоскопии выявляется катарально-эрозивный проктосигмоидит. Клиническое выздоровление наступает к концу 2-й недели болезни.

Тяжелое течение колитического варианта дизентерии характеризуется острым началом с подъемом температуры до 39 °С и выше, резко выраженной интоксикацией. Могут наблюдаться обморочные состояния, бред, тошнота, рвота. Боли в животе резко выражены и сопровождаются мучительными тенезмами и частыми позывами на мочеиспускание. Стул от 20 – 25 до 50 раз в сутки, скудный, бескаловый, слизисто-кровянистый. Иногда испражнения имеют вид мясных помоев. Больные вялые, адинамичные. Кожа и слизистые оболочки сухие, артериальное давление снижено, отмечается постоянная тахикардия. К концу 1 – 2-х суток может развиваться коллаптоидное состояние. Тенезмы и спазмы кишечника могут сменяться его парезом, вздутием живота, зиянием ануса и произвольной дефекацией. В крови наблюдается лейкоцитоз или лейкопения со сдвигом лейкоцитарной формулы влево и токсической зернистостью в лейкоцитах. При пальпации живота обнару-

живаются спазмированность, болезненность и урчание толстого отдела кишечника (или только сигмовидной кишки), метеоризм. Тяжелое состояние больных сохраняется в течение 7 – 10 дней. При ректороманоскопии в случае дизентерии Зонне определяются катарально-геморрагические, катарально-эрозивные, реже язвенные изменения слизистой оболочки. При тяжелом течении дизентерии Флекснера обнаруживают фибринозно-некротическое, фибринозно-язвенное и флегмонозно-некротическое поражение слизистой оболочки толстой кишки. Заболевание длится 3 – 6 нед. и более.

У лиц с иммунодефицитом различного происхождения может отсутствовать выраженная лихорадка, но поражение толстой кишки носит при этом тотальный характер.

*Гастроэнтероколитический вариант* дизентерии протекает по типу пищевой токсикоинфекции с коротким инкубационным периодом, бурным началом болезни. Основным синдромом в начале заболевания является гастроэнтерит, который сопровождается выраженными симптомами интоксикации. В дальнейшем начинают доминировать симптомы энтероколита. Для начального периода типичны рвота, профузный понос, обильные водянистые испражнения без примеси крови и слизи, диффузные боли в животе.

В последующем стул становится менее обильным, в нем обнаруживаются примеси слизи и крови. Этот вариант может иметь легкое, средней тяжести и тяжелое течение. При оценке тяжести течения болезни учитывают степень обезвоживания организма. В случае легкого течения дизентерии симптомы дегидратации отсутствуют. Средней тяжести течение болезни сопровождается дегидратацией I степени (потеря жидкости составляет 1 – 3 % массы тела). При тяжелом течении дизентерии развивается дегидратация II – III степени (потеря жидкости составляет 4 – 9 % массы тела).

*Гастроэнтеритический вариант* близок по течению к начальному периоду гастроэнтероколитического варианта. Его отличие заключается в отсутствии симптомов колита в более поздний период заболевания (после 2 – 3-го дня болезни). Ведущими являются симптомы гастроэнтерита и признаки дегидратации.

*Стертое течение* дизентерии встречается при всех вариантах болезни. Оно характеризуется незначительными болями в животе и кратковременным (в течение 1 – 2 дней) расстройством функции кишечника. Испражнения полужидкие, без крови и часто без слизи. Температура тела нормальная, но может быть субфебрильной. Нередко при пальпации определяется повышенная чувствительность сигмовидной киш-

ки. В копрограмме количество лейкоцитов превышает 20 в поле зрения. При ректороманоскопии выявляется катаральный проктосигмоидит. Диагноз устанавливается после тщательного сбора анамнеза болезни, эпидемиологического анамнеза, а также своевременного лабораторного обследования.

*Затяжное течение* острой дизентерии характеризуется сохранением клинических признаков заболевания на протяжении 1,5 – 3 мес. При этом у большинства больных отмечаются явления вялотекущего воспалительного процесса в кишечнике с отсутствием его функционально-морфологического восстановления в сроки до 3 мес.

*Бактериовыделение.* Принципиальной является трактовка бактериовыделения как формы шигеллезной инфекции с субклиническим течением. При этом отсутствуют интоксикация и дисфункция кишечника. Однако факт выделения шигелл, а также обследование с использованием всего комплекса современных методов диагностики подтверждают наличие инфекционного процесса.

Случаи, характеризующиеся отсутствием кишечной дисфункции в период обследования и в предшествовавшие ему 3 мес. при наличии выделения шигелл с калом, относятся к субклиническому бактериовыделению. Выделение шигелл после клинического

выздоровления называется реконвалесцентным бактериовыделением.

*Осложнения:* к грозным, но сравнительно редким осложнениям заболевания относятся инфекционно-токсический и смешанный (инфекционно-токсический + + дегидратационный) шоки. Они развиваются в период разгара заболевания и имеют серьезный прогноз. К осложнениям острой дизентерии относятся и ее рецидивы, которые наблюдаются в 5 – 15 % случаев. У некоторых больных возникают обострения геморроя, трещины анального сфинктера. У ослабленных больных могут развиваться осложнения, связанные с присоединением вторичной флоры: пневмонии, восходящая урогенитальная инфекция, а также тяжелый дисбактериоз кишечника.

К более редким осложнениям относятся прободение язв кишечника с последующим перитонитом, токсическая дилатация кишки, тромбоз мезентериальных сосудов. В отдельные эпидемии (что наблюдалось в 90-е гг. минувшего столетия) их частота может возрасти до 15 % и более.

*Хроническая дизентерия.* Различают две формы хронического шигеллеза – рецидивирующую и непрерывную.

*Рецидивирующая форма* встречается значительно чаще непрерывной и характеризуется чередовани-

ем ремиссий и рецидивов дизентерии. Длительность каждого нового возврата болезни и светлых промежутков может быть различной. Преобладают симптомы поражения дистального отдела толстой кишки. Однако при системном обследовании больного хронической дизентерией можно выявить признаки вовлечения в патологический процесс желудка, тонкого отдела кишечника, поджелудочной железы, гепатобилиарной системы.

Клиническая картина рецидива сходна с таковой при легком или средней тяжести течении острой дизентерии. Дисфункция кишечника при этом отличается упорством и продолжительностью.

В большей или меньшей степени страдает центральная нервная система. Больные раздражительны, возбудимы, работоспособность их снижена, сон нарушен, часты головные боли. У некоторых из них выражены вегетативные нарушения (чаще встречаются симптомы ваготонии).

При ректороманоскопии обнаруживаются полиморфные изменения слизистой оболочки прямой и сигмовидной кишки. Во время обострения ректороманоскопическая картина напоминает изменения, характерные для острой дизентерии. Однако их интенсивность на различных участках неодинакова. Возможно чередование яркой гиперемии с более бледны-

ми участками слизистой оболочки, на которых отчетливо видна расширенная сосудистая сеть. Слизистая оболочка в этих местах истонченная, тусклая, легко-ранимая.

В межрецидивный период состояние больных удовлетворительное. Работоспособность сохранена, но почти постоянно беспокоят тупые боли и ощущение распирания в животе, тяжесть в эпигастрии, запоры. При ректороманоскопии в период ремиссии видна бледная, атрофическая слизистая оболочка с выраженной сосудистой сетью.

При непрерывной форме хронической дизентерии практически отсутствуют светлые промежутки, самочувствие больных постоянно плохое, состояние их ухудшается. Развиваются глубокие нарушения пищеварения, истощение, появляются признаки гиповитаминоза, анемия, присоединяется выраженный дисбактериоз. В настоящее время эта форма встречается редко, главным образом у лиц пожилого и старческого возраста, с тяжелой сопутствующей патологией.

Острая дизентерия сравнительно редко переходит в хроническую (при дизентерии Флекснера в 2 – 5 %, при дизентерии Зонне – в 1 % случаев).

При дизентерии прогноз зависит от возраста больного, тяжести заболевания, сопутствующей патологии, осложнений и своевременного лечения. В целом

его можно оценить как благоприятный при дизентерии Зонне, более серьезным надо считать прогноз при дизентерии Флекснера и особенно Григорьева – Шиги.

*Диагностика.* В типичных случаях диагностика дизентерии затруднений не вызывает, за исключением атипичного течения болезни. Диагноз устанавливается на основании данных эпидемиологического анамнеза, клинического течения дизентерии, инструментальных и лабораторных исследований.

Ведущим остается бактериологическое исследование. Однако высеваемость возбудителей варьирует от 22 до 80 % и в значительной степени от метода, срока и кратности забора материала, выбора среды и др. Наряду с бактериологическими исследованиями для диагностики дизентерии используется серологический метод – иммуноферментный анализ (ИФА), реакция непрямой (пассивной) гемагглютинации (РНГА, РПГА), реакция агглютинации латекса (РАЛ), реакция иммунофлуоресценции (РИФ), полимеразная цепная реакция (ПЦР).

В последние годы разработаны серологические методы обнаружения антигенов шигелл, которые дополняют, но не заменяют бактериологическую диагностику шигеллезом.

Простым, повсеместно доступным вспомогательным методом диагностики дизентерии является ко-



прологическое исследование. При копроцитоскопии испражнений больного дизентерией с большим постоянством обнаруживаются слизь, скопление лейкоцитов с преобладанием нейтрофилов (более 30 – 50 в поле зрения), эритроциты и различное количество измененных эпителиальных клеток.

Ректороманоскопия остается ценным методом, расширяющим диагностические возможности врача и позволяющим следить за ходом выздоровления.

*Дифференциальная диагностика.* Шигеллез необходимо дифференцировать от сальмонеллеза, эшерихиоза, пищевых токсикоинфекций, холеры, амебиаза, балантидиаза, лямблиоза, трихомониаза кишечника, некоторых гельминтозов, кандидоза. Сходные с дизентерией симптомы могут наблюдаться при отравлении грибами и солями тяжелых металлов, уремическом колите, туберкулезе кишечника, хроническом энтероколите, неспецифическом язвенном колите. Нередко возникает необходимость дифференцировать дизентерию от острых хирургических заболеваний (острый аппендицит, тромбоз мезентериальных сосудов, непроходимость кишечника) и острой гинекологической патологии (внематочная беременность, аднексит, пельвиоперитонит). Хорошо собранный анамнез заболевания, эпидемиологический анамнез и тщательное клинико-лабораторное обследо-

вание больного позволяют правильно и своевременно распознать дизентерию.

*Лечение острой дизентерии.* Основными принципами терапии больных остаются возможно более раннее начало лечения, индивидуальный подход к лечебным мероприятиям у каждого больного, комплексность терапии.

Больных дизентерией можно лечить как на дому, так и в стационаре. Вопрос о госпитализации решается на основании клинико-эпидемиологических данных. Госпитализации подлежат больные со средней тяжести и тяжелым течением дизентерии, лица с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, а также больные, представляющие повышенную эпидемиологическую опасность (пищевики и приравненные к ним контингенты).

Принцип комплексности терапии больных дизентерией включает лечебноохранительный режим, диету, этиотропную, патогенетическую и иммунорегулирующую терапию.

Лечебно-охранительный режим предполагает уменьшение воздействия раздражителей, постельное или полупостельное содержание больных, удлиненный физиологический сон.

Питание больным назначают в зависимости от периода болезни и степени выраженности поражения

кишечника. Вначале применяется диета № 4 (или № 4б), которая обеспечивает химическое и механическое щажение желудочно-кишечного тракта. После нормализации стула показана диета № 4в с последующим переводом на диету № 2.

Этиологическое лечение назначают с учетом тяжести и периода болезни. Наилучший эффект дают фторхинолоны (ципрофлоксацин по 0,5 г 2 раза в сутки, офлоксацин по 0,4 г 2 раза в сутки или норфлоксацин по 0,4 г 2 раза в сутки), в тяжелой форме дизентерии препараты назначают парентерально. Препаратами резерва служат цефалоспорины III поколения (цефтриаксон, цефиксим).

Патогенетическая терапия больных тяжелой дизентерией включает дезинтоксикационные средства. Для восполнения потерянной жидкости вводят глюкозо-электролитные растворы по схеме, рекомендованной для лечения холеры. В случаях тяжелой интоксикации больным показана инфузионно-дезинтоксикационная терапия путем капельного внутривенного введения растворов полигидроксиэтилкрахмала (венофундин, плазмалин и др.), 10 % раствора альбумина, полионного кристаллоидного раствора (трисоль, лактасоль и др.).

С дезинтоксикационной целью используется и метод энтеросорбции. Из энтеросорбентов назначают

один из препаратов этой группы (полифепан, энтеросгель, полисорб МП, смекту и др.).

Видное место в лечении больных шигеллезом занимает витаминотерапия, которая способствует ускорению процессов регенерации и дезинтоксикации. Кроме того, введение витаминов необходимо для покрытия их дефицита при дизентерии, особенно в условиях антибактериальной терапии и кишечного дисбактериоза. Следует применять сбалансированные витаминные комплексы (декамевит, глутамевит и т. п.).

Применение синтетических препаратов пиримидиновых оснований пентоксила и метилурацила (метацил) показано при затяжном течении болезни, оно обусловлено их влиянием на процессы тканевого обмена. Пентоксил назначают внутрь по 0,2 – 0,4 г, метилурацил – по 1 г 3 – 4 раза в сутки.

Местное лечение в острый период шигеллеза должно проводиться очень осторожно. В период реконвалесценции применяют средства, усиливающие регенерацию слизистой оболочки толстой кишки. К ним относятся растительные масла, рыбий жир, винилин (бальзам Шостаковского) по 30 – 50 мл на клизму. Предложен метод орошения прямой и сигмовидной кишки полиглюкином, повышающим резистентность эпителиоцитов. Орошение проводят в течение 5 дней ежедневно или через день (в дозе 50 мл препарата на

процедуру).

Учитывая неблагоприятное влияние на течение и исход шигеллеза сопутствующих заболеваний, проводят соответствующее лечение. В случае выявления глистной инвазии дегельминтизация обязательна.

В последние годы с первого дня антибиотикотерапии обоснованы профилактика и коррекция микрофлоры кишечника с помощью пробиотиков – линекса, ламиноракта, энтерола, бифиформа, а в период реконвалесценции – кисло-молочные бифидо- и лакто-содержащие продукты.

В целях коррекции и компенсации нарушенных функций желудочно-кишечного тракта используют полиферментные препараты (абомин, панкреатин, ораза, панзинорм форте, полизим, фестал, мезим форте и др.). При выраженных нарушениях моторной функции кишечника, особенно в острый период дизентерии, показаны спазмолитические средства. Лучшими из них являются метацин, спазмолитин, а также атропин и другие препараты красавки, дающие и обезболивающий эффект.

Не утратили своего значения вяжущие, обволакивающие, антисептические и адсорбирующие средства, в том числе лекарственные травы и плоды (цветки ромашки аптечной, трава зверобоя, плоды черемухи, листья и плоды черники, корневища лапчатки

прямоходячей, корневище кровохлебки лекарственной и др.). *Профилактика.* Успешная борьба с дизентерией обеспечивается комплексом лечебно-профилактических и санитарно-гигиенических, а также противозидемических мероприятий.

Мероприятия, направленные на источник инфекции, включают в себя раннее выявление, обязательную регистрацию всех больных с острыми кишечными инфекциями и их лечение. Особое значение имеет своевременное распознавание стертых, субклинических форм дизентерии. Поиски источника инфекции осуществляются в очагах дизентерии, при плановом и внеплановом обследовании декретированных профессиональных групп, а также детских коллективов. В очаге дизентерии проводится текущая дезинфекция, а после госпитализации больного осуществляется заключительная дезинфекция. Реконвалесцентов выписывают после полного клинического выздоровления при отрицательных результатах бактериологического исследования. После выписки из больницы реконвалесценты подлежат диспансерному наблюдению в кабинете инфекционных заболеваний в поликлинике.

В профилактике дизентерии большое значение имеют санитарно-гигиенические мероприятия, направленные на разрыв механизма передачи возбудителей: санитарный контроль за источниками во-

доснабжения, пищевыми предприятиями, проведение санитарно-просветительной работы среди населения.

В отношении третьего звена эпидемического процесса, т. е. восприимчивых контингентов, меры направлены на повышение их неспецифической резистентности. Вакцинация населения не проводится в связи с отсутствием эффективных прививочных препаратов.

#### **4.4. Кишечная коли-инфекция**

Кишечная коли-инфекция (син.: эшерихиоз, колиэнтерит) – острое заболевание, вызываемое некоторыми типами кишечных палочек, протекающее с синдромом гастроэнтерита или гастроэнтероколита.

*Исторические сведения.* Кишечная палочка под названием *Bacterium coli commune* открыта в 1886 г. австрийским ученым Т. Эшерихом, в честь которого она получила наименование *Escherichia coli*. Им же было высказано предположение о возможной роли кишечной палочки в происхождении детских поносов. В 1894 г. Г. Н. Габричевский путем экспериментальных исследований выявил у *E. coli* способность к токсинообразованию и подтвердил ее этиологическую роль в инфекционной патологии кишечника. В 1927 г. А. И.

Доброхотова провела опыт самозаражения культурой кишечной палочки, выделенной от детей, умерших от диспепсии. Этим опытом она доказала, что культуры некоторых кишечных палочек вызывают выраженный токсикоз. В дальнейшем А. Адам подробно изучил свойства кишечной палочки и дифференцировал на этой основе ее патогенные типы. Разработанный Ф. Кауфманом (1942 – 1945) метод серологического анализа положен в основу современной классификации *E. coli*.

**Этиология.** Возбудители кишечных коли-инфекций *E. coli* – кишечные палочки, относящиеся к роду *Escherichia*, семейству *Enterobacteriaceae*. Эшерихии – небольшие грамотрицательные палочковидные бактерии размером (0,4 – 0,6) % (2 – 3) мкм. Они хорошо растут на обычных питательных средах. Имеют сложную антигенную структуру. Эшерихии содержат соматический О-антиген, жгутиковый Н-антиген и поверхностный соматический К-антиген. В настоящее время у *E. coli* изучено около 170 О-антигенов, из которых более 80 выделены у патогенных для человека эшерихий. На основании различий в О-антигене эшерихии разделены на соответствующее число О-групп. Внутри каждой группы бактерии различаются по Н- и К-антигенам. В обычной практике ограничиваются указанием на принадлежность возбудителя к той или



иной O-серогруппе: O1, O25, O152 и т. д.

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10, 1997) регистрация эшерихиозов проводится под шифрами:

A04,0 – энтеропатогенный эшерихиоз;

A04,1 – энтеротоксигенный эшерихиоз;

A04,2 – энтероинвазивный эшерихиоз;

A04,3 – энтерогеморрагический эшерихиоз;

A04,4 – эшерихиоз других патогенных серогрупп.

Для человека наибольшее значение имеют три группы *E. coli*, вызывающих кишечную инфекцию: энтеропатогенные (ЭПКП), энтероинвазивные (ЭИКП) и энтеротоксигенные (ЭТКП) кишечные палочки.

ЭПКП являются причиной заболеваний с преимущественным поражением тонкого отдела кишечника у грудных детей (колиэнтериты детей раннего возраста) во многих районах мира. Чаще всего они обусловлены ЭПКП O26, O44, O55, O86, O111, O114, O119, O125, O126, O127, O142 и O158.

ЭИКП обладают способностью инвазировать эпителий кишечника и вызывать заболевания, патогенез и клиническая картина которых подобны шигеллезам (дизентериеподобный эшерихиоз). Они имеют много общих O-антигенов с шигеллами. ЭИКП включают следующие O-группы: O28ac, O112ac, O124, O129, O136, O143, O144, O151, O152, O164. На территории

нашей страны у больных наиболее часто выделяется ЭИКП O124.

ЭТКП способны продуцировать энтеротоксины и часто являются причиной диареи у детей и взрослых в развивающихся странах, а также у лиц, посетивших эти страны («диарея путешественников»). Среди ЭТКП различают штаммы, продуцирующие термолабильный энтеротоксин, иммунологически близкий энтеротоксину холерных вибрионов; штаммы, вырабатывающие термостабильный неантигенный энтеротоксин, и, наконец, штаммы, образующие оба энтеротоксина. В состав ЭТКП входят следующие O-группы: O1, O6, O8, O15, O25, O27, O78, O115, O148, O159 и др. Заболевание, которое они вызывают, нередко именуют холероподобным эшерихиозом.

*Эпидемиология.* Основным источником инфекции являются больные эшерихиозом (чаще стертой формой заболевания); меньшее значение имеют бактериовыделители.

Механизм передачи фекально-оральный. Среди путей распространения инфекции ведущая роль принадлежит пищевому, причем основными факторами передачи выступают молоко и молочные продукты. Вторым по значению является водный путь передачи инфекции. В некоторых случаях, особенно при заболеваниях, вызванных ЭПКП, имеет место контакт-

но-бытовой путь распространения заболевания.

По данным ВОЗ, для энтеротоксигенных и энтероинвазивных эшерихий характерен пищевой, а для энтеропатогенных – бытовой путь. В 80 % случаев эшерихиоза имеет место пищевой путь заражения.

Восприимчивость к эшерихиозам значительно выше в детском возрасте. Более того, ЭПКП вызывают заболевания лишь у детей в возрасте до 2 лет.

ЭИКП вызывают как спорадические, так и групповые заболевания. Сезонный подъем заболеваемости дизентериеподобным эшерихиозом приходится на летне-осенние месяцы. Преобладающий путь передачи инфекции, вызванной ЭИКП, пищевой (алиментарный).

ЭТКП часто являются причиной острых кишечных заболеваний в развивающихся странах и относительно редко – в экономически развитых странах. Исключение представляют районы с плохими санитарно-гигиеническими условиями. Заболеваемость, вызываемая ЭТКП, в развивающихся странах наиболее высока среди детей до 2 лет. Частота случаев заболевания быстро снижается к 4-летнему возрасту и остается на низком уровне во всех последующих возрастных группах, свидетельствуя о развитии иммунитета. Установлено, что ЭТКП служат причиной диареи у 60 – 70 % путешественников из промышленно развитых стран,

посещающих развивающиеся страны.

ЭТКП вызывают как спорадические, так и групповые заболевания. Сезонный подъем холероподобного эшерихиоза приходится на летне-осенние месяцы. Доминирует водный путь передачи возбудителей.

Кишечный эшерихиоз широко распространен во всем мире. В СССР в период 1980 – 1985 гг. ежегодно регистрировали 25 000 – 30 000 случаев колиэнтеритов у детей до 1 года. В России в течение двух последних десятилетий наблюдается отчетливое снижение регистрации эшерихиозов, тогда как они широко распространены во всем мире и не утрачивают ведущей роли, особенно в этиологической структуре ОКИ у детей. В стране ежегодно официально регистрируется лишь от 17 до 20 тыс. случаев ОКИ, вызванных эшерихиями. Подавляющее большинство заболевших эшерихиозом (75 %) – дети в возрасте до 14 лет. Снижение числа выявления эшерихиоза в настоящее время обусловлено прежде всего диагностическими сложностями, т. е. имеет регистрационный характер.

*Патогенез.* Форма развития патологического процесса при коли-инфекции зависит от категории возбудителя. Основные патогенетические звенья при дизентериеподобном эшерихиозе (вызываемом ЭИКП) аналогичны таковым при дизентерии. Наибольшее

значение среди них имеет инвазия бактерий в эпителиальные клетки кишечника и продукция ими токсинов.

Возбудители холероподобного эшерихиоза (ЭТКП) не обладают способностью к инвазии. После проникновения бактерий в тонкую кишку происходит их адгезия к эпителиальным клеткам. Дальнейшее развитие патологического процесса обусловлено действием выделяемых эшерихиями энтеротоксинов.

*Клиническая картина.* Принята следующая клиническая классификация эшерихиозов (Ющук Н. Д., Венгеров Ю. Я., 1999).

По этиологическим признакам:

- энтеротоксигенные эшерихиозы;
- энтероинвазивные эшерихиозы;
- энтеропатогенные эшерихиозы;
- энтерогеморрагические эшерихиозы;
- энтероадгезивные эшерихиозы.

По форме заболевания:

- гастроэнтеритическая;
- энтероколитическая;
- гастроэнтероколитическая;
- генерализованная (коли-сепсис, менингиты, пиелонефриты, холециститы).

По тяжести течения:

- легкое;

- средней тяжести;
- тяжелое.

Наиболее полно изучена клиническая картина дизентериеподобного эшерихиоза, вызываемого ЭИКП O124. Продолжительность инкубационного периода составляет 1 – 3 дня. Заболевание начинается остро. В большинстве случаев признаки интоксикации выражены незначительно. Однако у некоторой части больных (около 20 % случаев) температура тела быстро поднимается до 37,5 – 38 °С, иногда до 39 °С, сопровождаясь ознобом. Больные жалуются на головную боль, слабость, иногда головокружение, схваткообразные боли в животе. Спустя несколько часов от начала болезни появляется понос. Частота дефекаций учащается до 3 – 5, редко до 10 раз в сутки, стул становится жидким, с примесью слизи, иногда с кровью. В некоторых случаях испражнения теряют каловый характер, становятся слизисто-кровянистыми. Могут наблюдаться тенезмы, но они менее характерны для эшерихиоза, чем для дизентерии. Рвота при дизентериеподобном эшерихиозе бывает редко.

Язык влажный, обложен белым или сероватым налетом. Живот при пальпации мягкий, как правило, несколько вздут. Пальпация толстой кишки обычно болезненна во всех отделах, нередко определяется ее спазм. Довольно часто выявляется болезнен-

ность вокруг пупка по ходу петель тонкой кишки, а также урчание. При ректороманоскопии определяются симптомы катарального, реже катарально-геморрагического или язвенного проктосигмоидита. Заболевание обычно протекает легко и заканчивается выздоровлением через 5 – 7 дней. Реже встречаются формы средней тяжести и лишь в 5 – 7 % случаев заболевание принимает тяжелое течение. Другие этиологические варианты дизентериеподобного эшерихиоза протекают еще легче.

Клиническая картина холероподобного эшерихиоза, вызываемого ЭТКП, напоминает легкое течение холеры. Инкубационный период обычно не превышает 1 – 3 дней. Заболевание начинается остро. Больные жалуются на недомогание, слабость, тошноту. Затем появляются схваткообразные боли в эпи- и мезогастрии, сопровождающиеся усилением тошноты и появлением рвоты и поноса. У части больных заболевание протекает без болей в животе. Рвота, как правило, повторная. Стул жидкий, водянистый, без примеси слизи и крови, частый (5 – 10 раз и более в сутки) и обильный. Вследствие значительной потери жидкости с испражнениями и рвотными массами обычно развиваются симптомы дегидратации. Важнейшая клиническая особенность холероподобного эшерихиоза – отсутствие в большинстве случаев лихорадки.

Указанная особенность нашла отражение в характеристике холероподобного эшерихиоза как афебрильного гастроэнтерита. Длительность дисфункции кишечника редко превышает 3 – 4 дня.

**Прогноз.** При эшерихиозах обычно благоприятный для взрослых. Для детей он серьезнее, особенно при инфекциях, вызванных ЭТКП и ЭГКП.

**Диагностика.** Наряду с клинико-эпидемиологическими данными в диагностике эшерихиоза важная роль принадлежит лабораторной диагностике. Правда, дифференцировать различные группы диареегенных *Escherichia coli* при проведении классических микробиологических исследований в последние годы стало трудно. Распространенные в практическом здравоохранении рутинные методы выявления диареегенных групп *E. coli* имеют определенные ограничения. Обнаружение специфических факторов вирулентности с помощью биопроб, методы выявления специфических токсинов, способности адгезии к культурам клеток, а также выявление генов, кодирующих факторы вирулентности, с помощью ПЦР применяются редко. Серологические исследования при эшерихиозах у детей не имеют диагностической ценности. Ряд эшерихиозов, таких как энтероаггративные, диффузно-прикрепляющиеся, в России до настоящего времени не диагностируются.



Как показали исследования последних лет, включение оригинальных тестсистем для ПЦР-диагностики в комплекс обследования больных ОКИ расширяет представления о распространенности эшерихиозов и дает возможность определить истинное место эшерихиозной инфекции в этиологической структуре ОКИ. Но сегодня это лишь возможности, а не реализация в практическую деятельность.

*Дифференциальная диагностика.* Эшерихиоз дифференцируют от дизентерии, сальмонеллеза, пищевых токсикоинфекций, острых кишечных заболеваний вирусной этиологии. Само название «холероподобный эшерихиоз» диктует необходимость дифференциации его от холеры. Решающее значение в этих случаях приобретает оценка эпидемиологической ситуации и результатов бактериологического исследования.

*Лечение.* Лечению в стационаре подлежат больные с тяжелым и среднетяжелым течением болезни и больные по эпидпоказаниям (декретированные лица и пациенты, проживающие в общежитиях). Принципы и способы лечения больных дизентериеподобным эшерихиозом те же, что и при дизентерии. При холероподобном эшерихиозе главным терапевтическим мероприятием является восстановление водно-электролитного баланса. Оно достигается путем

пероральной регидратации глюкозо-электролитными растворами, а в тяжелых случаях – внутривенным введением полиионных растворов. Больным назначаются также кишечные антисептики (нитрофурановые, хинолоны).

*Профилактика.* Системы профилактических мероприятий для эшерихиоза и других острых кишечных инфекций одинаковы. Специфическая профилактика дизентериеподобного и холероподобного эшерихиоза не разработана.

## **4.5. Пищевые токсикоинфекции**

Пищевые токсикоинфекции (ПТИ) – острые, кратковременные заболевания, вызываемые условно-патогенными бактериями, способными продуцировать экзотоксины вне организма человека (в продуктах питания), и протекающие с симптомами поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта (гастрит, гастроэнтерит) и нарушениями водно-солевого обмена. ПТИ занимают промежуточное положение между пищевыми типичными инфекциями и пищевыми интоксикациями (отравлениями). Они протекают подобно интоксикациям, как острые желудочно-кишечные заболевания, но в то же время заразны, так как возбудители размножаются как в пищевых продуктах, так и

в организме человека. Клиническая картина в зависимости от условий может носить характер, близкий как к интоксикациям, так и к инфекциям.

В практике врача-инфекциониста выделяют два принципиальных варианта течения ОКИ: пищевые токсикоинфекции и инфекционные заболевания ЖКТ.

*Исторические сведения.* Еще в древности было известно, что употребление пищевых продуктов в ряде случаев может явиться причиной заболеваний, сопровождающихся рвотой и поносом. Предполагалось, что в основе этого лежит несовместимость пищевых продуктов, болезнетворные природные свойства или содержание в них ядовитых веществ. В прошлом веке было подмечено, что некоторые «пищевые отравления» связаны с употреблением мяса больных животных (Пекин М., 1812; Боллингер О., 1876; и др.). В дальнейшем было установлено, что подобные заболевания могут вызывать инфицированные условно-патогенными бактериями и их токсинами продукты питания животного и неживотного происхождения. Одно из первых описаний клинической картины стафилококковой пищевой интоксикации принадлежит П. Н. Лашенкову (1901). К настоящему времени имеется большое количество сведений о роли условно-патогенной микрофлоры и продуцируемых ею экзотоксинов в развитии ПТИ. Эти данные позволяют считать,

что в отличие от других инфекционных заболеваний для возникновения ПТИ обязательными условиями являются не только присутствие в пищевых продуктах микроорганизмов, но, главное, накопление в них достаточной дозы экзотоксинов, продуцируемых бактериями.

Бактериальные пищевые отравления подразделяются на токсикоинфекции и токсикозы (интоксикации). К последним относятся заболевания, вызываемые *Cl. botulinum* и энтеротоксигенными штаммами *St. aureus*. Из-за выраженного отличия в механизме действия токсина (нейроплегический эффект), выделяемого *Cl. botulinum*, и своеобразия клинической картины ботулизм описывается отдельно. Стафилококковая же интоксикация, близкая по клинической картине пищевым токсикоинфекциям, представлена в данном разделе.

**Этиология.** К возбудителям ПТИ относят многие виды условно-патогенных бактерий, способных продуцировать экзотоксины в период своей жизнедеятельности вне организма человека в различных пищевых продуктах. Среди экзотоксинов – энтеротоксины (термолабильный и термостабильный), усиливающие секрецию жидкости и солей в просвет желудка и кишки, и цитотоксин, повреждающий мембраны эпителиальных клеток и нарушающий в них белковосинтети-

ческие процессы.

Наиболее частыми возбудителями ПТИ, способными в продуктах питания до их употребления продуцировать экзотоксины, являются *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Clostridium botulinum*. Такие возбудители, как *Clostridium perfringens*, *Bacillus cereus*, *Clostridium botulinum*, энтеротоксигенная *E. coli*, *Vibrio cholerae* O1, O139, *Vibrio cholera non-O1*, *Shiga toxin-producing E coli*, наряду с продукцией токсинов в пищевых продуктах вне организма человека, обладают способностью продолжать продукцию токсинов после проникновения в желудочно-кишечный тракт больного.

Пищевые токсикоинфекции чаще вызывают *Staphylococcus aureus* и *Bacillus cereus*, реже — *Clostridium perfringens*, *Clostridium botulinum* (см. подразд. «Ботулизм»), *Vibrio parahaemolyticus*, *Aeromonas hydrophila* и др.

Среди ПТИ своеобразие клинико-морфологических проявлений имеет заболевание, вызванное *Clostridium difficile*, строгим анаэробом, который входит в состав нормальной остаточной микрофлоры кишечника (0,01 – 0,001 % всей микрофлоры). *C. difficile* встречается у 2 – 3 % взрослого населения. Клиника инфекции, вызванной *C. difficile*, имеет широкий диапазон проявлений от легкого энтероколита до тяжело-

го псевдомембранозного колита.

*Эпидемиология.* Возбудители ПТИ широко распространены в природе и встречаются повсюду: в испражнениях людей и животных, в почве, воде, воздухе, на различных предметах, поэтому обычно установить источник ПТИ не удастся. Однако в некоторых случаях, когда источниками являются лица, работающие в пищевой промышленности и страдающие различными гнойничковыми заболеваниями кожи (пидермия, панариций, гнойные раны и др.) или ангинами, ринофарингитами, ларинготрахеобронхитами, пневмониями, их выявление не только необходимо, но и возможно. Среди зоонозных источников ПТИ могут быть выявлены больные маститом животные – коровы, козы, овцы и др. Механизм передачи этой группы заболеваний – фекально-оральный.

ПТИ распространяются алиментарным путем. Среди факторов передачи ПТИ твердые (колбасы, студни, яйца, мясные и рыбные консервы и др.) и жидкие (суп, молоко, соки, компоты, кисели, квас, лимонад, пиво, коктейли и др.) пищевые продукты, являющиеся для бактерий питательной средой. Стафилококковая интоксикация чаще всего связана с употреблением в пищу инфицированного молока и молочных продуктов, кондитерских кремов, мясных, рыбных и овощных блюд. Протей и клостридии хорошо размножают-

ся в белковых продуктах (мясо, рыба, в том числе консервированные, колбаса, молоко). *Vac. cereus* весьма неприхотлива, бурно размножается в различных пищевых продуктах: овощных салатах и супах, пудингах, мясных и рыбных блюдах.

По данным некоторых авторов, на долю ПТИ приходится большая часть всех пищевых заболеваний микробной природы. В 2011 г. в Москве в общей структуре ОКИ 98,1 % составляют ОКИ неустановленной этиологии, из них 53,5 % приходится на ПТИ. По Российской Федерации удельный вес этиологически нерасшифрованных ОКИ и ПТИ находится в пределах 62 – 68 %.

Восприимчивость к этой группе заболеваний высока. Нередко заболевает 90 – 100 % людей, употребивших инфицированный продукт. Характерным для ПТИ является не только групповой, но и взрывной характер заболеваемости, при котором в короткое время (за несколько часов) заболевают все участники вспышки.

Заболеваемость ПТИ регистрируется на протяжении всего года, но чаще в теплое время, так как в этот период труднее осуществить безукоризненное хранение приготовленных пищевых продуктов.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* При пищевых токсикоинфекциях (и интоксикациях) к

моменту поступления пищи в желудок в ней, кроме бактерий, содержится значительное количество экзотоксина. Это обуславливает развитие самого короткого в инфекционной патологии инкубационного периода. От момента воздействия токсинов на слизистую оболочку желудка до развития клинической симптоматики в ряде случаев проходит не более 30 мин (чаще 2 – 6 ч).

Патогенез и клиническая картина ПТИ во многом зависят от вида и дозы экзотоксина, а также других токсичных веществ бактериального происхождения, содержащихся в продукте питания.

Энтеротоксины (термолабильный и термостабильный), связываясь с эпителиальными клетками желудка и кишечника, воздействуют на ферментативные системы эпителиоцитов, не вызывая в этих органах морфологических изменений. Среди активируемых энтеротоксинами ферментов – аденилатциклаза и гуанилатциклаза, повышающие образование в клетках слизистой оболочки биологически активных веществ – цАМФ и цГМФ. Под воздействием токсинов увеличивается также скорость образования простагландинов, гистамина, кишечных гормонов и др. Все это приводит к повышению секреции жидкости и солей в просвет желудка и кишечника и развитию рвоты и поноса.

Токсин повреждает мембраны эпителиальных кле-



ток и нарушает в них белково-синтетические процессы. Это может увеличивать проницаемость кишечной стенки для различного рода токсичных веществ (липополисахариды, ферменты и др.) бактериального происхождения, а в некоторых случаях и самих бактерий. Все это приводит к развитию интоксикации, нарушению микроциркуляции и местным воспалительным изменениям слизистой оболочки.

Таким образом, клинические проявления ПТИ, вызванных возбудителями, способными к продукции лишь энтеротоксинов, менее тяжелы, заболевания в большинстве случаев протекают без гипертермии и каких-либо значительных воспалительных изменений слизистой оболочки желудка и кишечника. Те же случаи, когда в продуктах питания происходит накопление и энтеротоксинов, и цитотоксинов, протекают несравненно тяжелее, с кратковременной, но высокой лихорадкой, воспалительными изменениями слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

Кратковременный характер течения ПТИ связан с непродолжительным пребыванием их возбудителей в организме человека. Действие же токсинов, связывающихся с эпителиальными клетками желудка и кишечника, прекращается после десквамации этих клеток. Несвязанные молекулы токсина инактивируются протеазами.

Лишь при определенных условиях, когда в результате предшествующих заболеваний нарушена система антибактериальной защиты тонкой кишки, возбудители ПТИ могут более длительно находиться в кишечнике. В ряде случаев, как это бывает, например, у больных с недостаточностью питания, после гастрэктомии, при синдроме слепой петли, заселение тонкой кишки *Cl. perfringens* типа С ведет к тяжелому некротическому энтериту.

Патологоанатомическая картина при ПТИ изучена мало. В редких случаях смерти находят отек, гиперемию слизистой оболочки желудка и тонкой кишки, иногда десквамацию эпителия. В остальных органах обнаруживаются дистрофические изменения различной степени, развившиеся в результате интоксикации и нарушения гемодинамики.

При инфекции, вызванной *C. difficile*, основными факторами повреждения являются токсин А (мощный энтеротоксин с цитотоксической активностью, вызывающий нарушение барьерной функции слизистой оболочки кишечника за счет повреждения эпителиоцитов и активацию секреции жидкости в просвет кишечника) и токсин В (цитотоксин, в 1000 раз более мощный цитотоксин, чем токсин А, его цитотоксический эффект обусловлен нарушением полимеризации внутриклеточных филаментов актина), а неко-

торые штаммы синтезируют актин-АТФ-риболизирующий токсин.

Токсины *C. difficile* вызывают в слизистой оболочке кишечника глубокие изменения, вплоть до перфорации. Некоторые антибиотики, особенно линкомицин, клиндамицин, ампициллин, индуцируют продукцию цитотоксина, повышая его уровень в 16 – 128 раз. Тяжелый вариант инфекции, вызванной *C. difficile*, – псевдомембранозный колит.

*Клиническая картина.* Инкубационный период продолжается от 30 мин до 24 ч (чаще 2 – 6 ч). Клиническая картина ПТИ, вызванных различными возбудителями, имеет много общего и представлена сходной симптоматикой. Начало заболевания острое. Появляется тошнота, к которой присоединяется рвота. Рвота редко бывает однократной, чаще она повторная, иногда неукротимая, мучительная, изнуряющая, почти одновременно со рвотой начинается понос. Стул жидкий, водянистый, от 1 до 10 – 15 раз в сутки, обычно имеет энтеритный характер и не содержит слизи и крови. У значительной части больных заболевание не сопровождается сколько-нибудь сильными болями в животе и повышением температуры тела. Вместе с тем немалое число случаев ПТИ протекает со схваткообразными болями в эпи- и мезогастрии и кратковременной гипертермией. В клинической кар-

тине этих заболеваний, помимо желудочно-кишечной симптоматики, наблюдаются озноб, повышение температуры тела, умеренная головная боль, слабость, недомогание. Повышение температуры до максимума (38 – 39 °С) происходит в первые часы болезни, а через 12 – 24 ч она, как правило, снижается до нормы.

Объективно у больных находят бледность кожных покровов, иногда их цианоз, похолодание конечностей. Язык обложен бело-серым налетом. Живот при пальпации мягкий, болезненный в эпигастрии, реже вокруг пупка. Закономерно страдает сердечно-сосудистая система: определяется брадикардия (при гипертермии – тахикардия), артериальное давление снижено, на верхушке сердца выслушивается систолический шум, тоны сердца глухие. В некоторых случаях развиваются обмороки, кратковременные коллаптоидные состояния. При многократной рвоте и обильном поносе могут появиться симптомы дегидратации, деминерализации и ацидоза. Возможны судороги в мышцах конечностей, снижение диуреза, понижение тургора кожи и т. д. При своевременной адекватной терапии эти явления быстро купируются. Печень и селезенка не увеличены. В гемограмме: лейкоцитоз, нейтрофилез, умеренное повышение СОЭ. Заболевание в большинстве случаев длится 1 – 3 дня.

Проявления ПТИ мало зависят от вида возбудите-

ля, однако в отдельных случаях можно обнаружить некоторое этиологически обусловленное своеобразие клинической картины заболевания.

Так, диапазон клинических проявлений ПТИ, вызванной *Cl. perfringens*, довольно широк. Наряду с легко протекающими заболеваниями, в клинической картине которых доминируют симптомы гастрита или гастроэнтерита, встречаются и тяжелые формы болезни, сопровождающиеся развитием некротического энтерита и анаэробного сепсиса.

При ПТИ, вызванной протеем, испражнения имеют резкий зловонный запах. У некоторых больных возникают кратковременное снижение остроты зрения и другие его нарушения.

Стафилококковая интоксикация нередко протекает без диареи. В клинической картине доминируют симптомы гастрита в виде повторной рвоты, схваткообразных болей в эпигастральной области. Отмечаются признаки сосудистой дистонии. Температура тела у большинства больных нормальная или субфебрильная.

Псевдомембранозный колит, этиологический фактор которого *C. difficile*, развивается в случаях предшествующего применения антибиотиков. К основным антибиотикам, связанным с развитием псевдомембранозного колита, относят цефалоспорины (особен-

но 2-го и 3-го поколений), ампициллин, амоксициллин и клиндамицин. Менее значимы макролиды (эритромицин, кларитромицин, азитромицин) и другие пенициллины. Длительное применение антибиотиков или же одновременное применение двух и более антибактериальных препаратов еще более повышает риск развития псевдомембранозного колита.

Следовательно, псевдомембранозный колит – это следствие развития своеобразного «клостридиального» дисбактериоза у больных под влиянием различных предрасполагающих факторов. Развивается заболевание при формировании резистентности *C. difficile* к антибиотикам, подавляющим жизнедеятельность прочей кишечной микрофлоры. При этом патологический процесс в толстой кишке обусловлен действием только токсинов, сами же клостридии не обладают инвазивными свойствами и, как правило, в подслизистый слой не проникают.

Симптоматика псевдомембранозного колита весьма вариабельна, так как заболевание осложняет течение основного патологического процесса, по поводу которого назначались антибиотики. Манифестация клиники возможна как в период антибактериальной терапии, так и через 1 – 10 дней после прекращения лечения. Возможно более отсроченное развитие колита (через 6 – 8 нед. после антибиотикотерапии).

Для клинической картины характерны жидкий стул, боль в животе и лихорадка, степень выраженности могут широко варьировать. В клинике доминирует диарейный синдром с частотой стула до 20 – 30 раз, который в отдельных случаях бывает единственным проявлением заболевания. Стул обычно водянистый, небольшого объема, но за счет кратности дефекаций у больных могут развиваться водно-электролитные расстройства разной степени выраженности. Характерен упорный характер диареи, она может сохраняться до 8 – 10 нед. Иногда расстройство стула может носить перемежающийся характер: диарея сменяется оформленным стулом, сохраняющимся в течение одного-двух дней. Часто стул содержит примесь слизи и в ряде случаев крови. Обычно рвота встречается редко, и ее появление свидетельствует о тяжести болезни.

Одновременно с диареей у больных появляются боли в животе разной интенсивности, преимущественно спастического характера, усиливающиеся при пальпации живота. Чаще всего боль не имеет четкой локализации и определяется по ходу толстого отдела кишечника.

Иногда заболевание может начинаться с лихорадки, температура тела у больных держится на фебрильных цифрах, но в последние годы участились

случаи заболевания, при которых регистрируется гектическая лихорадка, превышающая 40 °С.

*Осложнения* ПТИ. К осложнениям относятся дегидратационный шок и острая сердечная недостаточность, связанная с нарушениями электролитного обмена (гипокалиемия). Другие осложнения (в том числе септического характера) встречаются редко и во многом зависят от неблагоприятного преморбидного состояния больного.

*Прогноз.* Обычно благоприятный. Смертельные исходы наблюдаются редко и обусловлены такими осложнениями, как дегидратационный шок, острая сердечная недостаточность, некротический энтерит, анаэробный сепсис.

*Диагностика.* Наибольшее значение в диагностике ПТИ имеют следующие клинико-эпидемиологические данные: 1) острое начало и доминирование в клинической картине симптомов гастрита (или гастроэнтерита); 2) отсутствие гипертермии или ее кратковременный характер; 3) короткий инкубационный период и непродолжительность самого заболевания; 4) групповой характер заболеваемости и ее связь с употреблением одного и того же пищевого продукта; 5) эксплозивный (взрывной) характер заболеваемости.

В лабораторной диагностике ПТИ большое значение имеет бактериологический метод, включающий



изучение токсигенных свойств выделенных возбудителей. Материалом для исследования служат рвотные массы, промывные воды желудка, испражнения больного, остатки несъеденной пищи и др. При ПТИ выделение у больного того или иного микроорганизма еще не позволяет считать его возбудителем болезни. Необходимо доказать его идентичность со штаммами, которые были выделены у одновременно заболевших, а также с теми, которые получены из загрязненного продукта.

Серологический метод в диагностике ПТИ самостоятельного значения не имеет, так как доказательным является лишь нарастание титра антител к аутоштамму выделенного микроорганизма.

*Дифференциальная диагностика.* ПТИ следует дифференцировать от острых кишечных инфекций и обострений хронических заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, других видов пищевых отравлений, хирургических заболеваний органов брюшной полости, гинекологической патологии, инфаркта миокарда, заболеваний ЦНС.

*Лечение.* При установлении клинико-эпидемиологического диагноза ПТИ необходимо произвести тщательное и многократное промывание желудка до получения чистых промывных вод. Промывание осуществляется 5 % раствором гидрокарбоната натрия.

Дальнейшая терапия производится с учетом степени дегидратации организма больного. При обезвоживании I – II степени (потеря массы тела до 3 – 6 %) и отсутствии неукротимой рвоты проводится пероральная регидратация глюкозо-электролитными растворами. При выраженной диарее и обезвоживании III и IV степени (потеря массы тела более 6 %) внутривенно вводят солевые растворы (см. подразд. «Холера»). В случаях развития коллапса используют метод интенсивной терапии с назначением гидрокортизона, сосудистых лекарственных средств.

Назначение антибиотиков, сульфаниламидных и других химиопрепаратов при неосложненном течении ПТИ нецелесообразно.

Если результаты бактериологического исследования и данные ректороманоскопии позволили диагностировать псевдомембранозный колит, отмена антибиотиков в  $\frac{1}{4}$  случаев ведет к прекращению болезни. В остальных случаях прибегают к этиологической терапии – назначению метронидазола перорально по 500 мг трижды в сутки (курс лечения – 14 сут) или ванкомицин по 125 – 500 мг четыре раза в сутки (курс лечения – 10 сут).

Правда, у 10 – 20 % больных после отмены лечения метронидазолом развивается рецидив болезни. При многократных рецидивах, не купируемых метро-

нидазолом, переходят на лечение ванкомицином 4 – 6-недельным курсом.

*Профилактика.* Залогом успешной борьбы с ПТИ является широкое проведение государственных мероприятий: создание современных, механизированных и автоматизированных предприятий пищевой промышленности, разработка и внедрение в практику новых методов консервирования и хранения скоропортящихся продуктов.

Большое значение имеют усиление требований к качеству пищевых продуктов, а также действенная и повсеместно существующая санитарная служба на предприятиях пищевой промышленности, общественного питания и торговли.

Важнейшей профилактической мерой при стафилококковой интоксикации является отстранение от работы лиц с гнойничковыми заболеваниями кожи, ангинами и др., соприкасающихся с продуктами питания (работники пищевых предприятий, столовых, продовольственных магазинов). Большая ответственность лежит на ветеринарной службе, осуществляющей надзор за здоровьем молочного скота.

## **4.6. Ботулизм**

Ботулизм (*botulismus*) (син.: аллантиазис, ихтиизм)

– тяжелое токсико-инфекционное заболевание, характеризующееся поражением ботулотоксином нервной системы, преимущественно продолговатого и спинного мозга, протекающее с преобладанием офтальмоплегического и бульбарного синдромов.

*Исторические сведения.* Название болезни происходит от латинского слова *botulus* – колбаса. Первое клинко-эпидемиологическое описание заболевания было сделано врачом и поэтом Ю. Кернером в 1820 г. В России эта болезнь неоднократно описывалась в XIX в. под названием «ихтиизм» и связывалась с употреблением соленой и копченой рыбы. В 1896 г. Э. Ван-Эрменгем выделил из остатков ветчины и из кишечника погибшего больного возбудитель и назвал его *Bacillus botulinum*.

*Этиология.* Возбудитель ботулизма *Cl. botulinum* относится к роду *Clostridium*, семейству *Bacillacea*. Это анаэробная, подвижная вследствие наличия жгутиков, спорообразующая палочка размером (4 – 9) % (0,6 – 0,9) мкм. Известны 7 типов возбудителя – А, В, С (С1 и С2), Д, Е, F, G, различающихся по антигенной структуре выделяемого токсина. В России встречаются преимущественно типы А, В, Е. Возбудители ботулизма широко распространены в природе, обитают в почве. Наиболее благоприятная среда для размножения и токсинообразования – трупный материал. Боту-

лотоксин вырабатывается вегетативными формами. Строгие анаэробные условия для токсинообразования требуются не всегда, особенно для серотипа E. Споровые формы клостридий выдерживают температуру 6 °С в течение нескольких месяцев, 100 °С – в течение нескольких часов, 120 °С – в течение 30 мин.

Вегетативные формы бактерий малоустойчивы во внешней среде, погибают при температуре 60 °С. Ботулотоксин – один из наиболее сильных природных ядов (летальная доза для человека – 5 – 50 нг/кг массы тела), представляет собой токсический комплекс, состоящий из собственно нейротоксина, гемагглютинина и нетоксического белка с неизученными биологическими свойствами. Разрушается при температуре 80 °С в течение 30 мин, при температуре 100 °С – в течение 10 мин; хорошо нейтрализуется в щелочной среде.

**Эпидемиология.** Ботулизм относят к сапрозоонозам. Основным резервуаром возбудителя ботулизма являются травоядные животные и реже холоднокровные (рыбы, моллюски, ракообразные), поглощающие споры *Cl. botulinum* с водой и кормом. Плотоядные животные обычно резистентны к данному возбудителю.

Человек заражается ботулизмом при употреблении в пищу инфицированных спорами продуктов. Большая часть случаев ботулизма связана с употребле-

нием продуктов домашнего консервирования – грибов, овощей, рыбы, мяса, сала и др. В редких случаях встречается раневой ботулизм и ботулизм грудных детей.

Ботулизм относится к числу редко встречающихся заболеваний, и показатели заболеваемости не превышают доли процента, хотя в настоящее время заболеваемость ботулизмом регистрируется во всех странах мира.

В Российской Федерации с 2007 г. ежегодно регистрируется около 200 случаев вспышек ботулизма с числом пострадавших около 300 пациентов в год. При этом наблюдается увеличение числа летальных случаев: в 2007 г. было зарегистрировано 15 летальных случаев, в 2010 г. – 26. В 2011 г. наблюдался резкий подъем заболеваемости ботулизмом, зарегистрирован 91 случай в 16 субъектах Российской Федерации с числом пострадавших 160 человек, из них 7 детей, 14 случаев закончилось смертью пострадавших.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* Вегетативные формы возбудителя и ботулотоксин попадают в организм человека при употреблении инфицированных пищевых продуктов. Действие токсина усиливается в желудке под влиянием протеолитических ферментов. Люди наиболее чувствительны к токсинам серотипов А, В, Е. Одномоментное воздей-

ствии ботулотоксина нескольких серотипов приводит к суммированию токсического эффекта.

Ботулотоксин, всосавшийся через слизистую оболочку желудка и кишечника в кровь, вызывает парез гладкой мускулатуры, сужение кровеносных сосудов с последующим их парезом и повышением ломкости капилляров. Особой чувствительностью к ботулотоксину обладают мотонейроны спинного и продолговатого мозга, что проявляется развитием бульбарного и паралитического синдромов. Резко угнетается парасимпатическая нервная система при практической интактности симпатической нервной системы. Ботулотоксин блокирует освобождение ацетилхолина в окончаниях холинэргических нервов, что обуславливает развитие периферических параличей.

В патогенезе ботулизма ведущую роль играет гипоксия – гипоксическая, гистотоксическая, гемическая и циркуляторная. Развитие прогрессирующей острой дыхательной недостаточности обусловлено угнетением активности больших мотонейронов, иннервирующих дыхательную мускулатуру. Гипоксическая гипоксия при ботулизме утяжеляется возможностью обтурации бронхов аспирированными рвотными массами, слюной и пищей, что связано с парезами мышц гортани, глотки и надгортанника. Токсинемия вызывает угнетение ферментов пентозофосфатного шун-

та, ингибирование Na/K-насоса и обуславливает развитие гемической гипоксии. Механизм развития раневого ботулизма и ботулизма младенцев отличается тем, что заражение происходит спорами, которые прорастают в анаэробных условиях раны или вследствие особенностей флоры и ферментов кишечника грудных детей в вегетативные формы, продуцирующие токсины.

Патологоанатомические изменения при ботулизме имеют неспецифический характер и определены глубокой гипоксией: полнокровие внутренних органов, отек головного мозга, точечные кровоизлияния в слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта.

*Клиническая картина.* Инкубационный период болезни колеблется от 2 – 12 ч до 7 сут, составляя в среднем 18 – 24 ч.

Ведущие синдромы при ботулизме: паралитический, гастроинтестинальный и интоксикационный. Начало болезни, как правило, острое. Больных беспокоят боли в эпигастральной области, тошнота, рвота, понос. Рвота и понос непродолжительны, являются следствием токсинемии. Температура тела остается нормальной, редко бывает субфебрильной. Рано отмечается быстрая утомляемость, прогрессирующая мышечная слабость. Спустя 3 – 4 ч от начала болезни развиваются симптомы поражения ядер череп-



ных нервов и паралитические нарушения иннервации различных органов, характеризующиеся симметричностью поражений.

Первыми типичными признаками ботулизма нередко являются сухость во рту и офтальмоплегические симптомы. Больные жалуются на ослабление зрения, «сетку» или «туман» перед глазами. Чтение затруднено или невозможно из-за пареза аккомодации и двоения. Отмечается мидриаз со снижением или отсутствием реакции на свет, ограничение движения глазных яблок вплоть до полной неподвижности (парез взора), опущение верхних век (птоз), стробизм (косоглазие), горизонтальный нистагм. Может быть легкая анизокория.

Наряду с глазными симптомами рано появляются нарушения глотания и речи в связи с поражением ядер IX и XII пар черепных нервов. У больных отмечается осиплость голоса, невнятность, смазанность речи, носовой оттенок голоса, иногда афония. Вследствие пареза мышц глотки, надгортанника и мягкого неба у больных возникают затруднение глотания, поперхивание, жидкая пища выливается через нос.

Ботулизм сопровождается функциональными расстройствами сердечно-сосудистой системы. Определяется расширение границ сердечной тупости и значительное приглушение тонов сердца с акцентом II то-

на на легочной артерии.

Нарушения функций пищеварительной системы проявляются сухостью слизистых оболочек рта, мучительной жаждой, ощущениями распирания вследствие застоя содержимого в желудке, вздутием живота, запором, парезом кишечника.

Вовлечение больших мотонейронов шейных и грудных отделов спинного мозга приводит к развитию парезов и параличей скелетных мышц. Вдох совершается с большим трудом, больной жалуется на сдавление и сжатие в грудной клетке, принимает вынужденное положение, способствующее включению вспомогательной дыхательной мускулатуры. Исчезает кашлевой рефлекс. Расстройство и остановка дыхания являются одной из ведущих причин смерти при ботулизме. Развитие аспирационных пневмоний усугубляет дыхательную недостаточность.

В терминальный период прогрессируют явления мионейроплегии: миастения, адинамия. Мышцы приобретают тестообразную консистенцию. Выздоровление наступает медленно, в течение 1 – 1,5 мес. Неврологическая симптоматика ликвидируется в обратной последовательности: сначала восстанавливается дыхание и глотание. Головная боль, гнусавость, глазные симптомы, сердечно-сосудистая недостаточность сохраняются длительно, астения держится до полугода.

Выздоровление после перенесенного ботулизма полное, но наступает медленно.

Типичным осложнением ботулизма является аспирационная пневмония, вторичная инфекция, связанная с инвазивными методами лечения (интубация, ИВЛ, катетеризация мочевого пузыря и т. п.).

В гемограмме отмечается умеренный лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом влево.

*Прогноз* при ботулизме всегда серьезный. При отсутствии адекватной терапии летальность составляет около 25 %.

*Диагностика* осуществляется на основании клинической картины, эпидемиологических данных и результатов лабораторных исследований. Лабораторная диагностика основывается на выявлении ботулотоксина и возбудителя ботулизма в материалах, взятых от больных (кровь, рвотные массы, промывные воды желудка, испражнения), а также в подозрительных пищевых продуктах. Кровь берут из вены в объеме 8 – 10 мл до введения лечебной сыворотки. Ботулотоксин выявляют в реакции нейтрализации возбудителя заболевания (биологическая проба на мышцах), путем посева на питательные среды (пепсин-пептон, среда Китта – Тароцци, бульон Хоттингера).

*Дифференциальная диагностика.* Ботулизм сле-

дует дифференцировать от ПТИ другого происхождения, отравлений ядовитыми грибами, белладонной и атропином, дифтерии, полиомиелита и различных заболеваний ЦНС.

Центр по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) выделяет основные признаки, позволяющие дифференцировать ботулизм от других клинически схожих заболеваний: отсутствие лихорадки, симметричность неврологической симптоматики, отсутствие нарушений сознания и психики, нормо- или брадикардия при отсутствии пониженного АД, отсутствие нарушений чувствительности.

*Лечение.* Больные с подозрением на ботулизм подлежат обязательной госпитализации в инфекционный стационар под постоянное наблюдение с готовностью проведения немедленной дыхательной реанимации.

Всем больным проводят промывание желудка 5 % раствором пищевой соды (50 г на литр воды) объемом до 10 л. Сода нейтрализует токсин, но промывать желудок можно только при отсутствии нарушений дыхания и глотания.

Для нейтрализации свободно циркулирующего в крови ботулотоксина применяют лечебные моновалентные противоботулинические сыворотки, что наиболее эффективно в 1 – 3-и сутки болезни. Для ней-

трализации каждого из токсинов (А, В, Е) существует своя антитоксическая противоботулиническая сыворотка, но при ботулизме счет идет на минуты, а на дифференциацию необходимо 2 – 3 дня, поэтому вводят сразу три препарата – сыворотки типа А, В и Е. Одна лечебная доза составляет по 10 тыс. МЕ анти-токсинов типов А, СиЕ, 5 тыс. МЕ типа ВиЗ тыс. МЕ типа F. Лечебные сыворотки вводят после специфической гипосенсибилизации.

В комплект антитоксических противоботулинических сывороток входят сыворотки типов А, В и Е, а сыворотки С, FiG не включены из-за ограниченной потребности в них.

При тяжелых формах первые дозы сыворотки вводят внутривенно, в остальных случаях – внутримышечно. Вначале вводят по 10 – 15 тыс. МЕ сывороток типов АиЕи5 – 7,5 тыс. МЕ сыворотки типа В, при необходимости сыворотки вводят повторно через 6 – 8 ч. Дозы и частота введения лечебных сывороток определяются тяжестью заболевания и динамикой симптомов болезни, продолжительность серотерапии – 3 – 4 дня.

Наряду со специфической антитоксической терапией показаны энтеросорбенты полифепан, энтеродез, а также инфузионно-дезинтоксикационная терапия: гемодез, лактосоль, растворы глюкозы с одно-

временным назначением флуросемида или лазикса. Для борьбы с гипоксией показана гипербарическая оксигенация.

Перспективна специфическая антитоксическая терапия лечебной гомологичной плазмой при лечении ботулизма у детей в возрасте до 1 года в дозе 50 мг/кг. Для воздействия на вегетативные формы возбудителя показано использование левомицетина и препаратов тетрациклинового ряда.

Важное место в терапии ботулизма занимает борьба с расстройствами дыхания и гипоксией. С этой целью используют гипербарическую оксигенацию. При нарастании асфиксии вследствие паралитического закрытия верхних дыхательных путей делают трахеостомию. В случаях расстройства дыхания вследствие паралича дыхательных мышц используют искусственную вентиляцию легких. При развитии пневмонии показана антибактериальная терапия. При расстройствах глотания обеспечивают зондовое питание. При атонии кишечника в восстановительный период применяют ацетилхолинэстеразные препараты (прозерин).

Даже при своевременно начатом интенсивном лечении, включающем искусственную вентиляцию легких, летальность оставляет 2 – 3 %. Причина в том, что противоботулиническая сыворотка нейтрализует

токсин в крови больных, но не может повлиять на токсины, уже проникшие в центральную нервную систему.

После перенесенного ботулизма иммунитет не сохраняется.

*Профилактика.* Соблюдение санитарно-гигиенических правил при обработке, транспортировке, хранении и приготовлении пищевых продуктов исключает возможность накопления в них ботулотоксина. Необходим строгий контроль при стерилизации и хранении консервированных продуктов. Большое значение имеет разъяснение населению правил заготовки и консервирования продуктов в домашних условиях, в первую очередь мясных, рыбных, грибных и овощных. Кипячение в течение 10 – 15 мин перед употреблением таких продуктов позволяет полностью нейтрализовать ботулотоксин.

## 4.7. Холера

Холера (*cholera*) – острое инфекционное заболевание, характеризующееся эпидемическим распространением в летне-осенний период и развитием в тяжелых случаях обильного поноса с быстрой потерей жидкости и солей, ведущих к обезвоживанию организма.

Холера является особо опасной и до сих пор остается мало управляемой инфекцией, что связано с отсутствием полного представления о пато-, морфо- и иммуногенезе заболевания, так как нет адекватных человеку моделей.

По данным ВОЗ, за 1999 – 2000 гг. в мире было зарегистрировано полмиллиона случаев холеры, от нее погибло 20 тыс. человек. Холера характерна для Южной и Юго-Восточной Азии (Индия, Индонезия, Таиланд и др.). В 70-е гг. началась седьмая пандемия холеры, она вышла из азиатского региона и приобрела массовое распространение. С 2002 по 2011 г. в ВОЗ поступила информация о 2,06 млн больных холерой из 58 стран мира. В структуре мировой заболеваемости наибольший удельный вес за последнее десятилетие приходился на страны Африки – 70,4 %.

*Исторические сведения.* Слово «холера» означает желчетечение. Это название было дано еще Гиппократом, считавшим, что в основе болезни лежит усиленное истечение желчи (*chole* – желчь и *rheo* – вытекать). Имеется и другое определение. В переводе на русский язык греческое слово *chole* переводится как «желоб». Жидкость из организма человека истекает, как по желобу.

Местом появления холеры считается Индия, а дельта рек Ганга и Брахмапутры на Индостанском по-



луострове называется ее классическим очагом, «колыбелью», где она известна с древнейших времен. До 1817 г. она была эндемической болезнью для стран Юго-Восточной Азии (в районах Ганга и Брахмапутры). С 1817 по 1926 г. наблюдался выход холеры за пределы эндемических очагов, пандемия холеры охватывала многие континенты. В мире в период с начала XIX до первой половины XX в. насчитывается шесть пандемий, обусловленных классическим вариантом возбудителя холеры — *Vibrio cholerae* 01. Первая пандемия классической холеры была зарегистрирована в 1817 г. и завершилась к 1823 г., вторая – с 1826 по 1837 г., третья – с 1844 по 1861 г., четвертая – с 1863 по 1875 г., пятая – с 1883 по 1896 г., шестая – с 1900 по 1926 г.

Распространялась она по путям передвижения людей, особенно паломников. Эти эпидемии холеры носили катастрофический характер, гибли миллионы людей в различных странах. Холера при всех пандемиях заносилась в основном из Индии. При каждой пандемии в Россию она проникала через Афганистан на территорию Средней Азии или через Иран в Закавказье. Затем распространялась по Волжскому водному пути и Черноморскому побережью, продвигалась сухопутным путем с востока на запад, захватывая многие губернии России. Во время 6-й пандемии

холера проникла в Россию из Китая и Японии, охватив северные районы.

Бурное развитие транспортных связей, международной торговли, трудовой миграции и туризма в разы увеличили быстроту распространения различных инфекционных заболеваний между континентами и риск их проникновения в районы, где ранее эти болезни были практически искоренены, в том числе и холеры. На территорию России в XIX в. холера проникала восемь раз (1823, 1829, 1830, 1837, 1847, 1852, 1865 и 1892 гг.). По данным Медицинского департамента, холерой заболело 4,8 млн человек, из которых почти 2 млн умерло. В XX в. в период шестой пандемии эпидемические пики регистрировали в 1910, 1915, 1918 и 1921 гг.

Время с 1926 по 1960 г. было оценено как «спокойный период» между шестой и седьмой пандемиями холеры, когда заболеваемость холерой в странах Азии носила характер локально ограниченных эпидемических вспышек выраженного заносного происхождения. Однако в течение этого «спокойного» периода в ряде стран заболеваемость холерой регистрировали в виде крупных эпидемий, в том числе в 1941 – 1943 гг. в СССР.

Все шесть пандемий холеры и вспышки в ряде стран в «спокойный период» были вызваны классиче-

ским холерным вибрионом — *Vibrio cholerae* 01 серогруппы. Тридцатилетний период с низкими показателями заболеваемости холерой позволил ВОЗ в 1958 г. вынести решение о том, что «холера не представляет существенной эпидемиологической опасности, так как она замкнулась в своем азиатском убежище».

Регистрируемые в межэпидемический период случаи заболеваний на о. Сулавеси, в Джакарте (о. Ява) и Сингапуре (п-ов Малакка) были вызваны непатогенным, как тогда полагали, штаммом холерного вибриона – вибрионом Эль-Тор (*V. cholerae eltor*), выделенным от трупов паломников на карантинном пункте Эль-Тор (Египет) еще в 1906 г. В 1937 г. в Индонезии возник эндемичный очаг инфекции с синдромом холеры. Выявленное заболевание было названо «парахолерой» в связи с тем, что возбудителем явился вибрион Эль-Тор, считавшийся непатогенным. В 1961 г. парахолера начала распространяться за пределами своего эндемического очага – о. Целебес, на прилегающие территории континентального Китая и Филиппинские острова. Эпидемия холеры Эль-Тор приняла угрожающий характер. В 1962 г. эксперты ВОЗ установили, что по своим патогенным особенностям заболевание, вызванное вибрионом Эль-Тор, не отличается от такового, вызываемого классическим вариантом азиатской холеры. В 1962 г. данное заболева-

ние получило официальное признание как холера, которая «вызывается новым патогенным возбудителем, во многом отличающимся от классического вибриона». В последующем этот биотип был признан этиологическим агентом седьмой пандемии холеры.

Таким образом, с 1961 по 1990 г. все континенты охватила 7-я пандемия холеры, длившаяся около 30 лет, вызванная вибрионом Эль-Тор. Эпидемиологически холера Эль-Тор характеризовалась тем, что не проявляла себя в странах, расположенных рядом с очагами болезни на пограничных с ними территориях, но вспышки ее возникали в непредвиденных местах. Клинически она, в отличие от классического варианта, часто протекала в виде трудно диагностируемых вариантов и носительства, вспышки инфекции происходили без алгидных форм и зачастую оставались полностью незамеченными.

Вибрион Эль-Тор отличается от классической холеры большей устойчивостью к воздействию факторов внешней среды. Это обеспечивает способность вибриона Эль-Тор к адаптации в условиях окружающей среды, в том числе образованию L-форм и форм некультивируемых холерных вибрионов. Отношение числа тяжелых форм холеры к количеству скрытых источников инфекции колеблется в широких пределах: 1: 1, 1: 10 и даже 1: 100, в связи с чем не всегда

удаётся проследить эпидемическую связь между отдельными вспышками заболевания.

В 1990 г. в Бангладеш был обнаружен новый вибрион холеры Bengal, что, по мнению ряда специалистов, знаменовало начало 8-й пандемии холеры.

*Этиология.* Возбудитель — *Vibrio cholerae* – представлен двумя биоварами – *V. cholerae biovar cholera* (классический) и *V. cholerae biovar El-Tor*, сходными по морфологическим и тинкториальным свойствам.

Холерные вибрионы имеют вид небольших изогнутых палочек с полярно расположенным жгутиком (иногда с 2 жгутиками), обеспечивающим высокую подвижность возбудителей, что используется для их идентификации. Спор и капсул не образуют, граммотрицательны, хорошо окрашиваются анилиновыми красителями.

Вибрионы долго выживают в открытых водоемах, в которые стекают канализационные воды и когда вода прогревается более 17 °С. Устойчивы к низким температурам, могут перезимовать в замерзших источниках. На пищевых продуктах вибрионы выживают 2 – 5 дней, на помидорах и арбузах при солнечном свете – 8 ч. Быстро погибают под воздействием различных дезинфицирующих средств, моментально гибнут при кипячении. Чувствительны к кислотам, что используется при обеззараживании питьевой воды.

У холерного вибриона обнаружен ряд токсичных субстанций: термостабильный – липопротеиновый комплекс, связанный с клеточной мембраной, имеющий свойства эндотоксина и обладающий иммуногенным действием; термолабильный экзотоксин (энтеротоксин, или холероген), состоящий из двух пептидных фрагментов, определяющий возникновение основных проявлений холеры – деминерализации и дегидратации, и так называемый фактор проницаемости, включающий нейраминидазу, взаимодействующую с энтероцитами, липазу, протеазы и другие ферменты.

Выделяют термолабильный H-антиген (жгутиковый), одинаковый у различных сероваров вибрионов, а также термостабильный O-антиген (соматический) в зависимости от структуры которого на сегодня различают 206 серогрупп микроорганизмов. Возбудители холеры принадлежат серогруппе O1, представители других серогрупп могут быть возбудителями гастроэнтеритов. Внутри O1-подгруппы различают A, B, C типы O-антигена, по комбинации которых выделяют три серовара: Ogawa (AB), Inaba (AC) и Nikojima (ABC).

В 1992 г. в Индии развилась эпидемия холеры, вызванная вибрионом новой серологической группы, получившим название «O139 (Бенгал)». Как и остальные представители серогруппы O1, вибрион O139

продуцирует экзотоксин холерогон, но в меньших количествах. Вызванные им эпидемии в Бангладеш и Таиланде в 1993 г. характеризовались летальностью до 5 %.

Сходные с холерой заболевания могут вызываться и вибрионами, неагглютинирующимися О-сывороткой, – так называемыми НАГ-вибрионами.

Американским ученым из Института генетических исследований в 2000 г. удалось полностью расшифровать генетическую структуру холерного вибриона, следовательно, представилась возможность удалить из вибриона опасные гены, а оставшийся безопасный для человека микроб использовать для вакцинации.

*Эпидемиология.* Холера – антропонозная кишечная инфекция с фекально-оральным механизмом передачи. Источником холерных вибрионов является только человек, больной или вибриононоситель, приехавший из неблагополучного по холере региона. Установлено, что в период между эпидемиями холерная бактерия может жить и развиваться в морской воде. Геном холеры состоит из 3900 генов. В этот список входит ген, отвечающий за выработку определенного фермента, который разрушает поверхностный зоопланктон. Полагают, что именно морской планктон является природной средой для вибриона холеры, а вовсе не человеческий организм.

Холера распространяется с большей легкостью, чем другие кишечные инфекции. Наиболее интенсивным источником возбудителей являются больные с явно выраженной клинической картиной холеры, которые в первые 4 – 5 дней болезни выделяют во внешнюю среду в сутки до 10 – 20 л испражнений, содержащих в 1 мл  $10^6$  –  $10^9$  вибрионов. Больные легкой и стертой формами холеры выделяют небольшое количество испражнений, но остаются в коллективе, что делает их эпидемически очень опасными.

Реконвалесценты-вибриононосители выделяют возбудителей в среднем в течение 2 – 4 нед., транзиторные носители – 9 – 14 дней. Интенсивность выделения вибрионов у них меньше:  $10^2$  –  $10^4$  вибрионов в 1 г фекалий.

Эпидемии обычно связаны с употреблением загрязненной воды, но в быту распространению болезни способствует прямое загрязнение пищи инфицированным калом и рвотными массами, причем при холере они не имеют запаха и окраски, в результате чего у окружающих исчезает естественное стремление быстро очистить загрязненные предметы. Доказано заражение через рыбу, раков, выловленных в загрязненных водоемах и не подвергшихся должной термической обработке, так как в них вибрионы способны длительное время не только сохраняться, но и раз-



множаться.

Характерна высокая восприимчивость людей к холере, заражению способствует сниженная кислотность желудочного содержимого, что происходит при обильном питье.

Заболеть холерой человек может в любом возрасте и в любое время года. Особенно подвержены заболеванию лица, отягощенные другими, прежде всего хроническими, болезнями, люди пожилого возраста, легко заражаются и заболевают лица, страдающие алкоголизмом.

Подъем заболеваемости холерой, как и другими кишечными инфекциями, происходит летом и в начале осени. Употребление загрязненных овощей, фруктов, появление мух, использование инфицированной воды способствуют распространению болезни.

В 2011 г. Всемирная ассамблея здравоохранения признала эпидемиологическую обстановку по холере на современном этапе седьмой пандемии как серьезную проблему для мирового здравоохранения. С начала XXI в. во многих странах мира существуют потенциальные и реальные риски возникновения различных по происхождению чрезвычайных ситуаций в области общественного здравоохранения, имеющих международное значение, проявляющихся в виде интенсивных и масштабных эпидемий и вспышек холе-

ры. Так, в 2010 г. на Гаити разразилась эпидемия холеры, за 2,5 мес. унесшая свыше 2,5 тыс. жизней. Анализ динамики заболеваемости на глобальном уровне свидетельствует, что в последние годы причиной роста заболеваемости явились заносы инфекции в результате миграции населения, являющейся косвенным регулятором эпидемического процесса.

В СНГ за последнее десятилетие (2002 – 2011) тенденция к нарастанию заболеваемости связана со вспышкой холеры на Украине.

Начало седьмой пандемии холеры в России и все последующие вспышки и спорадические случаи были в основном связаны с приезжими из-за рубежа. В дальнейшем происходило распространение возбудителя инфекции с формированием местных очагов. В настоящее время существует реальная угроза заноса холеры всеми видами международного транспорта на любую административную территорию независимо от типа по эпидемическим проявлениям. Подтверждением этому являются заносы холеры в Башкортостан (2004, 2008), в Мурманскую область (2006) и в Москву (2010) из Индии; в Тверскую область, в Москву, а также в Ростовскую область – из Таджикистана (2005).

Вопрос о возможности развития 8-й пандемии холеры, вызванной *V. cholerae* 0139 (Бенгал), остается открытым, как и само происхождение этого вибриона,

зарегистрированного в Северной Америке, Европе, в том числе и в России, в Азии, хотя и без последующего распространения. Эксперты ВОЗ высказывали точку зрения, что глобальная угроза распространения холеры маловероятна.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* Воротами инфекции является пищеварительный тракт. Попав в желудок, холерные вибрионы часто погибают вследствие наличия там соляной кислоты. Заболевание развивается в случаях, когда вибрионы преодолевают желудок и достигают тонкой кишки.

Хорошо известны явления конкуренции патогенных микробов кишечной группы за экологические ниши с представителями аутофлоры. В кишечнике имеется целый ряд неспецифических барьеров на пути холерного вибриона, как и других представителей энтеропатогенов. Важная роль принадлежит микрофлоре тонкого отдела кишечника, которая находится в тесной морфологической, экологической и функциональной связи с эпителием кишечного тракта. Как показали опыты на мышах, гнотобиотических или лишенных патогенной микрофлоры, обычные для данного вида животных микробы, заселяющие кишечник, оказывают супрессорный эффект на рост холерных вибрионов. Зато организм в условиях стерильности оказывается благоприятной средой для реверсии авирулент-

ных форм холерного вибриона в вирулентные. Но после введения обычной кишечной микрофлоры беспрепятственный рост холерных вибрионов прекращается и их число в 4,7 – 61,15 раза уменьшается. Интересно, что оральная или парентеральная иммунизация приводила к сокращению числа вибрионов не более чем в 1,5 – 2,8 раза. Данные опыты *in vivo* согласуются с установленным *in vitro* подавлением роста вибрионов и снижением их концентрации при одновременном внесении в среду холерных вибрионов и кишечной палочки.

При наличии благоприятных условий за 12 – 24 ч происходит колонизация бактериями слизистой оболочки тонкого отдела кишечника. Вибрионы проникают в слизистый гель, покрывающий энтероциты, и адгезируют к поверхности этих клеток. Адгезия имеет вначале неспецифический характер, затем происходит специфическое взаимодействие адгезина бактерий и рецептора энтероцитов. Что касается природы адгезинов и рецепторов, то этот вопрос в настоящее время еще не решен и нуждается в дальнейшей разработке.

В тонкой кишке микробы размножаются и вырабатывают токсин, который вызывает интенсивное выделение тканевой жидкости в просвет тонкой кишки, достигающее 1 л в течение часа. В результате происхо-

дит сгущение крови и обезвоживание тканей организма.

Интенсивное размножение и разрушение вибрионов сопровождается выделением большого количества эндо- и экзотоксичных субстанций. Воспалительная реакция не развивается. Проведенные в последние годы в США исследования по выделению генов холерного вибриона во многом объяснили механизм заболевания. Оказалось, что холерная бактерия становится смертельной лишь в комбинации с неким еще не найденным вирусом. Результатом их взаимодействия является выработка токсина. Именно этот токсин, действуя на стенки пищеварительной системы, вызывает смертельный симптом холеры – непрекращающуюся диарею, которая приводит к обезвоживанию организма. Ученые обнаружили, что одна из хромосом обладает так называемой системой «захвата генов», которая предположительно может участвовать в процессе преобразования безобидной бактерии холеры в смертоносный патоген. Основная патогенетическая роль отводится продуктам жизнедеятельности микробов и прежде всего экзотоксину. Действие энтеротоксина на рецепторы энтероцитов сходно с гормональным влиянием. Экзотоксин – холероген, проникая в энтероциты через рецепторные зоны, активирует аденилатциклазу, которая способствует

ет усилению синтеза циклического 3S,5S-аденозин-монофосфата (цАМФ). Это приводит к повышению секреции энтероцитами электролитов и воды в просвет тонкой кишки в довольно постоянном соотношении: 135 ммоль/л натрия, 18 ммоль/л калия, 48 ммоль/л гидрокарбоната и 100 ммоль/л хлора (или 5 г натрия хлорида, 4 г натрия гидрокарбоната и 1 г калия хлорида в 1 л испражнений). В механизме тонкокишечной гиперсекреции определенная роль отводится простагландинам, стимулирующим синтез цАМФ, и фосфодиэстеразе, ингибирующей стимулированный цАМФ транспорт воды и электролитов в просвет кишки. Наряду с повышением секреции жидкости в тонкой кишке возникает понижение реабсорбции воды в толстой кишке, что обуславливает появление характерной водянистой диареи и впоследствии – рвоты, объем которых при тяжелом течении болезни может достигать 30 л и более в сутки. Все это ведет к развитию внеклеточной изоосмотической дегидратации, гиповолемии со сгущением крови и нарушением микроциркуляции, повышением канальцевой реабсорбции воды и солей. Поэтому при тяжелом течении холеры на первый план выступают тканевая гипоксия, метаболический ацидоз и респираторный алкалоз, недостаточность функции почек, печени, миокарда, а также выраженная гипокоагуляция крови, которые опреде-

ляют неблагоприятный исход болезни. Одновременно с дегидратацией возникает деминерализация, в особенности выражена гипокалиемия, которая проявляется резкой мышечной слабостью, нарушением функции миокарда, парезом кишечника и поражением почечных канальцев.

В патогенезе холеры представляет интерес и дерматонекротический фактор вибриона, который может оказывать и общетоксическое действие.

Выделяют четыре степени обезвоживания организма: I – потеря жидкости в объеме 1 – 3 % массы тела; II – потеря 4 – 6 %; III – потеря 7 – 9 %; IV – потеря жидкости в объеме 10 % массы тела и более. При дегидратации I степени нет заметных физиологических нарушений. Дегидратация II степени проявляется незначительным уменьшением объема циркулирующей крови и тканевой жидкости. Для дегидратации III степени характерно существенное уменьшение объема циркулирующей крови, снижение пульсового давления, некоторое уменьшение почечного кровотока, умеренные расстройства периферического кровообращения, сопровождающиеся преходящими метаболическими сдвигами. Дегидратация IV степени (алгидный период) характеризуется развитием дегидратационного шока со значительным уменьшением объема циркулирующей крови, венозного возврата и си-

столического объема, с увеличением гематокрита и резким нарушением периферической гемодинамики, тканевой гипоксией, декомпенсированным метаболическим ацидозом и респираторным алкалозом. При дегидратации IV степени наблюдается выраженная гипотензия, практически полное прекращение клубочковой фильтрации, азотемия, мышечные фибрилляции, кожная гипотермия (от лат. *algor* – холод). При отсутствии своевременной и адекватной терапии дегидратация и метаболические расстройства становятся необратимыми.

У умерших от холерного алгида вследствие резкого обезвоживания и деминерализации отмечается характерное «лицо Гиппократата» с запавшими глазами и заострившимися чертами, землистым цветом кожи, иногда принимающей синюшный оттенок. Крупные багрово-фиолетовые пятна, судорожное сокращение мышц конечностей напоминают «позу бойца или боксера», морщинистость и синюшность кожи, особенно пальцев рук, – «руки прачки». Кожа, подкожная клетчатка и мышечная ткань на разрезе плотные, выступающая кровь имеет дегтеобразную консистенцию, напоминая «смородинное желе».

У умерших больных отмечается перераспределение крови, скопление ее в крупных венах и запустение капиллярной сети. Однако наряду с ишемически-



ми участками встречаются и участки стазового капиллярного полнокровия. Особенно это характерно для желудочно-кишечного тракта, легких и печени. Часто наблюдаются дистрофические изменения в миокарде и печени. Закономерны изменения в почках. Почка уменьшена в размерах, капсула их легко снимается, клубочки переполнены кровью, отмечается жировая и вакуольная дистрофия извитых и проксимальных канальцев. Кишечник переполнен мутной жидкостью. На основании прижизненных цитоморфологических исследований показано, что во всех участках пищеварительного тракта наблюдается выраженный экссудативный процесс, однако десквамации эпителия ворсинок тонкой кишки нет, структура и функция его не нарушены.

*Клиническая картина.* Инкубационный период длится от нескольких часов до 5 сут. Развивается болезнь остро с внезапного безболезненного поноса. У большинства больных испражнения с самого начала носят водянистый характер, представляя собой мутновато-белую жидкость с плавающими хлопьями, они не имеют запаха и по внешнему виду напоминают рисовый отвар. В тяжелых случаях начальный объем стула может превышать 1 л. Уже в первые часы от начала заболевания потери жидкости могут составить несколько литров, что быстро ведет к тяжелому со-

стоянию больного. Вслед за поносом внезапно появляется рвота (важное дифференциально-диагностическое отличие от острых ОКИ), она не сопровождается каким-либо напряжением и ощущением тошноты, очень быстро становится водянистой и также похожей по виду на рисовый отвар. Вскоре появляются сильные мышечные судороги, чаще в области икр.

В результате обезвоживания черты лица заостряются, глаза западают, кожа становится холодной на ощупь, легко собирается в складки и медленно расправляется. Голос становится сиплым и исчезает, появляется одышка, температура тела падает ниже нормы.

Наряду с тяжелыми случаями болезни бывают легкие, протекающие с умеренными потерями жидкости, и бессимптомные, при которых зараженный остается как бы здоровым, но с калом выделяет холерные вибрионы.

При типичном течении холеры различают легкую, средней тяжести и тяжелую формы болезни в соответствии со степенью дегидратации. При атипичном течении различают стертую и молниеносную формы. При холере Эль-Тор часто наблюдается субклиническое течение инфекционного процесса в виде вибрионоительства.

В случае легкого течения болезни может быть от 3

до 10 дефекаций в сутки. У больного снижается аппетит, быстро появляются жажда и мышечная слабость. Температура тела обычно остается нормальной, у ряда больных выявляется субфебрилитет. При осмотре можно выявить учащение пульса, сухость языка. Живот втянут, безболезнен, определяется урчание и переливание жидкости по ходу тонкой кишки. При благоприятном течении болезни диарея продолжается от нескольких часов до 1 – 2 сут. Потеря жидкости не превышает 1 – 3 % массы тела (I степень дегидратации). Физико-химические свойства крови не нарушаются. Заболевание заканчивается выздоровлением.

При прогрессировании болезни отмечается нарастание частоты стула (до 15 – 20 раз в сутки), испражнения обильные, водянистые, в виде рисового отвара. Обычно к этим симптомам присоединяется многократная обильная рвота без тошноты и болей в эпигастрии. Рвотные массы быстро становятся водянистыми с желтоватым прокрашиванием из-за примеси желчи. Профузный понос и многократная обильная рвота быстро, в течение нескольких часов, приводят к выраженному обезвоживанию (II степень дегидратации) с потерей количества жидкости, составляющего до 4 – 6 % от массы тела больного. Состояние больного ухудшается, нарастают мышечная слабость, жажда, сухость во рту. Вследствие тканевой гипоксии,

нарушения водно-электролитного обмена, развития ацидоза и накопления молочной кислоты у некоторых больных появляются кратковременные судороги икроножных мышц, стоп и кистей, снижается диурез. Температура тела остается нормальной или субфебрильной. Кожа больных сухая, тургор ее снижен, часто наблюдается нестойкий цианоз. Слизистые оболочки также сухие, часто появляется осиплость голоса. Характерно учащение пульса, снижение артериального давления, преимущественно пульсового. Нарушения электролитного состава крови непостоянны. Отмечается компенсированный метаболический ацидоз.

При своевременной адекватной терапии исчезают рвота, диарея, восстанавливаются диурез и физико-химические показатели крови, состояние больного улучшается и в течение 2 – 3 дней наступает выздоровление.

Тяжелое течение чаще связано с отсутствием своевременной терапии, у больного в течение нескольких часов потеря жидкости достигает 7 – 9 % массы тела (III степень дегидратации). Состояние больных прогрессивно ухудшается, развиваются признаки выраженного эксикоза: заостряются черты лица, западают глаза, усиливается сухость слизистых оболочек и кожи, она на кистях сморщивается («руки прач-

ки»), усиливается также мышечный рельеф тела, выражена афония, появляются тонические судороги отдельных групп мышц. Отмечаются резкая артериальная гипотензия, тахикардия, распространенный цианоз. Кислородная недостаточность в тканях усугубляет ацидоз и гипокалиемию. В результате гиповолемии, гипоксии и потери электролитов снижается клубочковая фильтрация в почках, возникает олигурия. Температура тела при этом нормальная или снижена. Относительная плотность крови повышается до 1,030 – 1,035, индекс гематокрита до 0,55 – 0,65 и выше, нарастает метаболический ацидоз, гипокалиемия, гипохлоремия, появляется компенсаторная гипернатриемия, возможна азотемия.

Несмотря на выраженную гиповолемию, неустойчивую компенсацию, адекватная терапия быстро, в течение 1 – 3 сут, восстанавливает нарушенное равновесие всех видов обмена в организме больного.

В случаях прогрессирующего течения болезни у нелеченых больных количество теряемой жидкости достигает 10 % от массы тела и более (IV степень дегидратации), развивается дегидратационный шок. В тяжелых случаях холеры шок может развиваться в течение первых 12 ч болезни. Состояние больных неуклонно ухудшается: обильная диарея и многократная рвота, наблюдаемые в начале болезни, в этом пе-

риоде урежаются или полностью прекращаются. Характерен выраженный диффузный цианоз, нередко кончик носа, ушные раковины, губы, маргинальные края век приобретают фиолетовую или почти черную окраску. Черты лица еще больше заостряются, появляется синюшность вокруг глаз (симптом «темных очков»), глазные яблоки глубоко западают, повернуты кверху (симптом «заходящего солнца»). На лице больного выражены страдание, мольба о помощи — *facies choleric*. Голос беззвучный, сознание длительное время сохранено. Температура тела снижается до 35 – 34 °С, в связи с чем эту форму болезни в прошлом называли холерным алгидом (от лат. *algus* – холодный). Кожные покровы холодные на ощупь, легко собираются в складки и длительное время (иногда в течение часа) не расправляются – «холерная складка». Пульс аритмичный, слабого наполнения и напряжения (нитевидный), почти не прощупывается. Выражена тахикардия, тоны сердца почти не слышны, артериальное давление практически не определяется. Нарастает одышка, дыхание аритмичное, поверхностное (до 40 – 60 дыханий в минуту), неэффективное. Больные часто дышат открытым ртом из-за удушья, в акте дыхания участвует мускулатура грудной клетки. Судороги тонического характера распространяются на все группы мышц, в том числе на диа-

фрагму, что приводит к мучительной икоте. Живот западает, болезнен во время судорог мышц живота, мягкий. Обычно наступает анурия. В гемограмме вследствие сгущения крови определяется увеличенное количество эритроцитов до  $6 - 8 \times 10^{12}$ /л крови и лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом. Относительная плотность крови повышается до  $1,038 - 1,050$ , индекс гематокрита достигает  $0,60 - 0,70$ , нарастает азотемия, резкий дефицит ионов калия, хлора, гидрокарбонатов, развивается декомпенсированный метаболический ацидоз и респираторный алкалоз. Продолжительность этой формы холеры от нескольких часов до нескольких суток. При отсутствии своевременного и полноценного лечения утрачивается сознание, наступает кома и асфиксия. Летальность при этой форме холеры достигает  $60 \%$ .

Холера может протекать без поноса и рвоты («сухая холера»), характеризуется острым началом, быстрым развитием дегидратационного шока, резким падением артериального давления, учащением дыхания, афонией, анурией, судорогами всех групп мышц, менингеальными и энцефалитическими симптомами. Смерть наступает в течение нескольких часов. Эта форма холеры встречается очень редко у ослабленных больных.

При молниеносной форме холеры наблюдается

внезапное начало и бурное развитие дегидратационного шока с резким обезвоживанием организма.

Особо тяжелое течение холера приобретает у детей первых лет жизни. Ввиду несовершенства физиологических механизмов адаптации у детей быстро возникают декомпенсированные формы обезвоживания, однако вследствие гидрофильности тканей детского организма клинические признаки эксикоза могут быть выражены нерезко. Быстро нарастает гипокалиемия, сопровождающаяся судорогами, циркуляторная и дыхательная недостаточность, анурия, часто развиваются признаки энцефалопатии и кома.

*Осложнения.* Возникающие при холере осложнения обусловлены развитием дегидратационного шока и присоединением вторичной микрофлоры. У ослабленных больных могут наблюдаться абсцессы, флегмоны различной локализации, сепсис, который в прошлом был описан как холерный тифоид.

*Прогноз.* При своевременной и адекватной терапии благоприятный, летальность близка к нулю, однако она может быть значительной при молниеносной форме и запоздалом лечении.

*Диагностика.* Первые случаи холеры в местности, где ее раньше не было, обязательно должны быть подтверждены лабораторно. Для исследования берут испражнения и рвотные массы. Материал собира-



ют в индивидуальные, отмытые от дезинфицирующих растворов судна, на дно которых помещают меньший по размерам, обеззараженный кипячением сосуд или листы пергаментной бумаги. Исследования в полном объеме проводятся по определенной схеме и направлены на выделение чистой культуры вибриона и ее идентификацию на основании изучения морфобиологических свойств.

Первым этапом исследования является первичная бактериоскопия фиксированных этанолом, смесью Никифорова и окрашенных по Граму или разведенным карболовым фуксином мазков из каловых и рвотных масс. При микроскопии холерные вибрионы выявляются в скоплениях в виде стайки рыб. Однако это исследование имеет лишь ориентировочное значение.

Основной метод специфической диагностики холеры – бактериологический, направленный на выделение культуры возбудителей из каловых и рвотных масс, а при смертельных исходах болезни – из отрезков тонкой кишки. В период реконвалесценции, а также у вибрионосителей для контроля санации производят посевы дуоденального содержимого. Материал для исследования следует брать до назначения антибиотиков и не ранее 24 – 36 ч после их отмены. Пробы каловых масс берут с помощью резино-

вых катетеров и стеклянных трубочек или алюминиевой петли, а также ватного ректального тампона.

Посевы нативного материала должны проводиться в течение 3 ч с момента его взятия на жидкие (1 % щелочная пептонная вода, 1 % таурохолаттеллуридная пептонная вода, среда Монсура и др.) и твердые (среда Дьедонне, агар Хоттингера, холерная среда Оксоида, TCBS) питательные среды. При исследовании в более поздние сроки нужно применять среды-консерванты (среда Монсура, щелочная пептонная вода, среда Кэри – Блека, щелочная консервирующая жидкость с морской солью) из расчета 10 мл среды на 1 – 3 мл испражнений. Идентификация чистой культуры производится по результатам изучения ее морфобиологических свойств.

Вид и биовар возбудителя определяют с помощью развернутой реакции агглютинации с противохолерной ОI-сывороткой и типовыми ОI-сыворотками Инаба и Огава. Положительной считается реакция до  $1/2$  титра сыворотки. Биовар вибрионов определяется по лизабельности типовыми фагами С (IV Мукерджи) и Эль-Тор II, а также по реакции гемагглютинации куриных эритроцитов, по результатам пробы с полимиксином В и др.

Положительный ответ при описанном ходе исследования можно получить через 18 – 24 ч, а отрица-

тельный – через 36 ч.

Наряду с «классическими» имеются и ускоренные методы бактериологической диагностики холеры: метод иммобилизации и микроагглютинации вибрионов под влиянием противохолерной О-сыворотки с использованием фазово-контрастного микроскопа. Диагноз можно верифицировать через несколько минут. При помощи метода макроагглютинации под влиянием специфической противохолерной О-сыворотки при подрачивании нативного материала на пептонной воде результат можно получить через 3 – 4 ч. Иммунофлюоресцентная диагностика, основанная на специфическом свечении комплекса антиген – антитело, позволяет дать ответ через 1,5 – 2 ч. Производят также реакцию адсорбции фага и др.

В последнее время получены данные о высокой чувствительности и специфичности ПЦР при исследовании испражнений больных.

Вспомогательное диагностическое значение могут иметь серологические методы (реакция нейтрализации, иммуноферментный метод и др.), направленные на выявление антитоксических и вибриоцидных антител.

*Дифференциальная диагностика.* Холеру часто приходится дифференцировать от пищевых токсикоинфекций, эшерихиозов II категории, ротавирусных

гастроэнтеритов, которые клинически напоминают холеру. В этих случаях необходимо уделять большое внимание эпиданамнезу и раннему бактериологическому исследованию выделений больного. В некоторых атипичных случаях, особенно при стертом течении болезни, необходимо проводить дифференциальную диагностику с сальмонеллезом, шигеллезом, а также с отравлениями солями тяжелых металлов, грибами, ядохимикатами.

В ряде случаев возникает необходимость дифференциальной диагностики холеры с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости (высокая непроходимость кишечника и др.).

*Лечение.* Первостепенная задача при любом поносе – возмещение потери жидкости и солей в соответствии со степенью обезвоживания. Поэтому больные всеми формами холеры подлежат обязательной госпитализации в стационары (специализированные или временные), где им проводится патогенетическая и этиотропная терапия.

Основным направлением лечебных мероприятий является немедленное восполнение дефицита воды и электролитов – регидратация и реминерализация с помощью солевых растворов, которая осуществляется в два этапа: на первом этапе проводят восполнение имеющегося дефицита воды и солей (первичная

регидратация), на втором – компенсацию продолжающихся потерь жидкости и электролитов (корректирующая регидратация).

При легких и средней тяжести формах болезни (дегидратация I – II и частично III степени при отсутствии рвоты) как у детей, так и у взрослых предпочтительным является метод оральной регидратации с использованием приготовленной глюкозо-солевой смеси (на 1 л воды 300 г изюма кипятят 10 мин на маленьком огне, остужают и процеживают, добавляют в полученный отвар  $\frac{2}{3}$  чайных ложки соли,  $\frac{1}{2}$  чайных ложки соды, 5 чайных ложек сахара, полученная смесь остужается, хранить ее можно не более суток, поить больного до исчезновения водянистого стула) или готовых смесей «Регидрон» и «Цитроглюкосолан» и др.

Вначале глюкозо-солевую смесь назначают в объеме имеющегося дефицита воды и электролитов, который восполняют дробно в течение 2 – 4 ч. При возникновении рвоты целесообразно вводить раствор через назогастральный зонд. В последующем введение глюкозо-солевой смеси осуществляют в объеме продолжающихся потерь жидкости, которые определяют по количеству испражнений каждые 2 – 4 ч. Оральную регидратацию продолжают до полного прекращения диареи, в большинстве случаев в течение 1 – 2 дней. Раннее применение метода оральной регид-

ратации предупреждает развитие тяжелых форм дегидратации, в значительной мере уменьшает потребность в инфузионной терапии и вероятность возникновения связанных с нею осложнений.

При тяжелых формах болезни (дегидратация III степени при наличии водянистой рвоты и IV степени) регидратационные мероприятия проводятся путем внутривенного введения одного из следующих полиионных растворов.

При первичной регидратации полиионные растворы вводятся внутривенно в течение первых двух часов в объеме имеющегося дефицита жидкости или 10 % массы тела в подогретом до 38 – 40 °С виде. Первые 2 – 4 л струйно (100 – 120 мл/мин), остальной объем – капельно по 30 – 60 мл/мин. Скорость введения растворов определяется динамикой основных параметров состояния больного – артериального давления, частоты и наполнения пульса, частоты дыхания, уменьшения цианоза, появления мочеотделения и др. Преждевременное замедление скорости введения солевого раствора может приводить к необратимым метаболическим изменениям в почках, миокарде и других органах.

Корректирующая регидратация проводится в соответствии с объемами испражнений и рвотных масс, измеряемыми каждые 2 ч. Как правило, на фоне ре-

гидратационных мероприятий быстро восстанавливаются показатели гемодинамики, прекращается рвота, что позволяет переходить к методам оральной регидратации. Регидратацию продолжают до прекращения диареи, появления стула калового характера и восстановления почасового диуреза, что наблюдается через 36 – 72 ч.

При проведении регидратации у детей раннего возраста солевые растворы сочетают с глюкозой (15 – 20 г на 1 л) и вводят с меньшей скоростью. В первые 2 ч восстанавливают 40 % имеющегося дефицита, остальной объем компенсируют за 4 ч. Чересчур быстрое введение растворов у детей может вызвать отек легких или отек мозга.

При проведении парентеральной регидратации важно контролировать кислотно-основное состояние, уровень электролитов, так как у части больных может возникнуть опасная гиперкалиемия. В случае развивающейся гиперкалиемии показана замена солевого раствора «Трисоль» на раствор «Дисоль».

Для определения дефицита жидкости пользуются формулой Филлипса:

$$V = 4 \cdot 1000 \cdot P \cdot (X - 1,024),$$

где  $V$  – определяемый дефицит жидкости;  $P$  – мас-

са тела больного в кг;  $X$  – относительная плотность плазмы больного; 4 – коэффициент при плотности плазмы больного до 1,040; при плотности выше 1,041 этот коэффициент равен 8.

В случаях некомпенсированной гипокалиемии необходимо дополнительно вводить препараты калия. Объем необходимого 1 % раствора калия хлорида определяют по формуле:

$$P \cdot 1,44 (5 - X) = Y,$$

где  $Y$  – искомый объем 1 % раствора KCl, мл;  $P$  – масса тела больного, кг;  $X$  – концентрация K в плазме крови больного, ммоль/л; 5 – нормальная концентрация K, ммоль/л; 1,44 – коэффициент.

Несмотря на дополнительную коррекцию потерь калия, рекомендуется, начиная с 3 – 4-го дня лечения, назначать калия хлорид или цитрат по 1 г 3 раза в день.

Одновременно с регидратационными мероприятиями больным холерой после прекращения рвоты проводят этиотропное лечение – назначают фторхинолоны: цiproфлоксацин 0,5 – 1 г однократно в течение 3 дней или норфлоксацин по 0,4 г два раза в сутки в течение 3 дней. На фоне приема антибиотиков выраженность диарейного синдрома становится меньшей, в связи с чем потребность в регидратационных рас-



творах уменьшается почти вдвое.

Кроме больных с манифестными формами холеры, антибиотикотерапия показана вибрионосителям, повторно выделяющим возбудителей или страдающим сопутствующими заболеваниями пищеварительной системы. При однократном выделении холерного вибриона от практически здорового человека лечение антибиотиками не проводят.

Больные холерой не нуждаются в специальной диете и после прекращения рвоты должны получать обычную пищу в несколько уменьшенном объеме. Находящиеся на грудном вскармливании дети должны обязательно получать грудное молоко, при этом сокращают длительность кормления и уменьшают интервалы между прикладыванием ребенка к груди.

Для коррекции биоценоза кишечника больным холерой показан энтерол (1 капсула содержит 250 мг лиофилизированных дрожжей *Saccharomyces boulardii*, а также вспомогательные вещества: желатин, стеарат магния, моногидрат лактозы и диоксид титана) в течение 5 дней, обладающий антимикробной эффективностью. Кроме того, он снижает активность аденилатциклазы и секрецию воды и солей в просвет кишечника. После отмены энтерола показан один из эубиотиков – бифидумбактерин, лактобактерин или колибактерин.

Выписка больных из стационара производится обычно на 8 – 10-й день болезни после клинического выздоровления, трех отрицательных результатов бактериологического исследования испражнений и однократного исследования желчи (порции В и С).

Бактериологическое исследование проводится не ранее чем через 24 – 36 ч после отмены антибиотиков в течение 3 дней подряд. Первую порцию каловых масс берут после дачи больному солевого слабительного (20 – 30 г сульфата магния).

*Диспансеризация.* Реконвалесценты наблюдаются в течение первого месяца с бактериологическим исследованием фекалий и желчи в первые 10 дней. Переболевшие в течение 1 года находятся под медицинским наблюдением. Обязательно исследование кала для исключения вибриононосительства. Лица, тесно общавшиеся с больным или вибриононосителем и страдающие заболеваниями желудочно-кишечного тракта, госпитализируются. Их выписывают после 5-дневного медицинского наблюдения и обследования на холерные вибрионы.

*Профилактика.* Если вопросы лечения больных холерой уже хорошо разработаны, то проблема профилактики еще нуждается в совершенствовании и дальнейшем изучении. В общегосударственном плане система мероприятий по профилактике холеры на-

правлена на предупреждение заноса этой инфекции в нашу страну из неблагополучных районов, осуществление эпидемиологического надзора и улучшение санитарно-коммунального состояния населенных мест. За всеми лицами, прибывающими из стран, неблагополучных по холере, и членами их семей устанавливается медицинское наблюдение в течение 5 дней и однократное бактериологическое обследование. При появлении каких-либо признаков кишечного заболевания эти лица подлежат провизорной госпитализации в инфекционный стационар.

Проводится комплекс санитарно-гигиенических мероприятий по охране источников водоснабжения, контроль за соблюдением санитарно-гигиенических норм на предприятиях пищевой и молочной промышленности, объектах торговли, общественного питания и т. п., бактериологический контроль за лицами, работающими в сфере общественного питания, персоналом детских и лечебных учреждений, а также за лицами, ведущими асоциальный образ жизни. При угрозе возникновения холеры осуществляется обязательная госпитализация и бактериологическое обследование всех больных острыми кишечными инфекциями. Проводится иммунизация против холеры всего населения данной местности. В случаях выделения возбудителя холеры из объектов внешней среды предусматрива-

ется временное запрещение использования воды из открытых водоемов, увеличение кратности (1 раз в 10 дней) бактериологических исследований воды открытых водоемов, питьевых и технических водопроводов, сточных вод и содержимого выгребных ям, трехкратное бактериологическое обследование на холеру всех больных острыми кишечными заболеваниями, временное гиперхлорирование воды питьевых и технических водопроводов.

Комплекс противоэпидемических мероприятий проводится в очагах холеры. Основными мероприятиями являются следующие: 1) обязательная госпитализация, обследование и лечение выявленных больных холерой и вибрионосителей; 2) активное выявление заболевших путем подворных обходов, провизорная госпитализация и обследование на холеру всех больных острыми желудочно-кишечными заболеваниями; 3) выявление контактных лиц, изоляция их или только медицинское наблюдение в течение 5 дней, бактериологическое обследование на холеру; 4) эпидемиологическое обследование в очаге; 5) текущая и заключительная дезинфекция; 6) санитарно-гигиенические мероприятия и санитарнопросветительная работа; 7) эпидемиологический анализ вспышки.

С целью специфической профилактики исследуется эффект применения пероральных вакцин в регио-

нах, эндемичных по холере.

## ВОПРОСЫ К ГЛАВЕ

### **Дизентерия**

1. Дайте определение дизентерии; почему термин «шигеллез» наиболее предпочтителен?
2. Дайте основные, значимые для клиники, прогноза и последствий характеристики шигелл, охарактеризуйте их устойчивость в различных объектах внешней среды.
3. Назовите фундаментальные звенья патогенеза острого шигеллеза и опишите патоморфологические изменения в различных отделах кишечника.
4. Какой патогенетический тип диареи преобладает при шигеллезе, классически протекающем и вызванном *S. flexneri* и *S. sonnei*, а также так называемыми малыми формами возбудителей?
5. Изложите классификационную схему шигеллеза.
6. Выделите ведущие синдромы и симптомы при остром шигеллезе, назовите их патофизиологические механизмы.
7. Сформулируйте полный клинический диагноз при шигеллезе, приведите пример.
8. Перечислите возможные осложнения при шигеллезе.

9. С какими инфекционными и неинфекционными болезнями следует проводить дифференциальную диагностику при шигеллезе?

10. Какие лабораторные и инструментальные методы диагностики следует назначать для верификации шигеллеза?

11. Назовите показания для госпитализации при шигеллезе.

12. Перечислите препараты для терапии шигеллеза и обоснуйте назначенную терапию.

13. Опишите эпидемиологические звенья (источник инфекции, механизм и пути передачи, восприимчивые контингенты) при шигеллезе. Назовите предпочтительные факторы передачи шигеллеза, вызванного *S. flexneri* и *S. sonnei*.

14. Изложите направления, способы и методы профилактики при шигеллезе.

### **Сальмонеллез**

1. Дайте определение сальмонеллезов.

2. Каковы основные, существенные для клини-ки, прогноза и исходов заболевания характеристики сальмонелл и их устойчивость в различных объектах внешней среды?

3. Назовите фундаментальные звенья патогенеза сальмонеллезов и опишите возможные патоморфологические изменения стенки различных отделов ки-

шечника и других органов при этом заболевании.

4. Каковы принципы классификаций сальмонеллезозов?

5. Выделите ведущие синдромы и симптомы при различных формах сальмонеллезозов.

6. Как сформулировать полный клинический диагноз при различных сальмонеллезах, приведите примеры.

7. С какими инфекционными и неинфекционными болезнями следует проводить дифференциальную диагностику при сальмонеллезе?

8. Какие лабораторные и инструментальные методы верификации диагноза следует назначать при сальмонеллезе?

9. Назовите показания для госпитализации при сальмонеллезе.

10. Перечислите препараты для лечения больных сальмонеллезами и обоснуйте назначенную терапию.

11. Опишите эпидемиологические звенья (источник инфекции, механизм и пути передачи, восприимчивые контингенты) при сальмонеллезе.

12. Назовите принципы, способы и методы общественной и личной профилактики при сальмонеллезах.

### ***Кишечная коли-инфекция***

1. Дайте определение кишечной коли-инфекции.

Какие виды эшерихий наиболее часто вызывают болезни у человека?

2. Дайте основные, влияющие на клинические проявления, течение и исходы заболевания характеристики эшерихий и охарактеризуйте их устойчивость в различных объектах внешней среды.

3. Назовите основные звенья патогенеза эшерихиозов в зависимости от вида возбудителя.

4. Изложите принципы, на которых основаны классификации эшерихиозов.

5. Выделите ведущие синдромы и симптомы при эшерихиозах, вызванных различными видами возбудителей.

6. Как сформулировать полный клинический диагноз при эшерихиозах? Приведите примеры.

7. Перечислите возможные осложнения при эшерихиозах.

8. Что такое гемолитический уремический синдром и каковы критерии его диагноза при некоторых видах эшерихиозов?

9. С какими инфекционными и неинфекционными болезнями следует проводить дифференциальную диагностику при эшерихиозах?

10. Какие лабораторные и инструментальные методы верификации диагноза следует использовать при эшерихиозах?



11. Назовите показания для госпитализации при эшерихиозах.

12. Перечислите препараты для терапии эшерихиозов и обоснуйте назначенную терапию с учетом тяжести и осложнений заболевания.

13. Определите эпидемиологические звенья (источник инфекции, механизм и пути передачи, восприимчивые контингенты) при эшерихиозах.

14. Какие общественные и личные профилактические мероприятия необходимы при эшерихиозах?

### ***Пищевые токсикоинфекции***

1. Дайте определение пищевой токсикоинфекции (ПТИ). Какова классификационная схема этой группы инфекций?

2. Какие наиболее частые возбудители ПТИ вам известны?

3. Назовите продукты, являющиеся наиболее часто факторами передачи пищевых токсикоинфекций. Оцените роль эпидемиологического анамнеза в диагностике различных этиологических форм ПТИ.

4. Назовите основные токсины и их воздействие на макроорганизм при ПТИ.

5. В чем отличие клинических симптомов при пищевых токсикоинфекциях и кишечных инфекциях?

6. Перечислите основные симптомы при стафилококковой пищевой интоксикации.

7. Приведите главные диагностические критерии ПТИ.
8. В чем состоят трудности диагностики пищевых токсикоинфекций и формулировки окончательного диагноза?
9. Перечислите возможные осложнения у больных при ПТИ.
10. С какими инфекционными и неинфекционными болезнями следует проводить дифференциальную диагностику при ПТИ?
11. Какие лабораторные и инструментальные методы верификации диагноза следует назначать при подозрении на ПТИ?
12. Какие лечебные мероприятия назначают для лечения больных ПТИ? При какой ПТИ показано применение антибиотикотерапии?
13. Определите эпидемиологические звенья (источник инфекции, механизм и пути передачи, восприимчивые контингенты) при ПТИ.
14. Какие социальные профилактические мероприятия проводят при дизентерии? В чем состоит личная профилактика ПТИ?

### **Ботулизм**

1. Дайте определение ботулизма.
2. В чем уникальность действия ботулотоксина? Расскажите об устойчивости во внешней среде веге-

тативных форм, спор и токсина *C. botulimum*. Укажите причину, по которой ботулотоксин может быть использован в качестве биологического оружия.

3. Назовите основные звенья патогенеза ботулизма.

4. Какова классификация ботулизма?

5. Выделите ведущие синдромы и симптомы у больных ботулизмом.

6. Как сформулировать полный клинический диагноз при ботулизме, приведите пример.

7. Перечислите возможные осложнения и причины летальных исходов при ботулизме.

8. С какими инфекционными и неинфекционными болезнями следует проводить дифференциальную диагностику при ботулизме?

9. В чем отличие раневого ботулизма от кишечного?

10. Какие лабораторные методы верификации диагноза следует назначать при ботулизме до начала лечения?

11. Обозначьте причины для обязательной и немедленной госпитализации при подозрении на ботулизм.

12. Дайте характеристику противоботулинической сыворотки и выпишите на нее рецепт. Какие дополнительные препараты следует назначить больному ботулизмом?

13. Опишите эпидемиологические звенья (источни-

ки инфекции, механизм и пути передачи, восприимчивый контингент) при ботулизме.

14. Какие профилактические мероприятия проводят при ботулизме? Какие условия приготовления пищевых продуктов следует соблюдать, чтобы избежать попадания в них спор или токсина *C. botulinum*?

15. Оцените роль эпидемиологического анамнеза при обследовании больного с подозрением на ботулизм, активного расспроса пациента об употреблении некоторых продуктов, особенно приготовленных в домашних условиях (но и не только), и состоянии здоровья лиц, употреблявших те же продукты.

### **Холера**

1. Дайте определение холеры, оцените возможность этого заболевания к пандемическому распространению и назовите эндемичные регионы этой болезни с учетом того, что в настоящее время в мире господствует 8-я пандемия холеры.

2. Дайте основные характеристики вибрионов холеры и укажите причины возникновения эндемических очагов.

3. Оцените значение эпидемиологического анамнеза в подозрении на холеру и в ее диагностике.

4. Опишите механизм действия холеротоксина и назовите основные звенья патогенеза при холере, определяющие клиническое течение, осложнения и

исходы этого заболевания.

5. Назовите принципы классификации холеры.

6. Выделите ведущие синдромы и симптомы при холере.

7. Назовите степени и клинико-биохимические признаки дегидратации. Перечислите основные особенности эксикоза у детей.

8. Как сформулировать полный клинический диагноз при холере? Приведите пример.

9. Перечислите возможные осложнения и причины летального исхода при холере.

10. С какими инфекционными и неинфекционными болезнями следует проводить дифференциальную диагностику при холере?

11. Какие лабораторные и биохимические методы верификации следует назначать для выявления и/или исключения холеры?

12. Объясните, почему даже подозрение на холеру является показанием для обязательной и немедленной госпитализации больных холерой.

13. Перечислите препараты для терапии холеры и обоснуйте назначенную терапию.

14. Что такое оральная регидратация и каковы режим и критерии восполнения потерянной жидкости при холере?

15. Определите эпидемиологические звенья (ис-

точник инфекции, механизм и пути передачи, восприимчивые контингенты) при холере. Перечислите группы риска при холере.

16. Какие профилактические мероприятия общественного и личного характера проводят при холере?

17. Существуют ли в настоящее время методы специфической профилактики холеры?

18. Опишите этапы организационной и информационной тактики врача, выявившего больного холерой, включая оповещение Всемирной организации здравоохранения, и укажите причины их безукоризненной и скорейшей реализации.

## Глава 5. БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ЗООНОЗЫ

### 5.1. Чума

Чума (*pestis*) – острое природно-очаговое инфекционное заболевание, вызываемое *Y. pestis*, характеризующееся тяжелой интоксикацией, лихорадкой, поражением лимфатических узлов и легких. Является особо опасной инфекцией.

*Исторические сведения.* Чума относится к древнейшим и самым тяжелым заболеваниям человека. В связи с крайне высокой контагиозностью и леталь-

ностью чума в прошлые века наносила опустошения целым континентам. Туземцы Африки из поколения в поколение передавали обычай: если в хижине появились дохлые крысы, все племя покидало местность, накладывало табу на проживание в этом месте и никогда больше не возвращалось, из опыта предков зная, что почти все племя погибнет.

Первое описание чумы относится к III в. до н. э., когда Руфа Эфесский описал эпидемию бубонной формы чумы на территории сегодняшних Ливии, Сирии и Египта с крайне высокой летальностью. За два последних тысячелетия мир перенес несколько опустошительных эпидемий. До нас дошло описание пандемии VI в. на территории Римской империи в период царствования Юстиниана – «юстиниановой пандемии». Тогда чума унесла половину населения империи, а за 50 лет пандемии погибло около 100 млн человек. Следующая опустошительная пандемия чумы была в XIV в., унеся четверть населения Европы. Именно тогда она получила название «черной смерти», и от нее погибло около 50 млн человек (в последние годы некоторые ученые на основании данных ретроспективных исследований высказывают мнение, что «черная смерть» была обусловлена не возбудителем чумы, а неизвестным пока вирусом, причем сохраняется угроза повторной пандемии, им обуслов-

ленной).

Третья пандемия началась в 1894 г. в Гонконге и распространялась в основном в морских портах: за 10 лет была зарегистрирована в 87 портовых городах преимущественно азиатского континента. В период этой пандемии, в 1894 г., француз А. Йерсэ́н открыл возбудителя чумы. Он также доказал, что распространяется чума крысами, а Шю Китазато обнаружил возбудителя у блох. Механизм этой передачи изучили уже в 1914 г. В 1912 г. Д. К. Заболотный установил природную очаговость чумы. В 1926 г. В. А. Хавкиным была разработана эффективная вакцина.

Во время второй пандемии накопленный опыт борьбы с чумой позволил в 1348 г. в Венеции ввести карантин (карантин – от итал. *quaranta giorni* – сорок дней) в целях предупреждения ввоза инфекции.

В наше время чума как особо опасная инфекция не потеряла своего значения. Достаточно сказать, что в 1947 г. было зарегистрировано 83 тыс. заболеваний в мире и половина заболевших погибла, в период 1980 – 1988 г. заболело свыше 8,5 тыс. человек и 981 больной погиб.

В эру антибиотиков врачи, казалось бы, научились лечить чуму, но «достижения» микробиологической науки могут отбросить эффективность терапии к доантибиотиковому периоду. Английский бактериолог



Бэкон, звезда первой величины среди чумологов, методом генной инженерии получил антибиотикоустойчивый штамм чумного микроба (от которого и погиб сам), в 5 тыс. раз более устойчивый к стрептомицину, чем природный.

Актуальность чумы определяется и тем фактом, что в пятидесяти странах Азии, Африки и Америки существуют природные очаги чумы. На территории России «функционирует» 11 природных очагов, различающихся по видам основных носителей возбудителя: сусликового типа – Прикаспийский северо-западный степной, Дагестанский равнинно-предгорный, Волго-Уральский степной, Центрально-Кавказский высокогорный, Забайкальский степной, Тувинский горно-степной, Терско-Сунженский степной; песчаночьего типа – Прикаспийский, Волго-Уральский; полевочьего типа – Дагестанский высокогорный; и пищухового типа – Горно-Алтайский высокогорный (таким образом среди 4 типов очагов выделяют 7 – сусликового, 2 – песчаночьего, 1 – полевочьего и 1 пищухового видов). Общая площадь природных очагов чумы составляет в России свыше 31 млн га. Самые обширные очаговые территории расположены в Европейской России, 10 % приходится на природные очаги Сибири (Тувинский, Забайкальский и Горно-Алтайский). В природных очагах сусликового типа (Цен-

трально-Кавказском, Прикаспийском степном, Тувинском) эпизоотии чумы среди грызунов протекают ежегодно с выделением у них культур чумного микроба. Так, в 1979 г. было выделено 1337 культур, в 1994 г. – 179.

В последние 65 лет на первом месте по заболеваемости чумой стоит Индия с прилегающими к ней Пакистаном и Бирмой. Социальные потрясения, депрессия в экономике существенно влияют на распространение инфекционных заболеваний, в том числе и чумы. Так, к примеру, во Вьетнаме до войны регистрировались единичные случаи заболеваний чумой, а после, в 1966 г. – 6 тыс. заболевших.

*Этиология.* Возбудитель *Yersinia pestis* – мелкая неподвижная палочка, факультативный анаэроб, не образует спор, относится к грамотрицательным бактериям. Она обладает выраженным полиморфизмом (нитевидные, шарообразные, колбовидные формы), *Y. pestis* характеризуется высокой устойчивостью во внешней среде: в почве выживает до 7 мес., на одежде – 5—6 мес., на зерне – до 40 дней, в молоке – 80—90 дней. В трупах грызунов, верблюдов и людей при 35 °С сохраняется до 60 дней. Чумная палочка хорошо переносит низкие температуры, замораживание, она чувствительна к высушиванию, нагреванию, при температуре 60 °С погибает через 30 мин, при 100 °С

– через несколько секунд. Микроб быстро разрушается под действием дезинфицирующих средств. *Y. pestis* чувствительна к антибиотикам стрептомицинового и тетрациклинового ряда. *Y. pestis* содержит термостабильный соматический, термолабильный капсульный и около 30 других антигенов. Факторы патогенности – экзо- и эндотоксины. Иерсинии продуцируют ферменты агрессии – гиалуронидазу, коагулазу, гемолизин, фибринолизин и др.

Дезинфектанты в рабочих концентрациях (сулема 1: 1000, 3—5 % раствор лизола, 3 % карболовая кислота, 10 % раствор известкового молока) и антибиотики (стрептомицин, левомицетин, тетрациклины) оказывают губительное действие на *Y. pestis*.

*Эпидемиология.* Хозяева *Y. pestis* – грызуны, в первую очередь сурки, суслики, песчанки, тарбаганы (всего около 200 видов мелких грызунов). Чума относится к заболеваниям с выраженной природной очаговостью. Различают природные, первичные («дикая чума») и синантропные (антропургические) очаги чумы («городская», «портовая», «корабельная», «крысиная»).

Сложилась природные очаги болезней в древние времена. Циркуляция возбудителей в природных очагах трансмиссивных болезней происходит между дикими животными и кровососущими членистоногими

(блохами, клещами). Человек, попадая в природный очаг, может подвергнуться заболеванию через укусы кровососущих членистоногих – переносчиков возбудителя, при непосредственном контакте с кровью инфицированных промысловых животных.

У грызунов, впадающих в спячку в холодное время года, чума протекает в хронической форме; они остаются источником латентной инфекции в межэпидемический период.

Синантропные очаги чумы являются вторичными. В них источниками и хранителями возбудителя служат домовые виды крыс и мышей. Из крыс основное эпидемическое значение принадлежит трем подвидам: серой крысе, или пасюку, черной крысе и александрийской, или египетской, крысе. У крыс и мышей чумная инфекция нередко протекает в хронической форме или в виде бессимптомного носительства возбудителя.

В очагах чумы специфическими переносчиками возбудителя служат блохи. Спонтанное инфицирование *Y. pestis* обнаружено более чем у 120 видов и подвидов блох. Наиболее активными переносчиками возбудителей чумы являются крысиная блоха, блоха человеческих жилищ и сурчиная блоха.

Заражение блох чумными бактериями происходит перед гибелью животного в период выраженной бак-

териении. Покидая труп грызуна, «бесхозяйинная» блоха, не находя нового хозяина среди однородного биологического вида, переходит на человека и заражает его при укусе. Инфицированная блоха становится заразной только после размножения чумных бактерий в ее преджелудке, где они образуют студенистую массу, полностью заполняющую просвет преджелудка («чумной блок»). Такие блохи пытаются сосать кровь, но «чумной блок» препятствует продвижению крови в желудок, вследствие чего кровь и смытые ею бактерии силой обратного толчка возвращаются («отрыгиваются») в ранку на месте укуса блохи.

Человек заражается чумным микробом несколькими механизмами: трансмиссивным – через укусы инфицированных блох, контактным – при снятии шкурок инфицированных промысловых грызунов и разделке мяса зараженных верблюдов; алиментарным – при употреблении в пищу продуктов, обсемененных бактериями; аэрогенным – от больных легочной формой чумы. Восприимчивость людей к чуме высокая. Индекс заболеваемости приближается к единице.

В развитии эпидемии чумы можно выделить три этапа. Первый этап характеризуется передачей возбудителя по схеме: грызун – блоха – грызун. На втором этапе в эпидемическую цепь оказывается включенным человек. У людей сначала возникают случаи

бубонной чумы, в некоторых случаях осложненные развитием легочных поражений (вторичная легочная чума). Третий этап характеризуется аэрогенным механизмом заражения от человека к человеку, инфекция получает распространение как антропоноз.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* Характер развития патологического процесса и клинические проявления болезни в значительной степени зависят от входных ворот (кожа, слизистые оболочки глаз или ротоглотки, дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт), хотя отличительная особенность болезни – высокий потенциал к генерализации процесса.

В случаях, когда заражение человека происходит вследствие укуса зараженных чумными бактериями блохами, на месте укуса может развиваться кожная форма болезни в виде пустулы с геморрагическим содержимым или язвы. Обычно же возбудитель распространяется по лимфатическим сосудам без проявления лимфангита в регионарные лимфатические узлы, где захватывается мононуклеарными клетками, в них он не уничтожается, а в течение 2 – 6 дней, интенсивно размножаясь внутриклеточно, обуславливает резкое увеличение, слияние лимфатических узлов с образованием конгломерата (бубонная форма). При прогрессировании процесса развивает-

ся характерный геморрагический некроз лимфатических узлов, огромное количество микробов поступает в кровоток и локализуется во внутренних органах. Распад микробов ведет к освобождению эндотоксинов, обуславливающих интоксикацию. Стойкая генерализация инфекции может приводить к развитию септической формы, сопровождающейся поражением практически всех внутренних органов и формированием вторичных бубонов. Локализация микробов в ткани легких ведет к развитию вторично-легочной формы болезни. У этих больных процесс характеризуется быстро прогрессирующей распространенной пневмонией с геморрагическим некрозом, часто сопровождающейся образованием плеврального выпота и развитием специфического трахеобронхиального лимфаденита.

Для септической чумы характерно быстрое развитие множества вторичных микробных очагов, процесс сопровождается массивной бактериемией и токсемией и полным подавлением иммунной системы с развитием сепсиса с рано появляющимися дистрофическими изменениями клеток внутренних органов. Эндотоксинемия быстро приводит к возникновению пареза капилляров, нарушениям в них микроциркуляции, диссеминированному внутрисосудистому свертыванию крови, развитию инфекционно-токсическо-

го шока, инфекционно-токсической энцефалопатии, острой почечной недостаточности и к другим нарушениям, являющимся основной причиной смерти этих больных.

В случаях воздушно-капельного пути инфицирования развивается первично-легочная форма заболевания, характеризующаяся очень быстрым течением, развитием серозно-геморрагического воспаления в легких с выраженным некротическим компонентом. Диагностируется лobarная или сливная пневмония – альвеолы заполнены жидким экссудатом, состоящим из эритроцитов, лейкоцитов и огромного количества чумных палочек. Смерть обычно связана с инфекционно-токсическим шоком и острой дыхательной недостаточностью.

Таким образом, в основе патогенеза чумы лежат два неразрывно связанных между собой процесса – токсический и септический. Как и любое инфекционное заболевание, чума протекает циклически.

Бурное и интенсивное накопление эндотоксина и, соответственно, продуктов дегрануляции нейтрофилов приводит к развитию инфекционно-токсического шока и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром).

Понятие шока в настоящее время связывают с понятиями постагрессионной колеблющейся реак-



ции или системной постагрессионной реакции, которые характеризуют системные неспецифические защитные реакции, служащие для восстановления нарушенного гомеостатического равновесия, дополняя друг друга. Эти реакции объединяют одним термином – «системная постагрессионная колебательная реакция». Шок с этой точки зрения является дисгармоничной системной постагрессионной колебательной реакцией, колебания которой превышают филогенетически допустимые гомеостатические пределы.

*Клиническая картина.* Инкубационный период чумы составляет 2—6 дней. В большинстве случаев начинается заболевание остро, с сильного озноба и быстрого повышения температуры тела до 39—40 °С. Уже в первый день болезни характерны озноб, ощущение жара, миалгии, мучительная головная боль, головокружение. Характерен также внешний вид больного: лицо и конъюнктивы гиперемированы, губы сухие, язык отечный, сухой, дрожащий, обложен густым белым налетом (как бы натерт мелом), увеличен. Речь больного смазанная, неразборчивая, больной заторможен или, наоборот, возбужден, бредит, у него появляются галлюцинации, стремление убежать, нарушается координация движений, появляется чувство страха, ужаса.

Из-за поражения сердечно-сосудистой системы

границы сердца расширены, тоны сердца глухие, прогрессивно нарастает тахикардия (до 120—160 уд./мин), появляются цианоз, аритмия пульса, значительно снижается артериальное давление.

При тяжелом течении чумы отмечаются кровавая или цвета кофейной гущи рвота, жидкий стул со слизью и кровью. В моче находят примесь крови и белок, развивается олигурия. Печень и селезенка увеличены.

В крови отмечается нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, СОЭ повышена. Количество эритроцитов и гемоглобина изменяется незначительно.

Помимо общих проявлений чумы, развиваются поражения, присущие различным формам болезни. В соответствии с классификацией Г. П. Руднева (1970) различают следующие клинические формы чумы:

- преимущественно локальные формы: кожная, бубонная, кожно-бубонная;
- внутреннедиссеминированные, или генерализованные, формы: первично-септическая, вторично-септическая;
- внешнедиссеминированные (центральные, чаще с обильной внешней диссеминацией): первично-легочная, вторично-легочная, кишечная. Кишечная форма как самостоятельная большинством авторов не

признается.

Кроме среднетяжелых и тяжелых форм наблюдаются также стертые, легкие, субклинические формы чумы.

*Кожная форма.* В месте внедрения возбудителя возникают изменения в виде некротических язв, фурункула, карбункула. Для некротических язв характерна быстрая, последовательная смена стадий экзантемы: пятно, везикула, пустула, язва. Чумные кожные язвы характеризуются длительным течением и медленным заживлением с образованием рубца. Вторичные кожные изменения в виде геморрагических высыпаний, буллезных образований, вторичных гематогенных пустул и карбункулов могут наблюдаться при любой клинической форме чумы.

*Бубонная форма.* Важнейшим признаком бубонной формы чумы является бубон – резко болезненное увеличение лимфатических узлов. Бубон, как правило, бывает один, реже происходит развитие двух и более бубонов. Наиболее частые локализации чумных бубонов – паховая, подмышечная, шейная области. Ранний признак формирующегося бубона – резкая болезненность, вынуждающая больного принимать неестественные позы. Маленькие бубоны обычно более болезненны, чем большие. В первые дни на месте развивающегося бубона можно прощупать

отдельные лимфатические узлы, в дальнейшем они спаиваются с окружающей клетчаткой. Кожа над бубоном напряжена, приобретает красный цвет, кожный рисунок сглаживается. Лимфангитов не наблюдается. По окончании стадии формирования бубона наступает фаза его разрешения, протекающая в одной из трех форм: рассасывание, вскрытие и склерозирование.

При своевременно начатом антибактериальном лечении чаще наступает полное рассасывание бубона в течение 15—20 дней или его склерозирование.

По тяжести клинического течения первое место занимают шейные бубоны, затем подмышечные и паховые. Наибольшую опасность представляют подмышечные в связи с угрозой развития вторичной легочной чумы.

При отсутствии адекватного лечения летальность при бубонной форме колеблется от 40 до 90 %. При рано начатом антибактериальном и патогенетическом лечении смертельный исход наступает редко.

*Первично-септическая форма* развивается бурно после короткой инкубации, составляющей от нескольких часов до 1—2 сут. Больной ощущает озноб, у него резко повышается температура, появляется сильная головная боль, возбуждение, бред. Возможны признаки менингоэнцефалита. Развивается картина ин-

фекционно-токсического шока, быстро наступает кома. Продолжительность заболевания – от нескольких часов до трех суток. Случаи выздоровления крайне редки. Больные погибают при явлениях тяжелой интоксикации и выраженного геморрагического синдрома, нарастающей сердечно-сосудистой недостаточности.

*Вторично-септическая форма* является осложнением других клинических форм инфекции, характеризуется исключительно тяжелым течением, наличием вторичных очагов, бубонов, выраженных проявлений геморрагического синдрома. Прижизненная диагностика этой формы затруднена.

*Первично-легочная форма* – наиболее тяжелая и эпидемиологически наиболее опасная форма. Различают три основных периода болезни: начальный, период разгара и сопорозный (терминальный) период. Начальный период характеризуется внезапным повышением температуры, сопровождающимся резким ознобом, рвотой, сильной головной болью. В конце первых суток болезни появляются режущие боли в груди, тахикардия, одышка, бред. Кашель сопровождается выделением мокроты, количество которой значительно варьирует (от нескольких «плевков» при «сухой» чумной пневмонии до огромной массы при «обильной влажной» форме). Вначале мокрота про-

зрачная, стекловидная, вязкая, затем она становится пенистой, кровянистой и, наконец, кровавой. Жидкая консистенция мокроты – типичный признак легочной чумы. С мокротой выделяется огромное количество чумных бактерий. Физикальные данные весьма скудные и не соответствуют общему тяжелому состоянию больных. Период разгара болезни продолжается от нескольких часов до 2—3 сут. Температура тела остается высокой. Обращает на себя внимание гиперемия лица, красные, «налитые кровью» глаза, резкая одышка и тахипноэ (до 50—60 дыханий в 1 мин). Тоны сердца глухие, пульс частый, аритмичный, артериальное давление снижено. По мере нарастания интоксикации угнетенное состояние больных сменяется общим возбуждением, появляется бред.

Терминальный период болезни характеризуется исключительно тяжелым течением. У больных развивается сопорозное состояние. Нарастает одышка, дыхание становится поверхностным. Артериальное давление почти не определяется. Пульс учащенный, нитевидный. На коже появляются петехии, обширные кровоизлияния. Лицо приобретает синюшность, а затем землисто-серый цвет, нос заострен, глаза запавающие. Больной испытывает страх смерти. Позже развивается протрация, кома. Смерть наступает на 3—5-е сутки болезни при нарастающей циркуляторной недо-

статочности и нередко отеке легких.

*Вторично-легочная форма* развивается как осложнение бубонной чумы, клинически сходна с первично-легочной.

*Чума у вакцинированных больных* характеризуется удлинением инкубационного периода до 10 дней и замедлением развития инфекционного процесса.

В течение первых и вторых суток заболевания лихорадка субфебрильная, общая интоксикация выражена нерезко, состояние больных удовлетворительное. Бубон небольших размеров, без выраженных проявлений периаденита, однако симптом резкой болезненности бубона всегда сохраняется. Если такие больные в течение 3 – 4 дней не получают лечение антибиотиками, то дальнейшее развитие заболевания ничем не будет отличаться от клинических симптомов у невакцинированных больных.

*Характеристика шока у больных чумой.* Традиционно чума не входит в список шокогенных инфекций, однако при анализе течения чумного инфекционного процесса у более чем 400 заболевших (Дмитровский А. М., Белозеров Е. С., 1995), оказалось, что шок развивался в среднем почти у половины больных, в том числе у каждого четвертого со среднетяжелым и у всех с тяжелым течением. В СНГ принята стадийная классификация шока В. И. Покровского [и

др.] (1976), выделяющая 3 степени шока: I (компенсированный), II (субкомпенсированный) и III (декомпенсированный). Учитывая присущее чуме закономерное поражение системы клеточного иммунитета, в частности полиморфноядерных лейкоцитов, вследствие чего заболевание может чрезвычайно быстро осложняться инфекционно-токсическим шоком, в клиническом течении чумы можно, по-видимому, выделять дополнительно стадию предшока или угрозы развития шока.

Эта стадия длится столько, сколько действует обуславливающая шок причина, т. е. с начала заболевания чумой. В этом смысле каждой больной чумой нуждается в профилактике или лечении шока.

Шок I степени (компенсированный или гипердинамический) имеет место более чем у 10 % больных.

Шок I степени при чуме начинается чаще на 2-й день болезни. Явления компенсированного шока сохраняются в среднем в течение 2 дней. В случае прогрессирования процесса переход шока во II степень происходит на 3—4-й день болезни. Начало шока совпадает с началом лечения (на 2 – 3-й день болезни), из чего следует, что шок в этих случаях является реакцией на лечение антибиотиками.

Шок I степени проявляется возбуждением, рвотой, тахикардией, часто повышением артериального дав-



ления, реже – относительной брадикардией, бледностью, заторможенностью.

Уже в 1-й день компенсированного шока выявляется умеренный лейкоцитоз (в среднем  $13\% \cdot 10^9/\text{л}$ ) с преобладанием нейтрофилов, причем в благоприятных случаях лейкоцитоз в дальнейшем не нарастает, сохраняясь на таком же уровне и на 2-й день шока, снижаясь к 3-му дню до нормальных показателей.

Развитие шока сопровождается типичными общими (лихорадка, интоксикация) и местными (бубон) проявлениями чумы. Бубоны при шоке I степени появляются на 1—2-й день болезни и достигают в среднем 2 см в диаметре.

Госпитализация больных с шоком I степени, по нашим наблюдениям (Дмитровский А. М., Белозеров Е. С., 1995), осуществляется на 2—3-й день болезни, а больных с прогрессированием шока – на 3-й день.

Отличие шока I степени при чуме от соответствующей степени шока при других инфекциях заключается в отсутствие у больных акроцианоза и одышки.

Шок II степени (субкомпенсированный, или гиподинамический) развивается в  $2/3$  случаев при тяжелом течении чумы. Причем лишь в единичных случаях имеет место эпизод компенсированного шока и только при среднетяжелом течении, а у большинства

больных сразу диагностируется шок II степени.

Начинается шок II степени в среднем на 1—2-й день болезни при среднетяжелом, на 2—3-й день при тяжелом течении и у погибших. Таким образом, чем тяжелее протекает чума, тем позднее развивается шок. Явления субкомпенсированного шока регистрируются соответственно волнам инфекционного процесса на 2—3-й и 6—7-й дни болезни. Развитие шока совпадает по времени с формированием бубона у выживших (соответственно на 1—2-й день болезни) и, по видимому, зависит от поздно начатого лечения у погибших, в среднем на 3—5-й день.

Шок проявляется тахикардией, заторможенностью, гипотонией, реже рвотой. С нарастанием тяжести течения чумы появляются такие симптомы, как бред, снижение температуры тела, понос, глухость тонов сердца, олигурия. У некоторых больных развиваются одышка, судороги, акроцианоз, отек легких, боли в животе.

В первый день шока II степени нейтрофильный лейкоцитоз колеблется в пределах  $10 - 15 \% 10^9/\text{л}$ , увеличиваясь ко 2-му дню до  $20 \% 10^9/\text{л}$  в основном за счет нейтрофилов (до 90 %) и снижаясь на 3—4-й день шока до  $13—15 \% 10^9/\text{л}$ .

При шоке II степени бубоны появляются позднее:

на 1—2-й день болезни при среднем и на 2—3-й день при тяжелом течении, достигая размеров 2—3 см в диаметре. Локализуются бубоны в паховой области, лимфаденит в подмышечной и шейной областях; с тяжестью нарастает частота шейного лимфаденита и снижается подмышечного, т. е. чем тяжелее протекает чума, тем позднее появляются бубоны и лимфаденит, достигая большего размера и чаще локализуясь в шейной области.

Шок III степени (декомпенсированный, адинамический) наблюдается при тяжелом течении чумы, он развивается почти у половины выживших и у большинства погибших от чумы. Начинается декомпенсированный шок в среднем на 2-й день болезни, протекает чаще со 2-го по 4-й день, хотя может иметь место с 1-го по 5-й день болезни. У  $2/3$  больных пр<sub>1</sub>слеживается цикличность развития шока с наличием эпизодов I и II степени, а у  $1/3$  шок развивается сразу как декомпенсированный.

Начало шока III степени совпадает по времени с появлением бубона (в среднем – 2-й день болезни) в случае несвоевременного начала лечения и госпитализации.

Декомпенсированный шок у выживших проявляется резкой заторможенностью, вплоть до комы, тахикардией, гипотонией, рвотой, снижением температу-

ры тела. У части больных развивается цианоз, отек легких, судороги, вздутие живота, понос, боли в животе, олигурия (вплоть до анурии), глухость тонов сердца, увеличение печени, одышка, бред, явления менингизма как следствие отека мозга.

Уже с первого дня декомпенсированного шока отмечается выраженный нейтрофильный лейкоцитоз (в среднем –  $23 \% 10^9/\text{л}$ ), еще более усиливающийся на 2-й ( $32,0 \% 10^9/\text{л}$ ) и 3-й дни шока ( $47 \% 10^9/\text{л}$ ), начинающий снижаться к 4-му дню до  $23 \% 10^9/\text{л}$  и продолжающий снижение на 5 – 6-й день шока.

В то же время у некоторых больных с клиникой шока III степени имеет место умеренный лейкоцитоз в пределах  $12 \% 10^9/\text{л}$ , а у отдельных больных ни лейкоцитоза, ни нейтрофилии не выявляется.

Бубоны у выживших больных с компенсированным шоком появляются на 1—2-й день болезни и достигают 2—3 см в диаметре.

Шок IV степени развивается на 2-й день болезни (чаще со 2-го по 3-й день) и протекает со 2-го по 5-й день болезни. Начало развития шока опережает появление бубона.

Необратимый шок проявляется выраженной заторможенностью и комой, а также резкой тахикардией и гипотонией, ослабленными тонами сердца, выражен-

ным цианозом, одышкой и анурией. У половины таких больных имеет место рвота, реже понос, судороги, геморрагический синдром, отек легких. Уже с 1-го дня шока IV степени выражен нейтрофильный лейкоцитоз – в среднем в пределах 23 – 27 %  $10^9$ /л. Бубоны появляются при шоке IV степени на 1—2-й день болезни, достигают размера 3—4 см в диаметре.

У части погибших больных развивается острая почечная недостаточность и уремия. Смерть наступает на 11—12-й день с начала шока или на 13-й день болезни.

В прогностическом плане определенную ценность имеет индекс запаздывания госпитализации в специализированное лечебное учреждение к началу развития шока. Так при индексе запаздывания менее суток шок в дальнейшем протекает в компенсированной или субкомпенсированной степени; при увеличении его до суток и более течение шока отягощается, нарастает декомпенсация; при приближении индекса запаздывания к двум суткам прогноз ухудшается, а при увеличении свыше двух суток становится неблагоприятным.

Таким образом, необратимость шока, вернее, его прогноз зависит от времени начала оказания специализированной инфекционной, включая противошоковую, помощи. Следовательно, жизнь больного чумой

зависит от скорости эвакуации в ближайший инфекционный стационар.

Уже в первый день шока отмечается увеличение в крови концентрации креатинина, а на 2-й день – мочевины. Максимальные значения их отмечены на 3-й день шока. Содержание креатинина повышается до 2,0 ммоль/л при шоке II степени и до 4,0 ммоль/л при шоке III степени. Концентрация мочевины достигает значений 9,0—10,0 ммоль/л.

Неотъемлемой частью шока является синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), ранние стадии (I—II) которого зачастую не проявляются клинически, а определяются лабораторно.

Клинически появление ДВС при шоке выявляются начиная со II степени, в основном при тяжелом течении чумы: появляются примесь крови в рвотных массах и испражнениях, геморрагическая сыпь. ДВС-синдром наблюдается у всех погибших от чумы, причем у половины из них имеют место кровоизлияния.

При шоке III степени клинически манифестный ДВС развивается у 15—20 % больных и характеризуется наличием крови в рвотных массах и испражнениях, геморрагической сыпью и кровоизлияниями, а у погибших с клиникой шока IV степени геморрагический синдром отмечается в половине случаев.

Лабораторно ДВС-синдром регистрируется уже с 1-

го дня шока любой степени, проявляясь (II—III степень) при чуме тромбоцитопенией, удлинением времени свертывания крови и кровотечения, уменьшением степени сокращения сгустка и положительными паракоагуляционными тестами (например, этиловый или алкоголь-тест).

Максимальные изменения свертывания в виде гипокоагуляции имеют место на 2—3-й день шока. Тромбоцитопения достигает в среднем  $90\% \cdot 10^9/\text{л}$ . Время свертывания и время кровотечения удлиняются, сократимость сгустка отсутствует.

Если на 3-й день шока III степени число тромбоцитов продолжает еще уменьшаться, то остальные показатели начинают стабилизироваться. К 4-му дню шока нормализуется время кровотечения, к 5-му дню — время свертывания; до 10—12-го дня с момента развития шока сохраняются тромбоцитопения и уменьшение сократимости сгустка, до 11—12-го дня — положительный алкоголь-тест.

*Прогноз.* Почти всегда очень серьезный.

*Диагностика.* Распознавание чумы вызывает затруднение при выявлении спорадических случаев, которые могут предшествовать эпидемической вспышке. Развитие лихорадки, лимфаденита, пневмонии у лиц, находящихся в энзоотическом очаге чумы, требуют тщательного направленного обследования.

Решающую роль в распознавании чумы играют методы лабораторной диагностики (бактериоскопический, бактериологический, биологический и серологический), проводимые в специальных лабораториях, работающих в соответствии с инструкциями о режиме работы противочумных учреждений.

В нашей стране для лабораторной диагностики чумы используют бактериоскопический, бактериологический, биологический, серологические и молекулярно-генетические методы. Диагноз чумы у человека устанавливается на основании выявления у него возбудителя – выделение и идентификация культуры, обнаружение специфического для чумного микроба антигена F1 и специфических антител к антигену F1 в сыроворотках больных и переболевших.

В качестве экспресс-методов используют иммунофлюоресцентный анализ (обнаружение микроба с помощью флюоресцирующих иммуноглобулинов), ПЦР, иммуносупензионные методы – система 2—3-компонентных реакций с эритроцитарными диагностикумами или иммуноферментный анализ для обнаружения специфических антигенов чумного микроба. Все экспресс-методы выполняют после обеззараживания материала.

Обязательному лабораторному исследованию подлежит материал от:



- больных людей с симптомами болезни, сходными с клиническими проявлениями всех форм чумы;
- лиц, контактировавших с больными легочной чумой;
- лиц, участвовавших (без защитной одежды) во вскрытии трупов людей и верблюдов, погибших от чумы;
- лиц, участвовавших в прирезке и разделке туши животного, больного чумой; участвующих в обработке мяса в процессе приготовления пищи; употреблявших в пищу мясо больных чумой животных;
- лиц, совершивших аварию с разбрызгиванием различного материала при работе с возбудителем чумы.

Исследованию подлежит: при легочной форме чумы – мокрота, при ее отсутствии – мазок из зева, кровь из вены, моча; при септической форме – кровь, моча; при бубонной форме – пунктат бубона, кровь, моча; при кожной форме – отделяемое язвы, кровь, моча; при кишечной форме – кал, кровь, моча; при менингеальных явлениях – спинномозговая жидкость.

У лиц, контактировавших с больным легочной формой чумы, а также в случаях, когда есть подозрение, что заражение произошло аэрогенным механизмом, исследуют мазок из зева.

Исследование материала проводят специалисты территориальных противочумных учреждений на сво-

ей базе, а также на базе лабораторий отделов особо опасных инфекций, если они соответствуют требованиям действующих Санитарных правил безопасности работы с микроорганизмами I—II групп патогенности. Запрещается давать окончательный (отрицательный или положительный) ответ на основании результатов экспресс-методов.

*Дифференциальная диагностика.* Кожную форму чумы следует дифференцировать от сибирской язвы, бубонную форму – от острого гнойного лимфаденита, лимфогранулематоза, доброкачественного лимфоретикулеза, туляремии. Септическая форма чумы может напоминать сепсис, молниеносную форму менингококкемии, гипертоксическую форму гриппа, которые сопровождаются развитием инфекционно-токсического шока и геморрагическим синдромом. Легочную форму чумы следует дифференцировать от легочной формы сибирской язвы, крупозной пневмонии, малярии, сыпного тифа, поражения легких при туляремии, сапе, гриппе.

*Лечение.* Больные чумой подлежат строгой изоляции и обязательной госпитализации. Основная роль в этиотропном лечении принадлежит антибиотикам. Разработаны схемы лечения больных чумой с учетом клинической формы болезни (табл. 13 – 15).

**Таблица 13****Схемы применения антибактериальных препаратов для терапии бубонной чумы**

Наименование препарата	Способ применения	Разовая доза, г	Кратность применения, сут	Продолжительность курса, сут
Рифампицин/триметоприм	Внутрь	0,45/0,12	2	7
Доксициклин *	То же	0,2	2	10
Ципрофлоксацин *	» »	0,5	2	7–10
Пефлоксацин *	» »	0,4	2	7–10
Офлоксацин *	» »	0,4	2	7–10
Сульфаномотоксин/триметоприм	» »	1,0/0,4	2	10–14
Гентамицин	в/м	0,16	3	7
Амикацин	То же	0,5	2	7
Стрептомицин	» »	0,5	2	7
Тобрамицин	» »	0,1	2	7
Цефтриаксон	» »	2,0	1	7
Цефотаксим	» »	2,0	3–4	7–10
Цефтазидим	» »	2,0	2	7–10
Ампициллин/сульбактам	» »	2,0/1,0	3	7–10
Азтреонам	» »	2,0	3	7–10

\*\* Выпускаются растворимые формы препаратов для парентерального введения.

**Таблица 14****Схемы применения антибактериальных препаратов для лечения легочной и септической форм чумы**

Наименование препарата	Способ применения	Разовая доза, г	Кратность применения, сут	Продолжительность курса, сут
Рифампицин/триметоприм	Внутрь	0,60/0,16	2	7—10
Ципрофлоксацин *	То же	0,75	2	10—14
Пефлоксацин *	» »	0,8	2	10—14
Офлоксацин *	» »	0,4	2	10—14
Доксициклин *	» »	0,2 на 1-й прием, затем по 0,1	2	10—14
Гентамицин	в/м	0,16	3	10
Амикацин	То же	0,5	3	10
Стрептомицин	» »	0,5	3	10
Ципрофлоксацин	в/в	0,2	2	7
Цефтриаксон	в/м, в/в	2,0	2	7—10
Цефотаксим	То же	3,0	3	10
Цефтазидим	» »	2,0	3	10
Левомецитина сукцинат натрия	» »	0,07—0,1 г/кг	1	7

\* Существуют инъекционные формы препаратов, предназначенные для внутривенного введения, с которых можно начинать лечение (2—3 дня с уменьшением дозы) с последующим переходом на прием внутрь (ступенчатая терапия).

*Таблица 15*

**Схемы применения комбинаций антибактериальных препаратов при лечении больных легочной и септической формами чумы**

Наименование препарата	Способ применения	Разовая доза, г	Кратность применения, сут	Продолжительность курса, сут
Цефтриаксон + стрептомицин (или амикацин)	в/м, в/в	1,0 + 0,5	2	10
Цефтриаксон + гентамицин	в/м, в/в	1,00 + 0,08	2	10
Цефтриаксон + рифампицин	в/в, внутрь	1,0 + 0,3	2	10
Ципрофлоксацин* + рифампицин	внутри, внутри	0,5 + 0,3	2	10
Ципрофлоксацин* + стрептомицин (или амикацин)	внутри в/в, в/м	0,5 + 0,5	2	10
Ципрофлоксацин* + гентамицин	внутри в/в, в/м	0,50 + 0,08	2	10
Ципрофлоксацин* + цефтриаксон	в/в, в/м	0,1—0,2, 1,0	2	10
Рифампицин + гентамицин	внутри, в/в, в/м	0,30 + 0,08	2	10
Рифампицин + стрептомицин (или амикацин)	внутри, в/в, в/м	0,3 + 0,5	2	10

\* Ципрофлоксацин можно заменить на офлоксацин (разовая доза – 0,2 г) или пефлоксацин (разовая доза – 0,4 г). Лечение больных можно начинать с внутривенного введения препаратов с последующим переходом на внутримышечные инъекции и прием внутрь (ступенчатая терапия). Нельзя назначать детям до 15 лет.

Для повышения эффективности антибиотикотерапии и целенаправленного действия на чумных микробов используют определение чувствительности возбудителей чумы к антибиотикам.

Наряду с антибактериальным лечением проводят дезинтоксикационную патогенетическую терапию.

пию, включающую введение дезинтоксикационных жидкостей, мочегонных средств (при задержке жидкости в организме), глюкокортикостероидов, сосудистых и дыхательных analeптиков, сердечных гликозидов, витаминов.

По окончании терапии через 2 – 6 дней обязательно производят трехкратный бактериологический контроль пунктата из бубонов, мокроты, слизи из дыхательных путей и каловых масс. Выписка больных из стационара производится при полном клиническом выздоровлении и отрицательных результатах бактериологического контроля.

*Профилактика.* В системе профилактики чумы основное и определяющее значение имеет эпидемиологический надзор, составной частью которого является слежение за эпизоотическим состоянием в природных очагах инфекции.

Профилактика включает следующие мероприятия:

- предупреждение заболеваний людей и возникновения вспышек в природных очагах;
- предупреждение инфицирования лиц, работающих с зараженным или подозрительным на зараженность чумой материалом;
- предупреждение завоза чумы на территорию страны из-за рубежа;
- профилактическая вакцинация групп риска.

Меры по предупреждению заражения людей чумой в энзоотичных районах, лиц, работающих с больными особо опасными инфекциями или их возбудителями, а также по предупреждению выноса инфекции за пределы очагов в другие районы страны осуществляются противочумными и другими учреждениями здравоохранения.

Лица, подозрительные на заболевание чумой, должны быть немедленно изолированы и госпитализированы. В очаге инфекции вводится карантин. Подвергшиеся риску заражения подлежат изоляции и наблюдению в течение 6 дней (срок инкубационного периода), а также экстренной профилактике (превентивному лечению). Утверждена схема экстренной профилактики (табл. 16).

### *Таблица 16*

**Схемы применения антибактериальных препаратов при экстренной профилактике чумы**

Наименование препарата	Способ применения	Разовая доза, г	Кратность применения, сут	Продолжительность курса, сут
Ципрофлоксацин	Внутрь	0,5	2	5
Офлоксацин	То же	0,2	2	5
Пефлоксацин	» »	0,4	2	5
Доксициклин	» »	0,2	2	7
Рифампицин	» »	0,3	2	7
Рифампицин/триметоприм	» »	0,3/0,08	2	7
Рифампицин + ампициллин	» »	0,3 + 1,0	1 + 2	7
Рифампицин + ципрофлоксацин	» »	0,3 + 0,25	1	5
Рифампицин + офлоксацин	» »	0,3 + 0,2	1	5
Рифампицин + пефлоксацин	» »	0,3 + 0,4	1	5
Сульфанонометоксин/триметоприм	» »	1,0/0,4	2	7
Гентамицин	в/м	0,08	3	5
Амикацин	То же	0,5	2	5
Стрептомицин	» »	0,5	2	5
Цефтриаксон	» »	1,0	1	5
Цефотаксим	» »	1,0	2	7
Цефтазидим	» »	1,0	2	7

Работа в госпиталях для больных чумой проводится в специальных защитных костюмах с соблюдением строгого порядка надевания и снятия защитного костюма.

В очагах чумы по эпидемическим показаниям в первую очередь проводится профилактическая вакцинация контингентов высокого риска заражения (пастухи, охотники, геологи, работники противочумных учреждений). Показанием к проведению на территории природных очагов чумы вакцинопрофилактики являются эпизоотические или эпидемические проявления. В зависимости от конкретной эпизоотиче-



ской или эпидемической обстановки вакцинацию проводят на строго определенной территории. Руководители противочумных учреждений определяют необходимость вакцинопрофилактики всего населения или отдельных групп, подверженных повышенному риску заражения. Они определяют сроки вакцинации с учетом сезонов активизации эпизоотической активности очага, сроков охотопромысла на носителей возбудителя чумы и других моментов. Решение о проведении вакцинопрофилактики принимает санитарно-противоэпидемическая комиссия.

Ревакцинацию проводят через 12 мес. после первой прививки, в особо тяжелых эпидемических условиях – через 6 мес. Ревакцинация населения отменяется по прекращении эпизоотии, угрожаемых контингентов – спустя один год после прекращения эпизоотии.

Основным методом вакцинации является накожный. Целесообразно использовать безыгольный инъектор БИ-3М (с противоинфекционным протектором). В случае необходимости проведения массовой специфической профилактики населения для защиты от легочной чумы с воздушно-капельным механизмом передачи возбудителя целесообразно использовать ингаляционный метод согласно нормативным документам. С этой целью применяется живая вакцина,

приготовленная из штамма EV чумных бактерий. Вакцину применяют накожно или внутрикожно. После вакцинации создается относительный иммунитет продолжительностью до 6 мес.

Заболеваемость в результате вакцинации снижается, но случаи чумы среди привитых возможны.

## 5.2. Туляремия

Туляремия (*tularemia*) (син.: малая чума, кроличья лихорадка) – природно-очаговая, бактериальная инфекция, протекающая с интоксикацией, лихорадкой, развитием лимфаденита и поражением различных органов. Во время Великой Отечественной войны туляремия была широко распространена на территории России, в последние годы заболеваемость туляремией находится на спорадическом уровне. Ярким примером роли социальных потрясений на распространенность туляремии является ее эпидемия в Косово, начавшаяся в 2001 г., когда за короткий период в стране было зарегистрировано 234 случая заболевания.

*Исторические сведения.* Впервые диагноз туляремии установили в 1911 г. в Калифорнии, когда Ч. МакКой и Ч. Чепин у сусликов с чумоподобным заболеванием выделили микроб и назвали его *Bacterium tularense* (по месту эпизоотии в районе озера Туляре).

Вскоре выяснилось, что люди восприимчивы к данной инфекции, получившей по предложению И. Френсиса (1921) название «туляремия».

В СССР культура туляремиального возбудителя впервые была выделена в 1926 г. от водяных полевок, а в 1927 г. – у сельскохозяйственных и промысловых животных. Сегодня болезнь зарегистрирована на всем пространстве Северной Америки, частично Центральной и на Евразийском континенте. Чаще она встречается по долинам крупных рек, в местах распространения водяной крысы, а также в степных районах в годы активного размножения грызунов.

*Этиология.* Возбудитель туляремии — *Francisella tularensis* (*Bacterium tularense*) относится к роду *Francisella*, семейству *Brucellaceae*. Это мелкий микроб, чаще кокковидной формы, с тонкой капсулой, неподвижен, спор не образует. Содержит два антигенных комплекса: оболочечный (Vi) и соматический (O). С оболочечным антигенным комплексом связаны вирулентность и иммуногенные свойства возбудителя. Выделяют три подвида туляремиального микроба: а) неарктический (американский); б) среднеазиатский; в) голарктический (европейско-азиатский). Неарктический подвид бактерий в отличие от остальных характеризуется высокой патогенностью для человека и лабораторных животных.

*F. tularensis* малоустойчива к высоким температурам (при 60 °С гибнет через 5 – 10 мин, при 100 °С – в течение 1 – 2 мин), но при температуре 0 – 4 °С в воде и почве сохраняется от 4 до 9 мес., в зерне и фураже при 0 °С выживает до 6 мес., при 8 – 12 °С – до 2 мес.; при 20 – 30 °С – до 3 нед.; в шкурках павших от туляремии грызунов при 8 °С сохраняет жизнеспособность до 10-го месяца, при 30 °С – до 1 нед. Микроб малоустойчив к высушиванию, ультрафиолетовым лучам, дезинфицирующим средствам: растворы лизола, хлорамина, хлорная известь убивают его за 3 – 5 мин.

**Эпидемиология.** Эпидемиологические особенности туляремии связаны с естественной зараженностью ее возбудителем позвоночных животных (около 125 видов), преимущественно представителей отряда грызунов. Из отряда грызунов главными источниками инфекции являются полевка обыкновенная, водяная крыса, домовая мышь, зайцы; из домашних животных – овцы, свиньи, крупный рогатый скот. В их популяциях периодически возникают массовые эпизоотии, на фоне которых наблюдаются заболевания людей в виде спорадических случаев или эпидемических вспышек. Сохранение возбудителя в природе и его циркуляция осуществляется при участии кровососущих членистоногих. На территории бывшего СССР

выделены следующие типы природных очагов туляремии: пойменно-болотный, лугополевой, лесной, степной (балочный), предгорно-ручьевой, тугайный и тундровый. Каждый тип очага имеет собственные эпизоотолого-эпидемиологические особенности.

Природные очаги туляремии характеризуются исключительной стойкостью.

Человеку возбудитель туляремии передается трансмиссивным, контактным, алиментарным и аспирационным путем. Трансмиссивный механизм осуществляется через клещей, преимущественно иксодовых и летающих кровососущих двукрылых, в частности комаров и слепней.

В зависимости от вида зараженных животных и характера соприкосновения людей с источником возбудителя различают следующие варианты распространения инфекции: а) промысловый – заготовка шкур ондатры и водяной полевки с контактным механизмом передачи в результате проникновения возбудителя через травмы кожи из-за укуса инфицированных грызунов, при снятии с них шкур; б) сельскохозяйственный – поздний обмолот зерна при наличии среди обмолачиваемого зерна погибших от туляремии животных с аспирационным путем передачи при вдыхании загрязненной грызунами пыли; в) производственный – с контактным путем передачи при переработке

продукции сельского хозяйства, забоя скота и разделки туш; г) бытовой – обычно с фекально-оральным путем передачи через загрязненную выделениями грызунов воду и пищу.

В условиях городов чаще заболевают охотники и рыбаки, выезжающие в эндемичные очаги, а также рабочие боен, домашние хозяйки. В России среди заболевших туляремией около  $1/3$  приходится на жителей села и  $2/3$  – города, что можно объяснить массовым освоением горожанами пригородных территорий (дачное строительство, работы на садовых и огородных участках, промысловая деятельность).

Заболеваемость людей возникает на фоне предшествовавших или одновременно протекающих эпизоотий туляремии среди мышевидных грызунов в условиях возросшей их численности. Естественная восприимчивость людей очень высокая.

Как отмечено в Приказе МЗ России, направленном на борьбу с туляремией на всей территории Российской Федерации, с 1996 по 1998 г. выделено более 200 штаммов возбудителя туляремии от носителей, переносчиков инфекции и из внешней среды. Ежегодно в стране регистрируется от 100 до 400 случаев заболеваний, при этом около 75 % из них приходится на Северный, Центральный и Западно-Сибирский районы

России, где продолжают иметь место вспышки этой инфекции.

В 2000 – 2003 гг. заболеваемость в РФ существенно снизилась и составляла 50 – 65 случаев в год, однако в 2004 г. число заболевших вновь возросло до 123, а в 2005 г. туляремией заболело несколько сотен человек. В 2010 г. зарегистрировано 115 случаев туляремии.

Особенностью заболеваемости туляремией в настоящее время является то, что среди заболевших более 70 % составляют непривитые против этой инфекции городские жители.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* Возбудитель туляремии проникает в организм человека через кожу (даже внешне не поврежденную), слизистые оболочки глаз, дыхательные пути и желудочно-кишечный тракт. Способ проникновения возбудителя, его патогенность, доза и иммунологические реакции макроорганизма определяют развитие соответствующей клинической формы болезни. Вслед за внедрением возбудителя (с развитием нередко первичного аффекта в месте входных ворот) следует его лимфогенное распространение. Занос туляремийных бактерий в регионарные лимфатические узлы и их размножение вызывают воспалительные явления – лимфаденит. Гибель бактерий сопровож-

дается высвобождением эндотоксина, который усиливает развитие местного патологического процесса, а при поступлении в кровь вызывает интоксикацию организма. Если барьерная функция лимфатического аппарата оказывается нарушенной, туляремийные бактерии проникают в кровь (бактериемия) и распространяются по всему организму. Возникает генерализация инфекции со специфическими поражениями паренхиматозных органов (селезенка, печень, легкие) и аллергизацией организма, имеющей большое значение в патогенезе туляремии.

В пораженных внутренних органах и лимфатических узлах формируются специфические туляремийные гранулемы бело-желтого цвета диаметром 1 – 4 мм. При микроскопии в центре гранулем обнаруживают участки некроза, окруженные эпителиоидными клетками и валом лимфоидных элементов с примесью зернистых лейкоцитов. По внешнему виду туляремийные гранулемы сходны с туберкулезными; со временем они подвергаются некрозу и замещаются соединительной тканью. Наиболее демонстративно гранулематозный процесс выражен в регионарных лимфатических узлах, где развивается первичный лимфаденит (бубон). При нагноении и вскрытии бубона на коже образуется длительно незаживающая язва.



Во вторичных бубонах, возникающих при генерализации инфекционного процесса, гранулематозные и некротические изменения не сопровождаются нагноением.

*Клиническая картина.* МКБ-10 включает следующие клинические варианты туляремии:

- ульцерогландулярная туляремия;
- окулогландулярная туляремия;
- легочная туляремия;
- желудочно-кишечная туляремия;
- генерализованная туляремия;
- другие формы туляремии.

*Инкубационный период* длится от 1 дня до 3 нед., обычно 3 – 7 дней. Начало заболевания острое. Температура тела повышается до 38 – 39 °С и держится 2 – 3 нед. В дальнейшем она часто приобретает ремиттирующий или интермиттирующий характер. Появляются озноб, резкая головная боль, боли в мышцах, иногда тошнота и рвота. Лицо и конъюнктивы гиперемированы, склеры инъецированы. Иногда встречается экзантема – эритематозная, макулопапулезная, розеолезная или петехиальная. Развиваются лимфадениты, локализация которых зависит от входных ворот инфекции.

За счет интоксикации отмечается относительная брадикардия и умеренная артериальная гипотензия.

У части больных на 3 – 5-й день болезни возникает сухой кашель. Характерен гепатолиенальный синдром, увеличение печени обнаруживается со 2-го дня болезни, селезенки с 5 – 8-го дня.

При лабораторном исследовании в периферической крови в первые дни болезни наблюдается нормоцитоз или умеренный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ. В дальнейшем гематологические изменения выражены более отчетливо: лейкопения, умеренный сдвиг лейкоцитарной формулы влево, лимфоцитоз и моноцитоз, увеличение СОЭ.

Клиническая форма заболевания во многом определяется входными воротами. Так, трансмиссивное и контактное заражение сопровождаются развитием бубонной (увеличение различных лимфатических узлов) или язвенно-бубонной формы; водный и пищевой пути приводят к ангинозно-бубонной или кишечной (абдоминальной) форме; аспирационное заражение влечет за собой развитие легочной формы с поражением бронхов и/или легких. Этот вариант отличается длительным и тяжелым течением. При массивном заражении, а также у ослабленных лиц возможна туляремия, протекающая по типу первично-септической или генерализованной формы.

*Ульцерогландулярная (бубонная, язвенно-бубон-*

ная, кожно-бубонная) форма туляремии встречается чаще всего (50 – 70 % случаев всех форм болезни), возникает обычно при проникновении инфекции через кожу и проявляется воспалением регионарных лимфатических узлов, где накапливается возбудитель. Бубоны бывают одиночными и множественными. Наиболее часто поражаются подмышечные, паховые и бедренные лимфатические узлы. На 2 – 3-й день болезни в области лимфатического узла, где развивается бубон, появляется отчетливая болезненность. В последующие дни узел заметно увеличивается, достигая размеров от 2 – 3 до 8 – 10 см. Болезненность бубона уменьшается. Окружающая его подкожная клетчатка незначительно вовлекается в воспалительный процесс. Бубоны отчетливо контурируются. Над бубоном кожа не спаяна с ним и длительное время сохраняет нормальную окраску.

У половины больных бубоны медленно (1 – 4 мес.) рассасываются и лимфатические узлы приобретают нормальный вид. В других случаях через 3 – 4 нед. и позже туляремийные бубоны нагнаиваются, размягчаются, кожа над ними становится отечной, затем прорывается и гной через свищ выходит наружу. Гной бубонов относительно густой, молочно-белого цвета, без запаха. Туляремийные бактерии обнаруживаются в нем на протяжении 3 нед. Заживление туляремий-

ного свища протекает медленно с образованием рубцов. Иногда наступает склерозирование бубонов.

На месте внедрения возбудителя часто развивается первичный аффект. При этом с 1-го по 7-й день последовательно появляются пятно, папула, везикула, пустула, кратерообразная малоболезненная язва с приподнятыми краями. Язва покрывается темной корочкой со светлым шелушащимся ободком – «кокардой». Иногда имеется местный лимфангит. Поражение регионарных лимфатических узлов (лимфаденит) протекает по типу первичных бубонов.

*Окулогландулярная* (глазобубонная) форма встречается редко (1 – 2 % случаев), развивается при попадании возбудителя на слизистую оболочку глаз. Для нее характерны резко выраженный конъюнктивит с гиперплазией фолликулов и эрозивно-язвенные изменения на слизистых оболочках пораженного глаза, сопровождающиеся выделением густого желтоватого гноя. Роговица редко вовлекается в патологический процесс. Общее состояние больных обычно тяжелое, течение заболевания длительное.

*Желудочно-кишечная* (абдоминальная) форма туляремии обусловлена воспалительным процессом в мезентериальных лимфатических узлах. Одновременно с симптомами интоксикации возникают схваткообразные и постоянные боли в животе, тошнота, по-

вторная рвота, анорексия. При объективном обследовании выявляют болезненность в области пупка и нередко симптомы раздражения брюшины. У худощавых субъектов иногда пальпируются увеличенные мезентериальные лимфатические узлы. Увеличены печень и селезенка.

Отечественные авторы выделяют также ангинозно-бубонную форму туляремии, встречающуюся редко (около 1 % случаев). Она возникает при проникновении возбудителей с инфицированными пищевыми продуктами и водой. Наряду с симптомами общего характера выявляются умеренные боли в горле, затруднение глотания, гиперемия зева. Миндалины увеличены, отечны, серовато-белого цвета, с некротическими налетами, спаяны с подлежащей клетчаткой. Эти налеты с трудом снимаются и напоминают таковые при дифтерии, но не распространяются за пределы миндалин. Глубокие некротические поражения значительно разрушают миндалины и приводят к их рубцеванию. Как правило, поражается одна миндалина. У больных появляются шейные, околоушные, подмышечные бубоны, которые спустя длительное время могут нагнаиваться.

*Легочная* форма туляремии развивается вследствие воздушно-пылевого пути передачи. В этом случае заболевание может протекать в двух вариантах:

бронхитическом и пневмоническом.

Бронхитический вариант, при котором поражаются лимфатические узлы грудной клетки (бронхиальные, паратрахеальные, медиастинальные), сопровождается умеренно выраженными признаками интоксикации, загрудинными болями, сухим бронхиальным кашлем. В легких выслушиваются сухие хрипы. Заболевание длится 10 – 12 дней и заканчивается выздоровлением.

Пневмонический вариант легочной формы туляремии характеризуется острым началом, выраженным синдромом интоксикации и затяжным течением (от 2 мес. и более). Больные жалуются на сухой, реже продуктивный кашель, боли в груди. При аускультации выслушивают сухие и влажные мелкопузырчатые хрипы. При рентгенологическом исследовании легких обнаруживаются увеличенные прикорневые, паратрахеальные и медиастинальные лимфатические узлы. Инфильтративные изменения в ткани легких носят очаговый, реже лобарный или диссеминированный характер.

Туляремийная пневмония отличается склонностью к рецидивам и осложнениям в виде бронхоэктазий, абсцессов, плевритов, гангрены легких, каверны (некротизация в пораженных участках легкого).

*Генерализованная форма туляремии наблюдается*

преимущественно у ослабленных лиц. Развитие ее происходит без местных изменений. Заболевание характеризуется упорной головной болью, общей слабостью, мышечными болями, повышением температуры тела до 39 – 40 °С. Характерен неправильно ремиттирующий тип температурной кривой продолжительностью до 3 нед. и более.

У больных нередко имеются спутанное сознание, бред, низкое артериальное давление, глухость сердечных тонов, лабильность пульса. Уже в первые дни развивается гепатоспленомегалия. В периферической крови наблюдается умеренно выраженный лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, СОЭ увеличена до 40 – 50 мм/ч.

В разгар заболевания у многих больных появляется розеолезная сыпь, которая располагается симметрично на верхних и нижних конечностях, лице, шее, груди (в виде «перчаток», «гетр», «воротника», «маски»). Постепенно сыпь приобретает багрово-медный оттенок, исчезая через 8 – 12 дней. К осложнениям этой формы туляремии относят вторичную пневмонию, менингит, менингоэнцефалит, инфекционный психоз, миокардиодистрофию, полиартрит, рецидивы болезни.

*Прогноз.* Как правило, благоприятный. Летальность не превышает 0,5 % и имеет место лишь при ге-

нерализованной, легочной и абдоминальной формах туляремии. При тяжелом течении без лечения она достигает 30 %.

Перенесенное заболевание обычно формирует пожизненный иммунитет.

*Диагностика.* В диагностике туляремии, кроме учета клинических симптомов болезни, большое значение имеет тщательно собранный эпидемиологический анамнез.

Лабораторная диагностика в основном построена на серологических методах, и в настоящее время наиболее эффективным методом выявления возбудителя является ПЦР. Также разработаны методики выявления *F. tularensis* с использованием ИФА. Антитела выявляются со 2-й недели болезни методом РПГА с нарастанием титра на 4 – 5-й неделе болезни.

*Лечение.* В лечении больных туляремией ведущая роль принадлежит антибактериальным препаратам. Наиболее эффективны из них стрептомицин и гентамицин. Стрептомицин назначают в дозе 7,5 – 10,0 мг/кг внутримышечно каждые 12 ч, курс – 7 – 14 дней. В суммарной дозе свыше 2,0 г в сутки стрептомицин не назначают. Гентамицин назначают в дозе 5 мг/кг/сут, внутривенно с 7 – 14-дневным курсом.

Помимо этих антибиотиков возможно применение тетрациклина, доксициклина, ципрофлоксацина.



*Профилактика* включает мероприятия по борьбе с грызунами, уничтожению их в складах, амбарах, жилищах, защите складских и животноводческих помещений от проникновения грызунов. На энзоотичных по туляремии территориях проводят плановую вакцинопрофилактику населения сухой живой туляремийной вакциной. В результате иммунная прослойка должна составлять не менее 90 %. Вакцинацию проводят однократно накожным методом на наружной поверхности средней трети плеча. Проверяют результат на 5 – 7-й день после прививки, а в случае отсутствия реакции в эти сроки – на 12 – 15-й день. Ревакцинацию проводят по эпидемиологическим показаниям через 5 лет после вакцинации.

Среди населения районов, неблагополучных по туляремии, необходимо систематически проводить санитарно-просветительную работу.

### **5.3. Сибирская язва**

Сибирская язва (син. злокачественный карбункул, *anthrax*) – острая инфекционная болезнь, протекающая преимущественно в виде кожной формы, реже наблюдается легочная и кишечная формы. Относится к зоонозам.

*Исторические сведения.* Заболевание известно с

древнейших времен под названиями «священный огонь», «персидский огонь» и др., оно неоднократно упоминалось в сочинениях античных и восточных писателей и ученых. Первое подробное описание клиники этой болезни было сделано в 1766 г.

В России ввиду преимущественного распространения в Сибири это заболевание получило название сибирской язвы, когда русский врач С. С. Андриевский (1788) описал в сочинении «О сибирской язве» крупную эпидемию этой инфекции в западносибирских губерниях, а в опыте самозаражения установил идентичность сибирской язвы животных и человека и доказал возможность ее передачи от животных к людям. Впервые чистую культуру выделил Р. Кох в 1876 г., а в 1881 г. Л. Пастер предложил живую вакцину для профилактики заболевания. Первая отечественная вакцина была создана Л. С. Ценковским (1822 – 1887).

*Этиология.* Возбудитель — *Bacillus anthracis* — представляет собой довольно крупную палочку длиной 6 – 10 мкм и шириной 1 – 2 мкм. Она неподвижная (это важнейший дифференциально-диагностический признак!), окрашивается по Граму, образует центрально расположенные эндоспоры и капсулу (только в живых организмах или при росте на средах, содержащих нативную сыворотку при содержании углекислого газа 5 %). Хорошо растет на различных пи-

тательных средах. В клиническом материале располагается парами или в виде коротких цепочек, окруженных общей капсулой; на питательных средах образует более длинные цепочки, при этом морфология палочек несколько изменяется – они слегка утолщены на концах и образуют сочленения («бамбуковая трость»). Сибирязвенная палочка – аэроб или факультативный анаэроб. Вегетативные формы быстро погибают без доступа воздуха, при прогревании, под воздействием различных дезинфицирующих средств. Споры возбудителя сибирской язвы весьма устойчивы во внешней среде, они могут сохраняться в почве десятилетиями. В почве микробы не только могут сохраняться, но и при температуре от 12 – 15 до 42 – 43 °С при 29 – 85 % влажности в нейтральной либо слабощелочной среде способны прорасти и затем вновь образовывать споры, тем самым поддерживая существование почвенного очага. При этом скорость прорастания зависит от температуры (максимальна при 37 °С) и «возраста» спор – молодые прорастают через 1 – 1,5 ч, а старые – 2 – 10 ч.

Различают до 150 штаммов *Bacillus anthracis* различной степени вирулентности. До недавнего времени были известны 6 основных клонов возбудителя в рамках двух разновидностей *Bacillus anthracis*: АиВ, причем первая из них распространена

повсеместно, а вторая встречается только на юге Африки. В 2001 – 2002 гг. в Кот-д’Ивуаре была выделена новая разновидность *Bacillus anthracis*, получившая условное обозначение CI (от Côte d’Ivoire), а в 2004 – 2005 гг. в лесах Камеруна из погибших обезьян выделили другую разновидность микроба, обозначенную как CA (от Cameroon). *Bacillus anthracis* чувствительна к бензилпенициллину, ципрофлоксацину, антибиотикам тетрациклиновой группы, левомицетину, стрептомицину, неомицину.

**Эпидемиология.** Источник инфекции – домашние животные (крупный рогатый скот, овцы, козы, верблюды, свиньи). Выделяют три типа очагов сибирской язвы: профессионально-сельскохозяйственный, профессионально-индустриальный и бытовой. Для первого типа очагов характерна летне-осенняя сезонность, остальные возникают в любое время года. При заражении через поврежденные кожные покровы восприимчивость людей относительно невысокая – заболевает около 20 % лиц, имеющих риск заражения, но она абсолютна при пылевом пути передачи инфекции. У больного животного перед смертью возбудитель выделяется с различными экскретами, кровь из трупа насыщена сибиреязвенными палочками, что приводит к высокой интенсивности заражения получаемых от животных продуктов. У больного человека

самопроизвольное выделение сибиреязвенных палочек из кожного очага поражения не наблюдается. Сибиреязвенные палочки отсутствуют и в выделениях больного при септической форме болезни.

Заражение может произойти при уходе за больными животными, убое скота, обработке мяса, а также при контакте с продуктами животноводства (шкуры, кожи, меховые изделия, шерсть, щетина), обсемененными спорами сибиреязвенного микроба, поэтому болезнь носит преимущественно профессиональный характер. Заражение может произойти через почву, в которой споры сибиреязвенного возбудителя сохраняются в течение многих лет. Споры попадают в кожу через микротравмы. При алиментарном инфицировании (употребление зараженных продуктов) возникает кишечная форма. Передача возбудителя может осуществляться аэрогенным механизмом (вдыхание инфицированной пыли, костной муки). В этом случае возникает легочная форма. Инфицирующая доза  $ID_{50}$  для легочной формы сибирской язвы составляет от 8000 до 50 000 спор, хотя минимальная инфицирующая доза может быть значительно меньше. На основе экспериментальных исследований на приматах установлено, что  $LD_{50}$  для легочной формы сибирской язвы у людей составляет от 2 500 до 55 000 спор.

В странах Африки допускается возможность пере-

дачи инфекции посредством укусов кровососущих насекомых. Заражения человека от человека обычно не наблюдается.

Сибирская язва эндемична во многих странах Африки, Азии и Латинской Америки. В США и странах Европы наблюдаются единичные случаи заболеваний сибирской язвой. Фактическое распространение заболевания установить сложно, но случаи сибирской язвы среди животных зарегистрированы в 82 странах. По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется от 2000 до 20 000 случаев заболевания людей.

В середине XX в. благодаря противоэпизоотическим мероприятиям интерес к особо опасным инфекциям, включая сибирскую язву, существенно снизился. Крайне редко встречающееся в повседневной медицинской практике это заболевание казалось чем-то далеким и нереальным. Но события 2001 г., связанные с распространением в США спор *Bacillus anthracis* в почтовых конвертах (заболел 21 человек, у 15 сибирская язва подтверждена лабораторно, 5 больных умерло, несколько тысяч человек получали профилактически антибиотики), заставили обратиться к проблеме возможного использования спор сибирской язвы в качестве оружия биотерроризма.

**Патогенез.** Входными воротами инфекции при кожной форме сибирской язвы чаще всего являются

микротравмы и повреждения кожи верхних конечностей (50 %) и головы (до 30 %), реже туловища (8 %) и нижних конечностей (1 – 2 %). Поражаются в основном открытые участки кожи, имеющие наибольшую вероятность контакта с инфицированным материалом.

Уже через несколько часов после инфицирования начинаются прорастание спор в вегетативные формы и размножение возбудителя в области входных ворот. Лимфогенным путем возбудитель достигает регионарных лимфатических узлов. В них микроорганизм также размножается и продуцирует летальный и отечный токсины, вызывающие соответственно местный некроз и распространенный отек тканей, являющиеся основными характеристиками кожной формы болезни. По мере размножения возбудителя в лимфатических узлах нарастает токсемия, а в ряде случаев развивается бактериемия, сопровождающаяся гематогенным его распространением в различные органы и системы.

При ингаляционном поступлении спор возбудителя сибирской язвы в организм не происходит их немедленного прорастания в вегетативные формы. В экспериментах на приматах установлено, что споры могут находиться в альвеолах в неактивном состоянии в течение нескольких недель до тех пор, пока не будут за-

хвачены альвеолярными макрофагами.

Лейкоциты и макрофаги, фагоцитировавшие споры, переносят их в трахеобронхиальные и медиастинальные лимфатические узлы. Здесь споры *B. anthracis* находят благоприятные условия для прорастания в вегетативные формы и размножения возбудителя. Микроорганизмы начинают продуцировать токсины, в результате действия которых возникают отек и характерные для сибирской язвы некротические изменения. Развиваются выраженный медиастинит, геморрагические и некротические изменения плевры с образованием геморрагического выпота. Нарастает отек средостения. Отек может быть значительно выраженным и распространяться на шею. Вторичным является поражение трахеи, приводящее к появлению мучительного кашля.

В результате некроза лимфатической ткани под действием токсинов возбудитель попадает в кровеносное русло. Развивается септическое состояние, сопровождающееся генерализованным поражением различных органов и систем. На аутопсии обнаруживаются распространенные геморрагические и некротические изменения во многих органах и тканях.

Распространяясь гематогенным путем, *B. anthracis* поражает слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта: возникают язвы с развитием желудочно-ки-



шечных кровотоков с клинической манифестацией в виде мелены. В некоторых случаях развиваются отек и некроз мезентериальных лимфатических узлов.

Гематогенное распространение инфекции в мозговые оболочки приводит к развитию гнойного менингита, который как осложнение наблюдается у 50 % пациентов с ингаляционной формой сибирской язвы. Выброс из поврежденных макрофагов большого количества медиаторов воспаления обуславливает развитие септического шока и ДВС-синдрома.

При алиментарном пути заражения (употребление инфицированного мяса, содержащего большое количество спор) развивается желудочно-кишечная форма сибирской язвы, при которой возбудитель размножается в области входных ворот инфекции в регионарных лимфатических узлах, что сопровождается воспалительными изменениями в пищеводе или кишечнике. В ряде случаев возбудитель проникает в системный кровоток, и болезнь прогрессирует в септическую форму, заканчивающуюся у большинства больных летальным исходом.

Повторное заболевание сибирской язвой редко наблюдается и, как правило, протекает легче, что связано с наличием приобретенного иммунитета.

*Клиническая картина.* В естественных условиях у

людей сибирская язва более чем в 95 % протекает в виде кожной формы, редко наблюдается легочная форма и очень редко (менее 1 %) кишечная. При гематогенной диссеминации, возможной при всех формах, но чаще при легочной и желудочно-кишечной формах, развивается вторичная сибиреязвенная септицемия. Легочную, желудочно-кишечную и септическую формы иногда объединяют в висцеральную форму сибирской язвы.

*Инкубационный период* колеблется от 1 до 7 дней (чаще 2 – 5 дней). По тяжести течения выделяют легкую, средней тяжести и тяжелую формы сибирской язвы.

В эндемичном регионе (например, Кыргызстан) кожная форма сибирской язвы в 70 % у больных протекает в легкой форме (Жолдошев С. Т., 2010).

Тяжесть течения основного процесса у больных кожной формой сибирской язвы зависит от локализации, она максимально выражена при расположении очага в области шеи и лица и минимально – при локализации на дистальных участках верхней конечности (кисть, предплечье).

*Кожная форма* подразделяется на следующие клинические разновидности: карбункулезная, эдематозная, буллезная и эризипелоидная. Чаще всего встречается карбункулезная разновидность. Кожная фор-

ма характеризуется местными изменениями в области ворот инфекции. Вначале в месте поражения возникает красное пятно, которое приподнимается над уровнем кожи, образуя папулу, затем на месте папулы развивается везикула, через некоторое время везикула превращается в пустулу, а затем в язву. Процесс протекает быстро, с момента появления пятна до образования пустулы проходит несколько часов. Местно больные отмечают зуд и жжение. Содержимое пустулы часто имеет темный цвет за счет примеси крови. При нарушении целостности пустулы (чаще при расчесах) образуется язва, которая покрывается темной коркой. Вокруг центрального струпа располагаются в виде ожерелья вторичные пустулы, при разрушении которых размеры язвы увеличиваются. Вокруг язвы отмечается отек и гиперемия кожи, особенно выраженные при локализации процесса на лице. Характерно снижение или полное отсутствие чувствительности в области язвы.

Чаще всего язва локализуется на верхних конечностях: пальцы, кисть, предплечье, плечо, далее идут лоб, виски, темя, скула, щека, веко, нижняя челюсть, подбородок, шея и затылок, грудь, ключица, грудные железы, спина, живот, нижние конечности. Остальные локализации редки.

Признаки общей интоксикации (лихорадка до 40 °С,

общая слабость, разбитость, головная боль, адинамия, тахикардия) появляются к концу первых суток или на 2-й день болезни. Лихорадка сохраняется в течение 5 – 7 дней, температура тела снижается критически. Местные изменения постепенно угасают, и к концу 2 – 3-й недели струп отторгается. Обычно бывает единичная язва, хотя иногда могут быть и множественные (2 – 5 и даже свыше 30). Увеличение числа язв заметного влияния на степень тяжести течения заболевания не оказывает, большее значение имеет возраст больного. До введения в практику антибиотиков среди больных старше 50 лет летальность была в 5 раз выше (54 %), чем у лиц более молодого возраста (8 – 11 %). У привитых против сибирской язвы лиц кожные изменения могут быть весьма незначительными, напоминая обычный фурункул, а общие признаки интоксикации могут отсутствовать.

Эдематозная разновидность кожной формы сибирской язвы наблюдается редко и характеризуется развитием отека без видимого карбункула в начале болезни. Заболевание протекает более тяжело с выраженными проявлениями общей интоксикации. Позднее на месте плотного безболезненного отека появляется некроз кожи, который покрывается струпом.

Буллезная разновидность кожной формы сибирской язвы также наблюдается редко. Она характери-

зуются тем, что на месте типичного карбункула в области ворот инфекции образуются пузыри, наполненные геморрагической жидкостью. Они возникают на воспаленном инфильтрированном основании. Пузыри достигают больших размеров и вскрываются лишь на 5 – 10-й день болезни. На их месте образуется обширная некротическая (язвенная) поверхность. Эта разновидность сибирской язвы протекает с высокой лихорадкой и выраженными симптомами общей интоксикации.

Эризипелоидная разновидность кожной формы сибирской язвы наблюдается наиболее редко. Особенностью ее является образование большого количества беловатых пузырей, наполненных прозрачной жидкостью, расположенных на припухшей, покрасневшей, но безболезненной коже. После вскрытия пузырей остаются множественные язвы, которые быстро подсыхают. Эта разновидность характеризуется более легким течением и благоприятным исходом.

*Легочная* форма сибирской язвы начинается остро, протекает тяжело и даже при современных методах лечения может закончиться летально. Среди полного здоровья возникает потрясающий озноб, температура тела быстро достигает высоких цифр (40 °С и выше), отмечаются конъюнктивит (слезотечение, светобоязнь, гиперемия конъюнктив), катаральные явле-

ния со стороны верхних дыхательных путей (чихание, насморк, хриплый голос, кашель). Состояние больных с первых часов болезни становится тяжелым, появляются сильные колющие боли в груди, одышка, цианоз, тахикардия (до 120 – 140 уд./мин), АД понижается. В мокроте наблюдается примесь крови. Над легкими определяются участки притупления перкуторного звука, сухие и влажные хрипы, иногда шум трения плевры. Смерть наступает через 2 – 3 дня.

*Кишечная* форма сибирской язвы характеризуется общей интоксикацией, повышением температуры тела, болями в эпигастрии, поносом и рвотой. В рвотных массах и в испражнениях может быть примесь крови. Живот вздут, резко болезненный при пальпации, выявляются признаки раздражения брюшины. Состояние больных прогрессивно ухудшается, и при явлениях инфекционно-токсического шока они умирают.

При любой из описанных форм может развиваться сибиреязвенный сепсис с бактериемией, возникновением вторичных очагов (менингит, поражение печени, почек, селезенки и другие).

*Диагностика.* В обычных условиях у 95 – 97 % больных сибирская язва протекает в виде локализованной (кожной) формы, клинические проявления которой настолько типичны, что диагностика ее, как правило, не вызывает затруднений уже в первые дни бо-

лезни: острое начало, местные изменения в области входных ворот инфекции: появление на коже красного пятна, превращающегося в пустулу и язву, покрытую темной коркой и окруженную зоной гиперемии, по периферии окруженную венчиком вторичных пустул (синий злокачественный карбункул). Типичен безболезненный резкий отек, гиперемия мягких тканей вокруг язвы и регионарный лимфаденит.

Более сложную проблему составляет клиническая диагностика висцеральной формы сибирской язвы (кишечная, легочная, септическая), для которой больше свойственны общие симптомы: при кишечной – кровавая рвота, понос, боли в животе, при легочной – лихорадка, поражение дыхательных путей, сердечная слабость, при септической – тяжелое состояние с геморрагическими явлениями. Болезнь длится 2 – 4 дня и чаще всего оканчивается летальным исходом. Даже в эндемичных по сибирской язве регионах диагноз этой формы, как правило, устанавливается посмертно, если заболевание носит спорадический характер.

*Дифференциальный диагноз.* Кожную форму сибирской язвы дифференцируют с другими зоонозами – с бубонной формой туляремии и чумы, сапом, натуральной оспой, укусом коричневого паука-отшельника, некротической формой простого герпеса. У боль-

ных кожной формой сибирской язвы возможно присоединение вторичной бактериальной инфекции, вызванной стафило- или стрептококками, в связи с чем возможны нарастание лихорадки, боль в области первичного аффекта, обильное гноетечение и формирование абсцессов. В таких случаях кожную форму дифференцируют от стафило- и стрептодермий, фурункула, карбункула, эктимы, рожистого воспаления.

*Лабораторная диагностика.* Диагностические процедуры для кожной формы должны быть выполнены до применения антибиотиков, так как после начала антибиотикотерапии везикулезная жидкость и струп быстро становятся неинфекционными.

Забор материала для микробиологического исследования осуществляется: а) шприцем забирают жидкость из везикул, б) берут мазок со дна язвы или на границе струпа, не удаляя его.

В соответствии с принятыми в настоящее время принципами лабораторное исследование патологического материала включает:

- микроскопическое исследование исходного материала;
- посев на питательные среды, забор материала у больных по возможности до начала лечения;
- биологическая проба – заражение лабораторных животных, для чего используют белых беспородных



мышей или морских свинок;

- постановку серологических реакций с целью обнаружения антигенов и антител;

- кожно-аллергическую пробу с сибиреязвенным аллергеном (антраксином), положительная реакция может появляться уже с первых дней и наблюдается у подавляющего числа больных с конца первой недели заболевания; аллергическая перестройка организма у переболевших сибирской язвой сохраняется длительное время, что позволяет использовать антраксин не только для диагноза текущего заболевания, но и для установления ретроспективного диагноза.

При лабораторной диагностике сибирской язвы придерживаются следующих сроков исследования:

- микроскопический – в день поступления;
- бактериологический – до 3 сут;
- биологический – до 10 сут.

При кожной форме исследуют содержимое везикул, карбункулов, отделяемое язв, струпья. При септической форме – кровь, мокроту, испражнения, мочу, рвотные массы. У трупа забирают части пораженных органов, тканей, обязательно – кровь и селезенку.

При установлении источника инфекции у животных для исследования в лабораторию направляют: а) ухо, часть селезенки, б) от трупов свиней – участки отечной ткани, заглоточные, подчелюстные, а также дру-

гие лимфатические узлы, в которых имеются характерные патологические изменения, в) внутренние органы, кровь, шкуру павшего животного.

Диагноз сибирской язвы у человека считается установленным при наличии соответствующей клинической картины, эпидемиологического анамнеза, подтвержденного результата одного из перечисленных методов исследования:

- выделение из патологического материала культуры *B. anthracis*, гибель хотя бы одного из двух зараженных лабораторных животных и выделение из его органов культуры со свойствами, характерными для возбудителя сибирской язвы;

- выделение вирулентной культуры *B. anthracis* из предполагаемого источника или фактора передачи;

- положительная антраксиновая проба.

При этом исходят из принципа: диагноз подтверждается при наличии положительной антраксиновой пробы с оценкой от 2+ до 4+. При наличии сомнительной ( $\pm$ ) или слабоположительной (+) пробы ее повторяют через 5 – 7 дней. Отрицательная реакция на антраксин не исключает диагноза сибирской язвы.

С. Т. Жолдошев (2010) у 62,3 % больных кожной формой сибирской язвы выделил из крови возбудителя, в то время как кожно-аллергическая антраксиновая проба оказалась положительной в 98,4 % случа-

ев.

*Лечение.* Кожная форма сибирской язвы представляет собой самоограничивающуюся инфекцию, которая лишь в некоторых случаях прогрессирует в генерализованную форму. Однако даже при генерализации болезнь хорошо поддается адекватной, своевременно назначенной терапии и заканчивается летальным исходом менее чем в 1 % случаев.

Для лечения больных госпитализируют в отдельную палату с выделением индивидуальных средств ухода, при тяжелых формах болезни – в палату реанимации и интенсивной терапии. Все выделения пациента и перевязочный материал дезинфицируют (споры *B. anthracis* чрезвычайно устойчивы, они при кипячении погибают в течение 50 – 60 мин, сухой жар 140 °С выдерживают до 3 ч, автоклавирование при 110 °С – 5 мин).

Больных можно считать выздоровевшими после эпителизации язв.

Лечение больных кожной формой сибирской язвы носит комплексный характер и направлено на уничтожение возбудителя и обезвреживание выделяемых им токсинов. Для борьбы с живой культурой *B. anthracis* применяют антибиотики. Как показал опыт, наиболее эффективным антибиотиком является пенициллин (при кожной форме 2 – 4 млн ЕД/сут). Также

используют препараты тетрациклинового ряда, аминогликозиды, левомицетин, цефалоспорины II – III поколений, а в последнее время рекомендованный CDC (2008) цифран (ципробай). Спектр антибиотиков и основные режимы их применения при сибирской язве представлены в табл. 17.

В последние годы формирование взглядов на антибиотикотерапию сибирской язвы проходило с учетом международного опыта. Так, учитывали данные, что природные штаммы *B. anthracis*, в том числе и штаммы, выделенные в США осенью 2001 г. при рассылке спор почтой биотеррористом, чувствительны ко многим антибиотикам, включая пенициллин, амоксициллин, доксициклин, тетрациклин, кларитромицин, клиндамицин, рифампицин, ванкомицин, хлорамфеникол и ципрофлоксацин. Выделенные в США осенью 2001 г. 11 штаммов возбудителя сибирской язвы оказались умеренно резистентными к эритромицину и азитромицину (Stern E. J., Uhde K. B., 2008).

### Таблица 17

**Основные режимы антибактериальной терапии больных кожной формой сибирской язвы, не связанные с использованием *B. anthracis* в качестве биологического оружия**

Антибиотик	Режим дозирования	Длительность терапии, сут
Ципрофлоксацин	Внутрь 500 мг 2 раза в сутки	7–10
Доксициклин	Внутрь 100 мг 3 раза в сутки	7–10
Прокаин пенициллин	Внутримышечно 600 тыс. МЕ каждые 6 или 8 ч	7–10
Амоксициллин	Внутрь 500 мг 3 раза в сутки	7–10

Препаратом выбора для лечения кожной формы сибирской язвы длительное время является пенициллин. Однако в последнее время стали появляться сообщения о существовании пенициллин-резистентных штаммов *B. anthracis* (Mabry R. [et al.], 2005). В связи с этим в качестве препарата выбора стали использовать ципрофлоксацин, который назначали внутрь по 500 мг 2 раза в сутки. Новые фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, тровафлоксацин) обладают такой же эффективностью в отношении *B. anthracis*, как ципрофлоксацин и офлоксацин. По данным литературы, в качестве альтернативного препарата может использоваться доксициклин внутрь по 100 мг 3 раза в сутки.

Необходимо отметить, что пенициллин не утратил до конца своего практического значения при лечении кожной формы сибирской язвы. Однако с учетом новых данных о резистентности *B. anthracis* препараты группы пенициллина рекомендуют использовать только при доказанной к ним чувствительности выде-

ленного возбудителя сибирской язвы.

Длительность терапии в случаях неосложненной кожной формы сибирской язвы у больных составляет 7 – 10 дней. Указанных сроков лечения придерживаются только в тех ситуациях, когда полностью исключается поступление возбудителя в организм ингаляционным путем.

Наилучшие результаты получены при совместном применении антибиотиков и специфической лошадиной противосыворотки. При тяжелых формах болезни для выведения пациента из инфекционно-токсического шока проводят интенсивную терапию по общепринятым правилам.

При лечении придерживаются принципа – не допускать травмирования сибиреязвенного карбункула, поэтому взятие материала для исследования, перевязки проводят с максимальной осторожностью.

В связи с возможным использованием *B. anthracis* в качестве бактериологического оружия актуальной становится проблема профилактического лечения инфицированных лиц.

Общие принципы и режимы антибактериальной терапии, используемые у различных контингентов населения при лечении кожной формы сибирской язвы, развившейся в результате применения *B. anthracis* в качестве биологического оружия, представлены в

табл. 18.

Постконтактная профилактика на основе антибиотиков может быть проблематичной в тех случаях, когда использование рекомендуемых антибиотиков противопоказано, например у беременных женщин и детей. Большую озабоченность вызывает возможность того, что биологическая атака в будущем может быть связана со штаммами *B. anthracis*, устойчивыми к антибиотикам. Штаммы, естественно устойчивые к пенициллинам и цефалоспорином, уже выделены.

Особую обеспокоенность вызывает возможность создания штаммов *B. anthracis*, устойчивых к рекомендуемым в настоящее время доксициклину и ципрофлоксацину, в результате простой экспериментальной процедуры, такой как преобразование бактерий с помощью плазмиды, содержащей ген устойчивости к тетрациклину, или ступенчатой адаптации к росту в присутствии высоких концентраций ципрофлоксацина.

### *Таблица 18*

**Рекомендации по лечению сибирской язвы в условиях применения *B. anthracis* в качестве биологического оружия**

Контингент	Стартовая антибактериальная терапия (пероральные формы препаратов) (3)	Длительность терапии, сут
Взрослые (1)	Ципрофлоксацин по 500 мг 2 раза в сутки или доксициклин по 100 мг 2 раза в сутки	60
Дети (1)	Ципрофлоксацин по 10–15 мг/кг каждые 12 ч (максимальная доза – не более 1 г/сут) или доксициклин (> 8 лет и > 45 кг – 100 мг каждые 12 ч; > 8 лет и < 45 кг – 2,2 мг/кг каждые 12 ч; 18 лет – 2,2 мг/кг каждые 12 ч)	60
Беременные (1, 2)	Ципрофлоксацин по 500 мг 2 раза в сутки или доксициклин по 100 мг 2 раза в сутки	60
Лица с иммунодефицитными состояниями (1)	Режимы терапии такие же, как и для взрослых и детей с нормальной функцией иммунной системы	60

Примечание: 1 – при системном поражении, распространенном отеке, локализации поражения на лице или шее используется комбинация ципрофлоксацина или доксициклина с одним из антимикробных препаратов, к которым чувствительны природные штаммы *B. anthracis* (все препараты вводятся внутривенно).

2 – нежелательные лекарственные реакции, связанные с нарушением развития зубов и костной ткани, являются дозозависимыми; таким образом, доксициклин может использоваться в течение короткого времени (7 – 14 дней) в первые 6 мес. беременности.

3 – амоксициллин внутрь в дозе 500 мг 3 раза в сутки для взрослых или 80 мг/(кг · сут) каждые 8 ч для детей является альтернативным препаратом для завершения терапии после улучшения состояния.



На этом фоне наличие альтернативных методов лечения, которые эффективны в профилактике сибирской язвы ингаляционного инфицирования, является весьма желательным. За рубежом начато производство поликлональных иммуноглобулинов (*anthrax* иммуноглобулин – AIG) из плазмы добровольцев, которые были вакцинированы вакциной AVA. Преимущество в том, что антительный состав AIG отражает спектр естественного иммунного ответа и, следовательно, дает возможность более эффективной индукции эффекторных механизмов. Недостатком являются нехватка донорской крови, колебания ее состава от партии к партии, риск передачи инфекционных заболеваний и высокая стоимость производства. Эти проблемы можно обойти путем использования последних достижений в области производства рекомбинантных поликлональных антител.

Когда люди подвергаются террористическому акту с применением спор сибирской язвы, одной антибиотикотерапии недостаточно для спасения жизни. Вакцинация в таких случаях также неэффективна, поскольку для формирования иммунитета требуется относительно длительный период.

Таким образом, текущая стратегия для профилактики сибирской язвы при инфицировании ингаляционным путем заключается в использовании антител к ба-

циллам сибирской язвы.

*Прогноз.* При легочной, кишечной и септической формах прогноз неблагоприятный. В 2001 г. в США при легочной форме сибирской язвы летальность составляла 45 %, при кишечной без антибиотикотерапии – 40 %. При своевременном рано начатом лечении антибиотиками летальность не превышает 1 %.

## 5.4. Бруцеллез

Бруцеллез (*Brucellosis*) (син.: мальтийская, средиземноморская, неаполитанская, кипрская, ундулирующая лихорадка, септицемия Брюса, болезнь Банга, болезнь Траума) – зоонозное инфекционное заболевание с высоким потенциалом хронизации. Характеризуется длительной лихорадкой и поражением опорно-двигательного аппарата.

*Исторические сведения.* Начало изучения бруцеллезной инфекции у людей положил Дж. Марстон в 1859 г., наблюдавший ее на о. Мальта. Тогда же это заболевание получило название «мальтийская лихорадка». В 1886 г. Д. Брюс обнаружил в селезенке умершего человека возбудителя «мальтийской лихорадки» и дал ему название *Micrococcus melitensis*. В 1897 г. А. Райт и Д. Семпл установили, что сыворотка больных «мальтийской лихорадкой» дает реакцию аг-

глютинации с *M. melitensis*, с тех пор эта реакция под названием «реакция Райта» приобрела большое значение в серодиагностике бруцеллеза. Датские исследователи Б. Банг и В. Стриболд в том же году из околоплодной жидкости абортировавшей коровы выделили микроорганизм, названный *Brucella abortus bovis*.

В 1914 г. из плода свиньи Дж. Траум выделил возбудителя инфекционного аборта свиней — *Br. abortus suis*. В 1920 г. возбудители аборта коров, коз, свиней и овец были объединены в группу бруцелл, а само заболевание получило название «бруцеллез». В 1957 г. в США от пустырниковых крыс были выделены микроорганизмы, близкие к бруцеллам, отнесенные к новому виду — *Brucellaneotomae*. В 1970 г. в Мехико к бруцеллам были причислены новые виды микроорганизмов: 1) вызывающие орхоэпидидимит у баранов (*Br. ovis*); 2) культуры, полученные от собак (*Br. canis*).

На территории дореволюционной России, в Туркмении, бруцеллез был известен под названием козьей лихорадки.

**Этиология.** В настоящее время известны шесть основных видов возбудителей бруцеллеза: *Br. melitensis*, *Br. abortus bovis*, *Br. abortus suis*, *Br. neotomae*, *Br. canis*, *Br. ovis*.

Основными носителями *Br. melitensis* являются овцы и козы, *Br. abortus bovis* поражает преимущественно

но крупный рогатый скот, *Br. abortus suis* – свиней; *Br. neotomae* – пустынных кустарниковых крыс; *Br. canis* – собак; *Br. ovis* – овец. Каждый из видов бруцелл подразделяется на биотипы с различно выраженной патогенностью для человека. *Br. neotomae* для людей не патогенны, значение *Br. ovis* в патологии человека изучается.

В морфологическом отношении виды бруцелл не отличаются друг от друга. Микробы имеют шаровидную или овоидную форму; размеры их 0,3 – 0,6 мкм. Они грамотрицательны, могут расти на обычных питательных средах. В первых генерациях при высеве из организма бруцеллы растут медленно (2 – 4 нед.), при пересевах их рост ускоряется. Под влиянием антибиотиков бактерии способны трансформироваться в L-формы.

Бруцеллы характеризуются высокой способностью к инвазии и внутриклеточному паразитированию. При их разрушении выделяется эндотоксин.

Бруцеллы не устойчивы к высокой температуре: при 60 °С они погибают в течение 30 мин, кипячение губит бактерии моментально. При низких температурах они могут сохраняться длительное время. Бруцеллы быстро погибают под воздействием прямых солнечных лучей и обычных дезинфицирующих веществ в рабочих концентрациях.

**Эпидемиология.** Бруцеллез относится к типичным зоонозам, человек является биологическим тупиком – больной человек не является источником инфекции. Эта инфекция характеризуется множественными путями заражения и выраженным профессиональным характером заболеваемости.

Источниками инфекции являются мелкий и крупный рогатый скот, свиньи, а в некоторых местах и северные олени. Наиболее важное эпидемиологическое значение принадлежит мелкому рогатому скоту вследствие облигатной патогенности для человека *Br. melitensis*. Эпизоотии бруцеллеза среди овец и коз влекут за собой эпидемические вспышки этого заболевания у людей. *Br. abortus bovis*, *Br. abortus suis* менее патогенны для человека. По этой причине крупный рогатый скот и свиньи имеют меньшее эпидемиологическое значение.

При совместном содержании или выпасе нескольких видов больных и здоровых животных между ними происходит обмен различными видами бруцелл. В этом процессе большое эпидемиологическое значение приобретает миграция *Br. melitensis* мелкого рогатого скота на крупный рогатый скот и другие виды животных.

Заболевание бруцеллезом животных в период беременности в большинстве случаев влечет за собой

аборт, при этом в плоде, его оболочках, околоплодной жидкости, плаценте возбудитель содержится в большом количестве.

У животных бруцеллы выделяются с мочой, испражнениями и молоком, а у абортировавших и с околоплодной жидкостью.

В передаче инфекции от животных к человеку большое эпидемиологическое значение имеют мясо и сырые молочные продукты: молоко, брынза, сыр. В сырых молочных продуктах бруцеллы сохраняются 15 – 60 дней, в мясе – до 20 дней.

Выделениями больных животных, содержащих бруцеллы, загрязняются шерсть, корм, подстилка в стойлах, почва, вода и др. Все эти инфицированные объекты служат факторами передачи возбудителя.

Заражение человека обычно происходит алиментарным или контактным путями. Однако возможен и аэрогенный механизм заражения, обусловленный проникновением микробов через верхние дыхательные пути с пылевыми частицами шерсти, навоза, подстилки и земли. В интенсивных очагах, особенно овечьего и свиного бруцеллеза, основным является контактный путь заражения человека. При этом микробы проникают через кожные покровы лиц, ухаживающих за больными животными или обрабатывающих сырье животного происхождения.

Связь заболевания бруцеллезом с больными животными и продуктами животноводства обуславливает выраженный профессиональный характер этой инфекции. Основной контингент больных – работники животноводства и предприятий, обрабатывающих продукты от животных. На лиц молодого и среднего возраста, наиболее часто контактирующих с источниками инфекции, приходится около 90 % заболеваемости.

В энзоотических очагах бруцеллеза сезонный подъем заболеваемости людей связан с периодом отела, окота или опороса у животных.

В результате проведения в государственном порядке противобруцеллезных мероприятий во многих регионах нашей страны заболеваемость бруцеллезом сельскохозяйственных животных полностью ликвидирована; прекратились и заболевания людей. Однако бруцеллез сохранил свою значимость как краевая патология в азиатских регионах страны, в Казахстане, Закавказье, во многих странах Азии, Африки и Южной Америки.

Иммунитет при бруцеллезе ненапряженный и непродолжительный, в среднем он длится 6 – 9 мес., не является строго специфическим. Это дает возможность вакцинировать людей маловирулентным штаммом коровьего типа (*Br. bovis*), создавая иммунитет к

овечьему типу бруцелл (*Br. melitensis*).

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* Бруцеллы проникают в организм через кожу или слизистые оболочки, захватываются макрофагами, размножаются в них и током лимфы заносятся в регионарные лимфатические узлы, а из последних по лимфатическим и кровеносным сосудам распространяются по всему организму.

Патогенез бруцеллеза включает пять фаз: лимфогенную, гематогенную, фазу полиочаговых локализаций, фазу экзоочаговых обсеменений и фазу метаморфоза. Степень проявления отдельных фаз и последовательность их развития зависят от индивидуальных особенностей организма, входных ворот инфекции, вида и дозы возбудителя, условий заражения.

Поступление возбудителей инфекции по лимфатическим путям в регионарные лимфатические узлы – первая фаза патогенеза, фаза лимфогенного заноса и лимфорецепторных раздражений соответствует инкубационному периоду заболевания. Дальнейшее развитие патологического процесса определяется инфицирующей дозой и состоянием защитных сил организма. Бруцеллы могут длительно сохраняться в лимфатических узлах, обуславливая иммунологическую перестройку организма без каких-либо клинических



проявлений (первичная латенция). При значительном накоплении возбудителя вследствие незавершенного фагоцитоза, наблюдающегося при данной инфекции, лимфатические узлы становятся резервуарами возбудителей, откуда бруцеллы могут поступать в кровь и распространяться по всему организму (фаза гематогенного заноса, или первичной генерализации). Клинически это соответствует острому периоду болезни, проявляется лихорадкой, ознобами, потами, микрополиаденитом и другими симптомами.

Из крови бруцеллы захватываются клетками системы мононуклеарных фагоцитов различных органов (печень, селезенка, костный мозг и др.) с формированием в них метастатических очагов инфекции (фаза полиочаговых локализаций). С началом генерализации возбудителя и формирования метастатических инфекционных очагов происходит иммуноаллергическая перестройка организма, определяющая особенности патогенеза и патоморфологической картины заболевания.

Бруцеллез относится к тем инфекционным заболеваниям, при которых иммунный ответ не обеспечивает у значительной части больных бактериологического очищения организма. Бруцеллы длительно сохраняются в метастатических очагах, из них происходит повторная многократная диссеминация воз-

будителя с развитием реактивно-аллергических изменений и хронизацией процесса (фаза экзоочаговых обсеменений и реактивно-аллергических изменений). Суперинфекция, нередко имеющая место у больных в эндемических очагах болезни, является дополнительным фактором, способствующим развитию обострений, рецидивов и хронизации заболевания. Хроническое течение, сопровождающееся многократной генерализацией возбудителя из метастатических очагов, придает бруцеллезу характер хронического сепсиса. Длительное воздействие возбудителя и продуктов его жизнедеятельности на органы и ткани обуславливает иммуноаллергическую перестройку организма и комплекс проявлений, характерных для подострого и хронического бруцеллеза. В клинической картине наряду с присущими острому бруцеллезу симптомами появляются очаговые поражения различной локализации. В этот период уменьшается вероятность высева бруцелл из крови, выявляются положительные аллергические пробы (проба Бюрне).

Вместе с тем следует отметить, что и в эту фазу болезни возможно выделение бруцелл из крови, чаще в виде L-форм.

Следующая фаза – фаза резидуального метаморфоза – соответствует исходам бруцеллеза, завершающегося либо полным рассасыванием воспали-

тельных образований, либо формированием стойких необратимых рубцовых изменений в пораженных органах и тканях.

Патологоанатомические изменения при бруцеллезе полиморфны. Преимущественные изменения выявляются в соединительной ткани различных органов, характер и степень выраженности которых определяется фазой развития патологического процесса. В острой фазе заболевания возникают экссудативно-воспалительные изменения в лимфатических узлах и внутренних органах (печень, селезенка, костный мозг и др.) с развитием в них серозного воспаления. Возникает инфекционно-реактивный васкулит. В подострой и хронической фазах процесса преобладают продуктивно-воспалительные изменения с образованием специфических бруцеллезных гранул, преимущественно в опорно-двигательной, нервной, половой системах.

*Клиническая картина.* Инкубационный период при бруцеллезе длится от 7 до 30 дней. Клинические проявления весьма полиморфны и могут варьировать как по длительности течения, так и по разнообразию симптомов.

В очагах инфекции нередко встречается латентный бруцеллез (первичная длительная латенция), при котором у зараженных людей бруцеллы находятся

в виде «дремлющей» инфекции, вызывающей иммуноаллергическую перестройку организма. Однако при тщательном клиническом обследовании у части инфицированных лиц можно обнаружить некоторые симптомы болезни: увеличение лимфатических узлов, функциональные расстройства нервной системы, увеличение печени и селезенки и т. д. Серологические пробы и кожная аллергическая проба Бюрне у таких людей положительные.

Клинически выраженные формы бруцеллеза проявляются длительной лихорадкой, ознобами, повышенной потливостью, гепатоспленомегалией, поражением опорно-двигательного аппарата, нервной, сердечно-сосудистой, урогенитальной и других систем организма.

Известны несколько клинических классификаций бруцеллеза, основанных на учете особенностей проявления этой инфекции. Работая много лет в Казахстане с больными бруцеллезом *melitensis*, мы разработали следующую классификацию болезни:

1. Субклиническая форма (положительно реагирующие на пробу Бюрне). 2. Клинически выраженные формы:

- острый бруцеллез;
- подострый бруцеллез;
- хронический бруцеллез (с указанием органапа-

тологии): компенсированный, субкомпенсированный, декомпенсированный;

- суперинфекция;
- реинфекция.

### 3. Резидуальный бруцеллез (остаточные явления).

*Острая и подострая* формы бруцеллеза. В начале заболевания нередко имеет место продромальный период длительностью 3 – 5 дней, проявляющийся недомоганием, слабостью, подавленностью настроения, быстрой физической и умственной утомляемостью, легкой головной болью и понижением аппетита.

К концу продромального периода признаки интоксикации нарастают. Развиваются основные клинические проявления болезни, среди которых кардинальными являются гипертермия, сопровождающаяся ознобами и проливными потами, гепатоспленомегалия.

Лихорадка длительная, в разгар заболевания температурная кривая ремиттирующего типа (с подъемом во второй половине дня или в вечерние часы). Могут быть также ундулирующий (волнообразный) и интермиттирующий типы температурной реакции или длительный субфебрилитет.

Несмотря на длительность и высоту лихорадки, состояние больных почти не нарушается, самочувствие остается относительно хорошим, часто у больных на-

блюдается словоохотливость и эйфория.

При острой форме бруцеллеза в течение одного и того же дня у больных наблюдаются однократные и многократные познабливания, иногда потрясающий озноб. В начале озноба температура тела иногда падает ниже нормы, затем возникает жар, сухость во рту, постепенно нарастает температура тела. Каждый раз озноб и повышение температуры завершаются профузным потоотделением.

Лимфатические узлы, особенно шейные и подмышечные, увеличены в размерах (от 1 – 2 до 1,5 – 3 см), безболезненны и не спаяны с окружающей тканью.

У большинства больных обнаруживаются умеренное расширение границ сердца влево, приглушенность его тонов, систолический шум на верхушке; в тяжелых случаях выявляются миокардит, эндокардит, перикардит. Артериальное и венозное давление понижены. Частота пульса соответствует температуре. У ряда больных бывает дикротия пульса, иногда экстрасистолия. Повышается проницаемость капилляров.

При острой форме заболевания, по мере развития токсико-септического процесса, выявляются изменения со стороны органов дыхания: катаральное воспаление верхних дыхательных путей, бронхиты, бронхопневмонии, бронхоадениты.

Печень и селезенка увеличены, по консистенции они мягкие, болезненные при пальпации. Часто отмечаются ноющие боли в правом подреберье (из-за растяжения глиссоновой капсулы вследствие увеличения размера печени).

О поражении нервной системы в разгар острой формы заболевания свидетельствуют головные боли, раздражительность, эмоциональная неустойчивость, чрезмерная утомляемость, нарушения сна. В тяжелых случаях бруцеллезной инфекции наблюдаются расстройства психики, явления менингизма и менингита. Течение менингита обычно вялое, без четкой выраженности общемозговых и менингеальных симптомов. Лишь в отдельных случаях менингит протекает с яркой симптоматикой. Бруцеллезный менингит имеет обычно серозный характер.

Опорно-двигательная система при остром бруцеллезе поражается лишь у части больных в виде кратковременных артралгий, которые быстро исчезают по мере уменьшения признаков интоксикации.

На поздних сроках заболевания появляются клинические признаки иммуноаллергической перестройки организма.

У значительной части больных заболевание характеризуется склонностью к затяжному течению с переходом его в подострую и хроническую формы. Этому

может способствовать несвоевременная диагностика и поздно начатое лечение. После проведенной этиотропной терапии в организме больных даже при полном отсутствии клинических признаков могут сохраняться бруцеллы, локализованные внутриклеточно в системе мононуклеарных фагоцитов внутренних органов.

При наличии факторов, снижающих защитные силы организма (физические и эмоциональные перегрузки, переохлаждения, резкое нарушение обменных процессов и др.), развивается вторичная генерализация инфекции – рецидив заболевания, который может проявиться через 1 – 2 мес. или в более поздние сроки после угасания симптомов острой фазы болезни.

Обычно рецидив бруцеллеза протекает с ознобом, повышением температуры, усилением потоотделения. С первых же дней рецидива выявляются очаговые поражения отдельных органов и систем, при этом наиболее постоянно поражается опорно-двигательная система.

При определении продолжительности бруцеллезной инфекции следует учитывать возможность супер- и реинфекции, часто возникающей в эндемических очагах и значительно увеличивающей продолжительность заболевания. Некоторая часть больных



при своевременном и правильно проведенном лечении выздоравливает спустя 1 – 2 года от начала болезни, однако чаще болезненный процесс затягивается и принимает хроническое течение.

*Хроническая форма бруцеллеза* развивается чаще всего вследствие ранее перенесенных острой и подострой форм болезни и ее рецидивов. Однако допускается возможность развития первично-хронического бруцеллеза непосредственно после периода первичной латенции.

Клинические симптомы хронического бруцеллеза проявляются на фоне предшествующей иммуноаллергической перестройки организма. Эта форма отличается полиморфизмом и лабильностью клинических признаков, рецидивирующим течением, слабой выраженностью интоксикации, преобладанием очагового поражения систем и органов.

Наиболее часто при хроническом бруцеллезе наблюдается поражение опорно-двигательной системы в виде артритов, периоститов, перихондритов. Характерны полиартриты с вовлечением в патологический процесс преимущественно крупных суставов – коленного, тазобедренного, локтевого, пояснично-крестцового сочленения и др., редко поражаются мелкие суставы. Отмечаются боли в мышцах и суставах, ограничение движений. Суставы опухают, может быть ги-

перемия кожи за счет периартрита. В суставах могут развиваться воспалительные изменения, сопровождающиеся накоплением выпота. При повторных поражениях суставов изменению подвергаются внутрисуставные поверхности, мениски, хрящи с последующим сужением суставной щели и ее заращиванием. Это в свою очередь приводит к артрозам, спондилоартрозам, анкилозу.

Характерно поражение крестцово-подвздошных сочленений с развитием анкилоза. При хроническом бруцеллезе часто поражаются мышцы. Миозиты сопровождаются продолжительными, разной интенсивности болями. Помимо миозитов у больных бруцеллезом часто выявляются фиброзиты (целлюлиты). Они локализуются в подкожной клетчатке на спине, пояснице, реже – на голеньях и предплечьях. Размеры их колеблются от 5 – 10 мм до 3 – 4 см. Со временем они уменьшаются в размерах, могут полностью рассосаться или склерозируются и остаются длительно безболезненными.

Жалобы больных на общую слабость, утомляемость, повышенную раздражительность, нарушение сна свидетельствуют о функциональных расстройствах нервной системы, протекающих по типу неврастении.

Поражения периферической нервной системы при

хроническом бруцеллезе проявляются радикулитами, плекситами, межреберными и другими видами невралгий, расстройствами чувствительности, парезами, невритами слухового и зрительного нервов со значительным снижением слуха и остроты зрения.

Хроническая интоксикация центральной нервной системы, особенно коры головного мозга, в случаях длительного течения инфекции приводит к тяжелым неврозам, реактивным состояниям, ипохондрии, психозам. Наблюдаются кратковременные психосенсорные расстройства, оптико-вестибулярные и рецепторные нарушения. Более стойкими бывают расстройства психики с астеническим и ипохондрическим синдромами, ослабление памяти, понижение или повышение эмоциональной возбудимости.

При вовлечении в процесс вегетативной нервной системы нарушается тонус сосудов, возникают акроцианоз, обильное потоотделение, трофические нарушения кожи.

Закономерно поражается сердечно-сосудистая система и в первую очередь кровеносные сосуды. У больных возникают эндо-, пери- и панвакулиты, повышается проницаемость капилляров. Нередко отмечаются миокардиты, эндокардиты, панкардиты. Печень и селезенка увеличены, уплотнены, их функции нарушены. При хроническом бруцеллезе нередко по-

ражается урогенитальная система: у мужчин возникают орхит, эпидидимит, у женщин – оофарит, сальпингит, эндометрит, нарушение менструального цикла и прерывание беременности.

В ряде случаев выявляется нарушение функции щитовидной железы, надпочечников и других эндокринных органов.

Картина крови характеризуется лейкопенией, лимфоцитозом, моноцитозом, эозинопенией, тромбоцитопенией.

Для хронического бруцеллеза характерно волнообразное течение с ремиссиями и рецидивами. Больные надолго утрачивают работоспособность, могут стать инвалидами.

У вакцинированных лиц заболевание протекает легче и менее продолжительно, с невысокой температурой, нередко с самого начала отличается локальными симптомами в виде первично-хронической формы болезни. У значительного числа вакцинированных, заболевших первично-хроническим бруцеллезом, заболевание принимает стертый характер с мало выраженными проявлениями. Наиболее постоянным и иногда единственным симптомом в таких случаях являются артралгии.

*Резидуальная фаза (клиника последствий) бруцеллеза.* У лиц, перенесших бруцеллез, нередко наблю-

даются те или иные остаточные явления, в основном функционального характера, обусловленные иммуноаллергической перестройкой организма и расстройствами вегетативной нервной системы. У таких больных отмечаются повышенная потливость, раздражительность, изменения нервно-психической сферы, нередко имеются артралгии. Боли в суставах чаще непостоянного характера, при этом видимых изменений в суставах не выявляется. Эти боли усиливаются при выполнении физической работы и в связи с переменной погоды. Температура тела у больных обычно нормальная, иногда субфебрильная. У ряда больных, перенесших бруцеллез, наблюдаются органические изменения опорно-двигательной системы с деформациями суставов за счет разрастания около-суставной ткани, что выявляется при клиническом и рентгенологическом обследовании. Стойкие и необратимые явления со стороны опорно-двигательного аппарата могут требовать оперативного вмешательства.

*Прогноз.* Для жизни, как правило, благоприятный. Летальность крайне низка. Прогноз в отношении трудоспособности и здоровья нередко бывает неудовлетворительным.

*Диагностика.* В диагностике бруцеллеза учитывают клинические данные, эпидемиологический ана-

мнез и результаты лабораторного обследования.

Эпидемиологический анамнез, указывающий на возможность профессионального или бытового заражения, имеет исключительное значение в диагностике бруцеллеза.

Каждый случай заболевания, подозрительный на бруцеллез, обязательно должен быть подтвержден лабораторно. Для этого обычно используют бактериологический, биологический, серологический и аллергологический методы исследования.

Выделение культуры бруцелл от больных является несомненным подтверждением диагноза. Возбудитель может быть получен (с использованием специальных сред) из крови, костного мозга, желчи, мочи, лимфатических узлов, цереброспинальной жидкости, суставной жидкости (при артритах), влагалищного отделяемого, пунктата селезенки. Рост бруцелл происходит медленно, в течение месяца. Бактериологические исследования ввиду их сложности и необходимости соблюдения мер предосторожности проводятся в специальных лабораториях.

В целях иммунодиагностики бруцеллеза разработан довольно специфичный и чувствительный метод иммуноферментного анализа (ИФА), который пока не нашел широкого применения в нашей стране в силу затратности из-за малой распространенности болез-

ни.

В серологической диагностике бруцеллеза большое значение сохраняет реакция Райта, которая часто является положительной уже в первые дни заболевания; диагностическим считается титр агглютининов в исследуемой сыворотке крови не менее 1: 200.

Для ускорения серодиагностики бруцеллеза широко применяется пластинчатая реакция агглютинации Хеддльсона с цельной сывороткой и концентрированным антигеном. Диагностическую ценность имеют также РСК, РНГА и реакция Кумбса. Они отличаются более высокой чувствительностью, чем другие серологические методы.

Из аллергологических методов диагностики бруцеллеза используют реакцию Бюрне путем внутрикожного введения бруцеллина – фильтрата бульонной культуры возбудителя. Эта реакция основана на способности организма, сенсibilизированного бруцеллезным антигеном, отвечать развитием специфического процесса в коже в виде покраснения и отека. Реакцию учитывают по величине отека: при его диаметре менее 1 см реакция считается сомнительной, от 1 до 3 см – слабоположительной, от 3 до 6 см – положительной и более 6 см – резко положительной. Как правило, внутрикожная проба становится положительной к концу первого месяца заболевания. Она бы-

вает положительной и у лиц, вакцинированных живой бруцеллезной вакциной. Особое значение эта реакция приобретает в диагностике хронического бруцеллеза.

*Дифференциальная диагностика.* Разнообразие симптомов, свойственных бруцеллезу, обуславливает необходимость дифференциальной диагностики инфекции с большим числом заболеваний. Острый бруцеллез, характеризующийся выраженной лихорадочной реакцией, необходимо дифференцировать от брюшного тифа, малярии, Ку-лихорадки, сепсиса, туляремии, висцерального лейшманиоза, лимфогранулематоза и др.

При подостром и хроническом бруцеллезе, когда в клинической картине доминируют очаговые проявления, чаще всего приходится исключать туберкулезное поражение различной локализации, ревматизм, ревматоидный артрит, полиартриты сифилитической и гонорейной природы. Перечень болезней, требующих дифференциальной диагностики, может быть очень большим. Поэтому при наличии клинических симптомов, напоминающих бруцеллез (длительный субфебрилитет, потливость, увеличение лимфатических узлов, печени, селезенки, поражение опорно-двигательного аппарата, нервной, урогенитальной и сердечно-сосудистой систем), а также с учетом эпидемиоло-



гических данных (пребывание в эндемическом очаге, профессиональный или бытовой контакт с сельскохозяйственными животными и т. д.) необходимы специфические лабораторные исследования, позволяющие верифицировать диагноз бруцеллеза.

*Лечение.* Задачами лечения больных бруцеллезом являются купирование болезненного процесса, ликвидация его последствий и восстановление трудоспособности пациента. Терапия болезни зависит от фазы, степени компенсации процесса и характера иммуноаллергической перестройки организма.

Для лечения острых и подострых форм бруцеллеза вначале применяют антибиотики: тетрациклин (по 0,5 г через 6 ч в течение 3 – 6 нед.) в сочетании со стрептомицином (по 1,0 г 2 раза в сутки внутримышечно). Возможна замена тетрациклина доксициклином, стрептомицина гентамицином. В последние годы в терапии бруцеллеза с хорошим эффектом применяют препараты из группы хинолонов (офлоксацин, дифлоксацин и др.), цефалоспоринов III поколения.

При хроническом бруцеллезе антибиотики применяют лишь в период обострения болезни с выраженными клинико-лабораторными проявлениями. При отсутствии признаков активации процесса, а также в стадии субкомпенсации хронического бруцеллеза с устойчивой нормализацией температуры тела назна-

чение антибиотиков нецелесообразно.

Широко применявшаяся в прошлом лечебная вакцина в настоящее время используется крайне редко из-за высокой аллергизации населения вообще и сенсибилизирующих свойств вакцины.

При тяжелом течении острого бруцеллеза, иногда и при подострой и хронической формах болезни, применяют глюкокортикостероиды.

С целью иммунной коррекции при бруцеллезе применяются различные иммуномодуляторы.

При артритах и периартритах эффективно внутри- или периартикулярное введение гидрокортизона. При подостром и хроническом бруцеллезе с преимущественным поражением опорно-двигательного аппарата и периферической нервной системы назначают нестероидные противовоспалительные средства с анальгезирующим эффектом: бутадиион, ацетилсалициловая кислота, анальгин, реопирин, индометацин, брufen, ибупрофен, вольтарен, диклофенак и др.

Для лечения больных бруцеллезом широко применяют стимулирующую и десенсибилизирующую терапию, положительное воздействие на больных с опорно-двигательными поражениями оказывают физиотерапия (УВЧ, лазерное излучение, диатермия и др.), лечебная физкультура, массаж.

В стадии компенсации или резидуальных проявле-

ний бруцеллеза для больных эффективно санаторно-курортное лечение, в особенности на бальнеологических курортах с радоновыми и сернорадоновыми водами. При поражении суставов эффективно грязелечение.

*Профилактика.* Основные меры предупреждения бруцеллеза заключаются в искоренении инфекции у сельскохозяйственных животных, что предопределяется строгим соблюдением ветеринарно-санитарных правил. В целях профилактики бруцеллеза у людей производят обеззараживание молока кипячением и пастеризацией. Продукты, изготовленные из сырого молока, перед употреблением выдерживают необходимые сроки. Следует принимать меры, препятствующие распространению возбудителя с мясом и мясопродуктами. Обеззараживанию подлежат шкуры и шерсть животных.

К работе с инфицированными животными и на предприятиях по обработке животноводческого сырья допускаются лица, положительно реагирующие на бруцеллин или вакцинированные против бруцеллеза. При работе должны использоваться защитная одежда и дезинфицирующие вещества.

Специфическая профилактика бруцеллеза достигается применением живой противобруцеллезной вакцины, обеспечивающей иммунитет на 1 – 2 года.

Вакцинацию проводят в районах, где имеется заболеваемость бруцеллезом среди животных. Иммунопрофилактике подлежат лица, обслуживающие сельскохозяйственных животных, и работники предприятий по обработке продуктов животноводства.

Несмотря на важную роль иммунопрофилактики бруцеллеза, решающее значение в предупреждении инфекции имеют санитарно-гигиенические и ветеринарные мероприятия.

## 5.5. Псевдотуберкулез

Псевдотуберкулез (*Pseudotuberculosis*) (син. дальневосточная скарлатиноподобная лихорадка) — острое зоонозное заболевание бактериальной природы, клинически характеризующееся острым началом, высокой лихорадкой, преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта и нередко экзантемой.

*Исторические сведения.* В 1883 г. Л. Маляссе и В. Виньяль выделили возбудитель, а в 1899 г. Р. Пфейффер получил его в чистой культуре и подробно описал. В 1895 г. К. Эберт во внутренних органах погибших от болезни животных выявил узелковые образования, внешне напоминающие туберкулезные бугорки (отсюда название заболевания). В 1959 г. на Даль-

нем Востоке возникла эпидемия ранее неизвестного заболевания, получившего название «дальневосточная скарлатиноподобная лихорадка». В 1965 г. В. А. Знаменский и А. К. Вишняков выделили из фекалий больных бактерии псевдотуберкулеза. Военный врач В. А. Знаменский произвел самозаражение, чем доказал этиологическую роль псевдотуберкулезных палочек в возникновении дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки.

*Этиология.* Возбудитель псевдотуберкулеза относится к семейству *Enterobacteriaceae*, роду *Yersinia*, виду *Yersinia pseudotuberculosis*. По антигенным свойствам он имеет сходство с возбудителями чумы и кишечного иерсиниоза. Это грамотрицательная палочка размером  $(0,8 - 2) \times (0,4 - 0,6)$  мкм, она не требовательна к питательным веществам. *Y. pseudotuberculosis* растет на обычных и обедненных средах, лишенных азотосодержащих веществ и органических соединений углерода. Бактерия содержит соматический О- и жгутиковый Н-антигены. По О-антигену выделяют 16 серологических вариантов возбудителя псевдотуберкулеза, у человека заболевание чаще всего вызывают I и III, реже II, IV, V и другие серовары. При разрушении микробных клеток выделяется эндотоксин, у некоторых штаммов обнаружена способность к продукции экзотоксинов.

Отличительная особенность *Y. pseudotuberculosis* – способность расти на питательных средах при низких температурах. Бактерии способны размножаться при температуре +4, –1, –8 °С, т. е. в условиях бытового холодильника, на различных пищевых продуктах. *Y. pseudotuberculosis* устойчива к повторному замораживанию, способна длительно существовать в почве, воде, но быстро погибает при высыхании, воздействии прямого солнечного света, высокой температуры. При кипячении эти микробы погибают через 10 – 30 с. В течение 1 – 2 ч убивают псевдотуберкулезную палочку дезинфицирующие вещества (3 % раствор хлорамина, 3 – 5 % раствор карболовой кислоты и лизола, раствор сулемы 1: 1000).

**Эпидемиология.** *Y. pseudotuberculosis* распространена в природе чрезвычайно широко. Ее выделяют из органов и фекалий многих видов млекопитающих, птиц, земноводных, членистоногих, а также из смывов с овощей, корнеплодов, из фуража, почвы, пыли, воды. Но основным резервуаром микробов и источником заболевания для человека являются синантропные и другие грызуны, которые высоко восприимчивы к псевдотуберкулезному микробу, распространены повсеместно, всегда имеют возможность инфицировать своими выделениями продукты питания, воду и почву, где возбудитель сохраняется длительное вре-

мя и при определенных условиях размножается.

Другим резервуаром псевдотуберкулезных бактерий является почва. Частое обнаружение в ней возбудителя связано не только с загрязнением испражнениями животных, но и с наличием у псевдотуберкулезного микроба сапрофитических свойств.

Как и при многих других зоонозах, человек является биологическим тупиком, как правило, он не служит источником заражения псевдотуберкулезом.

Механизм заражения при псевдотуберкулезе – фекально-оральный. Ведущий путь передачи инфекции – пищевой. Среди факторов передачи наиболее значимы овощные блюда (салаты из овощей) и молочные продукты, употребляемые в пищу без предварительной термической обработки. Накоплению возбудителя в продуктах способствует хранение их в овощехранилищах и холодильниках. На втором месте стоит водный путь передачи, который реализуется при употреблении воды из открытых водоемов. Другие пути передачи инфекции существенного значения в эпидемиологии псевдотуберкулеза не имеют. Заболевание имеет четко выраженную сезонность – подъем в зимне-весенний период, когда суточная температура воздуха колеблется от  $-5$  до  $+10$  °С. В организованных коллективах возможны групповые заболевания, которые связаны с питанием из общего пищеблока, напри-

мер в детских учреждениях, учебных заведениях, воинских частях.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* *Y. pseudotuberculosis* попадает в желудочно-кишечный тракт с инфицированной пищей или водой. Ворота инфекции – слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, преимущественно нижних отделов тонкого отдела кишечника, где и возникают воспалительные изменения (илеит); поражаются также регионарные лимфатические узлы (мезаденит). Проникновение микробов в кровь и их гибель приводят к токсемии и метастатическим заносам возбудителя в различные органы.

Патологоанатомическая картина при тяжелом течении болезни свидетельствует о поражении всех органов и систем. В органах, богатых макрофагальными элементами, формируются псевдотуберкулезные очаги – «гранулемы», а иногда и микроабсцессы, в других органах отмечаются неспецифические изменения дистрофического характера. В случаях длительного течения болезни бактерии и их токсины обуславливают сенсibilизацию организма с последующим появлением ряда аллергических симптомов.

Иммунитет развивается медленно, сохраняется короткий период, поэтому возможны обострения, рецидивы и повторные заболевания.



*Клиническая картина.* Инкубационный период колеблется от 3 до 21 дня (чаще 8 – 10 дней).

По ведущей симптоматике выделяют ряд клинических форм болезни (Матковский В. С., Антонов В. С., 1972):

- генерализованная;
- абдоминальная;
- желтушная;
- артралгическая;
- экзантемная (скарлатиноподобная);
- смешанная;
- катаральная;
- стертая;
- латентная.

Заболевание начинается остро без выраженной продромы. У больного появляется озноб, головная боль, недомогание, боли в мышцах и суставах, бессонница, першение в горле, кашель. Температура тела повышается до 38 – 40 °С. На фоне общей интоксикации у части больных на первый план выступают признаки поражения желудочно-кишечного тракта: боли в животе различной локализации, тошнота, рвота, понос. Кожа сухая и горячая, нередко наблюдаются одутловатость и гиперемия лица и шеи – симптом «капюшона», ограниченная гиперемия и отечность кистей и стоп – симптомы «перчаток» и «носков», инъек-

ция сосудов конъюнктив век и глазных яблок, диффузная гиперемия слизистой оболочки ротоглотки, иногда с точечной или мелкопятнистой энантемой.

Пульс соответствует температуре, артериальное давление понижается, отмечается сосудистая лабильность. На 1 – 6-й, чаще на 2 – 4-й дни болезни на нормальном или субиктеричном фоне кожи появляется ярко-красная точечная скарлатиноподобная сыпь, наблюдается и мелкопятнистая сыпь, в ряде случаев вся она имеет макулезный характер. Отдельные элементы или вся сыпь могут носить геморрагический характер. Иногда сыпь появляется лишь на ограниченных участках кожи. Сыпь располагается на симметричных участках. Она сохраняется от нескольких часов до 8 дней и исчезает бесследно.

У 50 – 70 % больных в период разгара болезни появляются артралгии, в ряде случаев они столь выражены, что приводят к обездвиживанию больного.

Язык в начале болезни обложен, затем очищается от налета, приобретая ярко-малиновую окраску. «Малиновый» язык усиливает сходство псевдотуберкулеза со скарлатиной (скарлатиноподобная форма). Появляются боли в животе, локализующиеся в илеоцекальной области, различной интенсивности, иногда они являются доминирующим симптомом. При пальпации живота в илеоцекальной области наблюдаются

болезненность и урчание. Иногда в правой подвздошной области при перкуссии можно обнаружить укороченный перкуторный звук, наблюдаются напряжение мышц передней брюшной стенки и нередко симптомы раздражения брюшины. Обусловлен этот симптомокомплекс развитием мезаденита, терминального илеита или специфического аппендицита.

Больные часто жалуются на тяжесть и боли в правом подреберье. Печень увеличена и болезненна, возможно желтушное окрашивание кожи и склер, потемнение мочи. При определении функциональных проб печени выявляется уробилинемия, гипербилирубинемия, повышенная активность трансфераз, реже повышение активности ферментов – маркеров холестаза.

Увеличенная селезенка выявляется у 10 – 18 % больных. Возможно токсическое поражение почек, которое характеризуется скоропроходящей альбуминурией, микрогематурией и цилиндрурией.

Для гемограммы характерны лейкоцитоз (10 – 26 %  $10^9$ /л и выше), увеличение процента незрелых палочкоядерных нейтрофилов, эозинофилия (5 – 26 %), тромбоцитопения. Скорость оседания эритроцитов 20 – 40 мм/ч, реже до 60 мм/ч. Тяжесть течения псевдотуберкулеза определяется выраженностью интоксикации и степенью вовлечения в патологический

процесс внутренних органов. Выделяют легкие, средней тяжести и тяжелые формы.

Возможны обострения и рецидивы. Обострение характеризуется повышением температуры тела, появлением новых органных поражений или усилением угасающих симптомов. Рецидив развивается через 1 – 3 нед. после «исчезновения» клиники, вновь появляются типичные признаки болезни. Обычно бывает 1 – 2 рецидива, реже 3 и более.

Абдоминальная форма протекает с преобладанием синдрома поражения желудочно-кишечного тракта: боли в животе, тошнота, рвота, понос, признаки терминального илеита, мезаденита, аппендицита.

Желтушная форма характеризуется болями в правом подреберье, потемнением мочи, желтушностью кожи, склер, видимых слизистых оболочек, увеличением печени, гипербилирубинемией, гипертрансфераземией.

Для артралгической формы характерны выраженные артралгии, обездвиженность больных.

Экзантемная форма проявляется сыпью, обычно точечной, иногда мелкоточечной, симптомами «капюшона», «перчаток», «носков».

Катаральная форма встречается реже, характеризуется кашлем, насморком, першением и болями в горле, гиперемией и отеком слизистой оболочки рото-

глотки. К смешанной форме относятся заболевания, протекающие с четко выраженными признаками двух и более клинических форм.

*Генерализованная форма* отличается тяжелым течением, характеризующимся высокой температурой тела, выраженностью интоксикации, наличием экзантемы и поражением ряда органов. Эта форма наблюдается у лиц со значительно сниженной общей реактивностью организма, у пожилых людей, у страдающих хроническими заболеваниями печени, сахарным диабетом, болезнями крови, алкоголизмом. Течение длительное, рецидивирующее, с формированием множественных гнойных поражений внутренних органов, высокой летальностью.

Стертая и латентная формы выявляются при целенаправленном лабораторном обследовании в очаге псевдотуберкулеза.

При псевдотуберкулезе продолжительность болезни обычно не превышает 1,5 мес. Но иногда встречается затяжное течение (1,5 – 3 мес.), а в редких случаях повторные рецидивы значительно увеличивают продолжительность заболевания до 6 мес. и более.

Наиболее частыми осложнениями псевдотуберкулеза являются: крапивница, отек Квинке, реактивные артриты, узловатая эритема, синдром Рейтера.

Иногда возможно развитие псевдотуберкулезного

менингита и менингоэнцефалита, нефрита, острой почечной недостаточности, миокардита, пневмонии. Известны хронические заболевания опорно-двигательного аппарата и желудочно-кишечного тракта, этиологически связанные с псевдотуберкулезом, которые можно расценивать как клинические проявления последствий заболевания.

**Диагностика.** Клинический диагноз основывается на сочетании таких характерных для псевдотуберкулеза признаках, как острое начало заболевания, общая интоксикация, лихорадка, экзантема, симптомы «капюшона», «перчаток», «носков», катаральное воспаление слизистой оболочки ротоглотки, признаки поражения желудочно-кишечного тракта, в том числе «малиновый» язык, синдром гепатита, поражение суставов, аллергические симптомы.

Окончательный диагноз устанавливают по данным лабораторных методов – бактериологического и серологического. Основными материалами для бактериологического исследования служат фекалии, рвотные массы, моча, мазки слизи из ротоглотки, удаленного аппендикса. Применяют методику Паттерсона и Кука, основанную на способности *Y. pseudotuberculosis* расти при пониженной температуре в среде «подращивания» (стерильный фосфатно-солевой буфер pH 7,4, среда Серова и др.).

Из серологических методов диагностики используют реакции агглютинации, РНГА, ИФА, РСК. Внедряется ПЦР и иммуноблотинг для диагностики псевдотуберкулеза. Эти методы значительно увеличивают вероятность правильного лабораторного диагноза уже при первом обследовании больного.

*Дифференциальная диагностика* псевдотуберкулеза зависит от клинической формы и периода болезни. Генерализованную форму приходится дифференцировать с тифо-паратифозными заболеваниями и сепсисом, абдоминальную – с локализованными формами сальмонеллеза, острой дизентерией, острым аппендицитом, геморрагической лихорадкой, энтеровирусными заболеваниями, брюшным тифом, желтушную – с вирусными гепатитами, лептоспирозом, артралгическую – с ревматизмом, экзантемную – со скарлатиной, краснухой, лекарственной болезнью, катаральную – с гриппом и другими острыми респираторными заболеваниями.

*Лечение.* В комплексной терапии ведущее место занимает этиотропная терапия. Используют фторхинолоны – ципрофлоксацин, офлоксацин с длительностью курса лечения 10 дней. Применяют также цефалоспорины III поколения (цифтриаксон, цефатоксим), хлорамфеникол. Оптимален 2-недельный курс терапии в дозе 0,5 г 4 раза в сутки, при менингите –

левомицетина сулцинат парентерально.

Без антибиотикотерапии у половины больных развиваются рецидивы, в том числе при легком течении болезни.

Наряду с этиотропной проводится патогенетическая терапия с учетом клинического варианта болезни. Одновременно проводят дезинтоксикационную терапию, назначают общеукрепляющие, стимулирующие и десенсибилизирующие средства.

При развитии мезаденита, терминального илеита, аппендицита, сопровождающихся симптомокомплексом «острого живота», больной нуждается в наблюдении хирурга, который вместе с инфекционистом определяет показания к операции.

*Прогноз* обычно благоприятный. Исключение составляет генерализованная форма, при которой прогноз всегда серьезный и часто неблагоприятный. Больных выписывают из стационара после полного клинического выздоровления и двукратного отрицательного бактериологического исследования испражнений.

*Профилактика* направлена на предупреждение заражения микробами овощей, фруктов и корнеплодов. Необходимо оградить пищевые продукты от доступа к ним грызунов, птиц, домашних животных. Целесообразно исключить из рациона сырую воду и моло-



ко. Важное профилактическое значение имеют дератизационные мероприятия на объектах питания, водоснабжения и животноводческих комплексах.

## 5.6. Иерсиниоз кишечный

Иерсиниоз (*yersiniosis*) (син. иерсиниоз) – зоонозное природно-антропургическое острое бактериальное заболевание с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, характеризующееся лихорадкой, симптомами интоксикации и поражением пищеварительного тракта и выраженной токсико-аллергической симптоматикой.

*Исторические сведения.* Впервые заболевание выявлено в США, где с 1923 по 1957 г. было выделено около 15 штаммов бактерий, классифицированных в то время как атипичные варианты псевдотуберкулезного микроба. Дж. Шлейфстейн и М. Колеман в 1939 г. описали бактерий под названием «неидентифицированные микроорганизмы». В дальнейшем название бактерий неоднократно менялось, пока не утвердилось современное наименование *Yersinia enterocolitica*.

Широкое распространение кишечного иерсиниоза среди животных и человека началось с конца 60-х гг. XX в. По данным ВОЗ, в 1966 г. в мире было описа-

но только 23 случая иерсиниоза у человека. В настоящее время эта инфекция постоянно регистрируется во многих странах Европы, Америки, Азии и Африки.

**Этиология.** *Yersinia enterocolitica* – грамотрицательная овоидной формы бактерия из семейства *Enterobacteriaceae* рода *Yersinia*. Иерсинии представляют собой грамотрицательные палочки размером (1,8 – 2,7) × (0,7 – 0,9) мкм, которые красятся всеми анилиновыми красителями с биполярным усилением окрашивания. Спор, как правило, не образуют, но имеют капсулу. При 18 – 20 °С иерсинии достаточно подвижны. Являются факультативными анаэробами. Бактерии содержат О- и Н-антигены, различия в строении О-антигенов позволили выделить более 50 сероваров иерсиний. Наибольшее значение в патологии человека имеют серовары О3, О5, О7, О8, О9. По биохимическим свойствам выделяют 5 биоваров.

Оптимум роста 22 – 28 °С. Эти микроорганизмы – психрофилы, могут размножаться при температуре 0 – 4 °С, но и при 45 °С. Подобно возбудителям псевдотуберкулеза, иерсинии при температуре холодильника способны сохраняться и размножаться на овощах, корнеплодах и других пищевых продуктах.

В воде при температуре 18 – 20 °С выживают более 40 дней, а при температуре 4 °С – 250 дней. Могут сохраняться в таких пищевых продуктах, как молоко и

хлеб, на свежих овощах (морковь, яблоки) и до 2 мес. В фекалиях в замороженном состоянии сохраняются до 3 мес., а при комнатной температуре 7 дней. Плохо переносят высушивание и нагревание. При температуре выше 60 °С погибают через 30 мин, при кипячении погибают через несколько секунд. Чувствительны к действию обычных дезинфектантов. Способны расти на простых и обедненных питательных средах.

Для *Y. enterocolitica* различных сероваров характерны адгезия, колонизация на поверхности кишечного эпителия и энтеротоксигенность, при разрушении бактериальных клеток выделяется эндотоксин.

**Эпидемиология.** Между иерсиниозом кишечным и псевдотуберкулезом в эпидемиологическом аспекте много общего. Оба возбудителя широко распространены в окружающей природе и относятся к сапрозоонозам. Механизм передачи возбудителя фекально-оральный, а основной путь передачи – пищевой, однако не исключены бытовой и водный. По механизму передачи иерсиниозы можно отнести к группе кишечных инфекций, по источнику инфекции – к зоонозам.

Резервуаром и источником *Y. enterocolitica* являются различные виды животных, в частности свиньи, крупный рогатый скот, собаки, кошки, грызуны, птицы, иногда человек – больной или носитель. Грызуны наи-

более восприимчивые к возбудителю. У них могут возникать эпизоотии, выражена зимне-весенняя сезонность.

Период заразности источника зависит от длительности проявления симптомов болезни и обычно длится 2 – 3 нед., иногда затягивается до 2 – 3 мес. *Y. enterocolitica* также обладает свойствами, характерными для типичных сапрофитов, поэтому резервуаром инфекции служит и почва.

Естественная восприимчивость людей не очень велика, у практически здоровых лиц инфекционный процесс часто имеет бессимптомное течение, вызывая иммунный ответ. Наиболее поражаемая часть населения – лица молодого возраста (15 – 40 лет) и дети 1 – 3 лет. Чаще болеют те, кто питается в общепите. Заболевание регистрируется круглый год, но чаще с февраля по май. Клинически выраженные формы, тем более тяжелое течение болезни, возникают в основном у детей с неблагоприятным преморбидным фоном, среди взрослых у ослабленных лиц с явлениями иммунодефицита.

Распространен кишечный иерсиниоз во всех странах мира, но уровень заболеваемости более высок в экономически развитых странах с широкой сетью централизованного снабжения пищевыми продуктами. Болеют преимущественно жители городов и по-

селков городского типа, где население чаще пользуется предприятиями общественного питания.

Групповые заболевания чаще связаны с употреблением различных овощных салатов, особенно из капусты, хранившейся в загрязненных выделениями грызунов овощехранилищах. Описаны семейные и внутрибольничные вспышки. Заболеваемость регистрируется в течение всего года.

Как правило, человек от человека не заражается, но возможны внутрибольничные заболевания, связанные с заражениями от носителей, которые не имеют сезонности. Чаще заболевание возникает как спорадическое, хотя могут регистрироваться и групповые вспышки, объединенные одним источником питания, а в местности, где возбудитель циркулирует среди грызунов, заболевание может носить эндемичный характер.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.*  
Для возникновения кишечного иерсиниоза нужно большое количество микробов, что сближает их с условно-патогенными микробами. Поступая через рот в организм, иерсинии попадают в желудок, где частично разрушаются под действием кислой среды. Преодолевшие защитный барьер желудка иерсинии внедряются в слизистую оболочку подвздошной кишки и ее лимфоидные образования. В результате развива-

ется различной выраженности воспалительный процесс – терминальный илеит. Дальше бактерии по лимфатическим сосудам проникают в мезентериальные лимфатические узлы и вызывают мезаденит. Возможно вовлечение в патологический процесс червеобразного отростка и слепой кишки. В связи с разрушением иерсиний развиваются токсический и аллергический процессы.

На этой фазе инфекционный процесс, приобретая черты локализованной формы, может завершиться. Но если бактерии преодолевают лимфатический барьер кишечника, развивается генерализованная форма болезни. В этих случаях токсико-аллергические поражения могут захватить многие органы и системы, в первую очередь печень и селезенку, возможно развитие полилимфаденита, полиартрита, остита, миозита, нефрита, уретрита, менингита и др. У части больных преобладают иммунопатологические реакции, служащие толчком к развитию системных заболеваний по типу коллагенозов.

Как правило, инфекционный процесс завершается освобождением организма от возбудителя и наступает выздоровление.

Иммунный ответ при иерсиниозе не является достаточно прочным, с чем связано нередкое развитие обострений и рецидивов болезни.

У умерших от тяжелых форм кишечного иерсиниоза при патоморфологическом исследовании выявляют гиперемию и гиперплазию мезентериальных лимфатических узлов с явлениями абсцедирующего ретикулоцитарного лимфаденита, уплотнение брыжейки, четко отграниченное воспаление в дистальном отделе тонкой кишки протяженностью 15 – 100 см, иногда встречаются язвенно-некротические изменения слизистой оболочки червеобразного отростка, а также воспалительная реакция всех его слоев от катаральной до флегмонозной формы. При генерализованных формах обнаруживают геморрагический отек и некроз слизистой оболочки подвздошной кишки, увеличенные, гиперемированные брыжеечные лимфатические узлы, множественные мелкие некротические очаги или абсцессы в печени и селезенке, из содержимого которых выделяются иерсинии.

*Клиническая картина.* Инкубационный период от 15 ч до 15 сут, в среднем 3 – 7 сут. Клинически иерсиниоз характеризуется полиморфизмом проявлений, но наиболее часто болезнь начинается с острого гастроэнтерита.

По тяжести течения выделяют легкое, средней тяжести и тяжелое течение, что определяется выраженностью интоксикационного синдрома и степенью вовлечения в патологический процесс внутренних орга-

нов. Чаще заболевание протекает в легкой и средней тяжести формах.

Общепринятой клинической классификации иерсиниоза нет. Выделяют локализованные и генерализованные формы. По клиническим проявлениям среди локализованных форм различают гастроинтестинальную с клиникой гастроэнтерита, энтероколита, гастроэнтероколита (течение чаще легкое или средней тяжести, преобладает у взрослых), абдоминальную (бывает преимущественно у детей, клиническая картина напоминает аппендицит). Генерализованная форма протекает в виде желтушного, экзантемного, артралгического и септического вариантов.

Всем формам присущи некоторые общие черты. Начинается заболевание остро, без продромы. У больного возникает озноб, повышается температура тела до 38 – 40 °С. Лихорадка ремиттирующего или неправильного типа, длится до 5 дней, при септических формах дольше, сопровождается потрясающим ознобом и потом.

Вследствие интоксикации возникают головная боль, слабость, адинамия. В связи с поражением желудочно-кишечного тракта имеет место тошнота, рвота, диарея, боли в животе схваткообразного или постоянного характера. Нередко отмечают гиперемия конъюнктив, инъекция сосудов склер. Слизистая обо-



лочка зева диффузно гиперемирована. Язык, обложенный в первые дни болезни белым налетом, часто к 5 – 7-му дню очищается и становится «малиновым».

При пальпации находят умеренно увеличенные и болезненные периферические лимфатические узлы. Определяются лабильность и учащение пульса, соответствующее температуре тела, несколько сниженное артериальное давление.

При пальпации живота отмечаются болезненность и урчание в илеоцекальной области, иногда в эпи- и мезогастрии. У больных с пониженным питанием можно прощупать увеличенные и болезненные мезентериальные лимфатические узлы.

В периферической крови наблюдаются лейкоцитоз, нейтрофилез, палочкоядерный сдвиг, увеличение СОЭ, иногда эозинофилия.

На 2 – 3-й неделе болезни как проявление иммунопатологии появляются уртикарные, макулезные, макулопапулезные высыпания с локализацией на туловище и конечностях, чаще в области крупных суставов. У части больных развивается инфекционно-аллергический полиартрит, обычно в процесс вовлекаются 2 – 4 сустава, отмечаются отеки, покраснение, повышение температуры в области пораженных суставов.

Гастроинтестинальная (гастроэнтероколитиче-

ская) форма встречается чаще других, составляя около 70 % заболеваний. Начинается остро, повышается температура тела до 38 – 39 °С. Появляются головная боль, недомогание, бессонница, анорексия, озноб. Локализуются боли в эпигастрии, вокруг пупка, в правой подвздошной области, иногда в правом подреберье. Появляется жидкий, вязкий, с резким запахом стул. В случаях вовлечения в патологический процесс толстой кишки в стуле обнаруживается примесь слизи, иногда крови. Частота стула от 3 до 15 раз в сутки.

Эта форма может протекать в виде энтерита, энтероколита и гастроэнтероколита. Продолжительность гастроинтестинальной формы иерсиниоза от 2 дней до 2 нед.

Желтушная форма может развиваться или одновременно с гастроинтестинальной, или спустя 2 – 3 дня после появления гастроэнтероколита. В клинике на первый план выступают симптомы поражения печени, так как развивается токсический гепатит. Больные жалуются на тяжесть и боли в правом подреберье, иногда зуд кожи. Появляется желтушность кожи и склер. Печень увеличена, болезненна при пальпации. Отмечается потемнение мочи, обесцвечивается кал. Выявляется нарушение функциональных проб печени – гипербилирубинемия и гипертрансфераземия.

Экзантемная форма характеризуется синдромом интоксикации и экзантемой. На 1 – 6-й день болезни на коже появляется сыпь, она может быть точечной, мелко- или крупнопятнистой без зуда кожи. Обычно сыпь исчезает бесследно через 2 – 5 дней, на месте бывшей сыпи бывает отрубевидное шелушение.

Для артралгической формы характерны лихорадка, интоксикация, но доминируют в клинике сильные боли в суставах, они являются основной жалобой больных. Артралгии иногда вызывают обездвиживание больных и бессонницу. При осмотре суставы внешне не изменены.

Септическая форма встречается редко. Она проявляется высокой лихорадкой с суточными размахами до 2 °С, ознобом, увеличением печени, селезенки и поражением различных органов. У больного может развиваться инфекционный эндокардит, пневмония, нефрит с острой почечной недостаточностью, гепатит. Заболевание нередко сопровождается развитием симптомокомплекса «инфекционно-токсической почки». В некоторых случаях наблюдаются признаки серозного менингита, менингоэнцефалита.

Течение болезни может осложниться аллергической экзантемой (крапивница, узловатая эритема), отеком Квинке, артритом с преимущественным поражением крупных суставов, миокардитом, уретритом,

конъюнктивитом, аппендицитом. Развиваются осложнения чаще на 2 – 3-й неделе.

*Диагноз.* Кишечный иерсиниоз клинически можно диагностировать на основании острого начала, интоксикации, лихорадки, симптомов острого гастроэнтероколита в сочетании с экзантемой, желтухой, артралгиями.

Современная лабораторная диагностика базируется на обнаружении фрагмента генома возбудителя методом ПЦР в кале или крови. Используются также серологические методы, а именно определение антител методом РСК, ИФА, РА и РПГА. Для бактериологического исследования у больных берут испражнения (3 – 5 г) и мочу (50 – 100 мл), по показаниям – мокроту, желчь, гной из абсцессов, спинномозговую жидкость. Взятый материал до отправления в лабораторию хранят в холодильнике, в качестве среды накопления используют забуференный или 0,85 % изотонический раствор хлорида натрия слабощелочной реакции. Через сутки инкубации в холодильнике пробирку с материалом помещают в холодильную камеру при температуре  $-12 \dots -18 \text{ }^\circ\text{C}$  на 18 – 20 ч или при температуре  $-24 \dots -30 \text{ }^\circ\text{C}$  на 2 – 3 ч («холодовой удар»). После подращивания в термостате проводят посев на плотные среды (агар Эндо или среда Серова) и выращивают в термостате при температуре

22 – 25 °С. Идентификацию проводят на стандартных средах Гисса; у штаммов, обладающих свойствами *Y. enterocolitica*, проводят определение биовара с помощью РА на стекле с сывороткой против различных сероваров этого вида. Титры антител, учитываемых при серологической диагностике в РПГА, равны 1: 100 – 1: 200, нарастают в динамике.

*Дифференциальный диагноз* проводят с острыми желудочно-кишечными инфекционными заболеваниями (дизентерией, эшерихиозом, сальмонеллезом, псевдотуберкулезом), вирусным гепатитом, скарлатиной, токсико-аллергической эритемой.

*Лечение.* Из этиотропных средств наиболее эффективны левомецетин (по 0,5 г 4 раза в сутки), тетрациклин (по 0,2 г 4 раза в день внутрь), стрептомицин (по 0,5 г 2 раза в день внутримышечно). При септической форме парентерально назначают цефалоспорины и фторхинолоны в тех же дозах, что и при псевдотуберкулезе. Длительность курса лечения зависит от формы и тяжести болезни, при легком течении она составляет 5 – 7 дней, при средней тяжести и тяжелом – до 14 дней.

*Прогноз* в большинстве случаев благоприятный, за исключением септической формы. Обострения и рецидивы часто осложняют течение иерсиниоза, они характеризуются повторной волной лихорадки и симп-

томами поражения желудочно-кишечного тракта в сочетании с внеабдоминальными проявлениями, типичными для периода разгара.

*Профилактика* иерсиниоза проводится так же, как при острых кишечных инфекциях и псевдотуберкулезе. Специфическая профилактика иерсиниоза не разработана.

## 5.7. Сап

Сап (*malleus*) – зоонозное инфекционное заболевание, которое протекает по типу септикопиемии с образованием специфических гранулем, абсцессов в различных тканях и органах.

*Исторические сведения.* Сап как тяжелое заболевание был известен с древних времен, по-видимому, его знали уже Гиппократ и Аристотель. Заражение сапом человека от лошади впервые было описано в 1783 г., а в 1797 г. установлено, что заболевание человеку передается через предметы, зараженные выделениями больного животного. В 1881 г. румынский бактериолог В. Бабеш выявил возбудителя сапа в срезках тканей и гное из язв больного человека. Русский исследователь Н. Н. Васильев (1883) обнаружил возбудителя сапа в крови больных людей и указал на его тождественность с возбудителем заболе-

вания у лошадей. В чистой культуре микроб был получен в 1882 г. Ф. А. Леффлером.

В прошлом сап был распространен во многих странах мира. От этого заболевания погибало огромное количество лошадей. Заболеваемость людей в то время составляла 150—200 случаев в год. С конца XIX в. стали проводиться мероприятия, которые позволили резко снизить заболеваемость сапом. В 1919 г. Народным комиссариатом здравоохранения нашей страны был издан декрет «О мерах прекращения сапа у лошадей». Проводимые в дальнейшем мероприятия медико-ветеринарного характера обеспечили полную ликвидацию этой инфекции в России.

*Этиология.* Возбудитель — *Pseudomonas (Burkholderia) mallei*, рода *Pseudomonas* — представляет собой грамотрицательную палочку длиной 2 – 4 мкм, шириной 0,5 – 1 мкм с закругленными или слегка заостренными концами. Спор и капсул не образует, жгутиков не имеет, хорошо растет на обычных питательных средах. Во внешней среде (вода, почва) сохраняется 1 – 1,5 мес. Погибает при нагревании и воздействии различных дезинфицирующих средств. Возбудитель чувствителен (в пробирке) к гентамицину, макролидам, стрептомицину, антибиотикам тетрациклиновой группы и некоторым сульфаниламидам (норсульфазол).

*Эпидемиология.* Резервуаром и источником инфекции служат некоторые домашние животные (лошадь, мул, осел, верблюд), особенно больные острой формой сапа. Заболевания среди людей встречаются редко.

Прежде сап был распространен повсеместно. В настоящее время возможен его занос из азиатских стран (Китай, Монголия, Афганистан и др.). Кроме того, сап сохранился в Африке, Южной Америке. В США и Западной Европе сап не встречается, в нашей стране не встречается уже многие годы. Заражение наступает при попадании возбудителя на поврежденную кожу, слизистую оболочку респираторного и пищеварительного трактов. В лабораторных условиях возможно аэрогенное заражение. В США было описано заражение научного сотрудника военной лаборатории, которому было проведено лечение имипенемом и доксициклином с быстрым клиническим эффектом.

*Патогенез.* Ворота инфекции – поврежденная кожа или слизистые оболочки. Протекает заболевание по типу септикопиемии с образованием специфических гранул, абсцессов в различных тканях и органах. На месте внедрения возбудителя могут возникнуть сапные узелки – гранулемы, подвергающиеся затем распаду. Возбудитель проникает в регионарные лимфатические узлы, где развивается воспалитель-



ный процесс с гнойным распадом. Затем гематогенным путем возбудитель разносится по всему организму и обуславливает возникновение вторичных септических очагов в мышцах и внутренних органах. Эти очаги могут вскрываться. Часто поражаются легкие с формированием абсцессов, бронхоэктазов, пневмосклероза. Могут развиваться гнойный менингит и абсцессы головного мозга. *Клиническая картина.* Инкубационный период чаще длится 1 – 5 сут. Болезнь начинается остро с озноба и повышения температуры тела, головной боли, разбитости, артралгии и миалгии. На месте проникновения возбудителя образуется папула темно-красного цвета, которая быстро превращается в пустулу и затем изъязвляется. После генерализации инфекции, появляются множественные пустулы, большая часть которых превращается в язвы. Сапная язва кратерообразная с характерным салынным дном и окружена венчиком сапных узелков, которые некротизируются. Особенно часто поражается кожа лица. Наблюдаются сукровичные выделения из носа. В дальнейшем процесс захватывает внутренние органы, чаще легкие, а также мышцы, хрящи, кости. Образуются абсцессы и глубокие инфильтраты с последующим гнойным расплавлением. Общее состояние больных резко ухудшается, лихорадка имеет гектический характер. Падает АД, тоны сердца становят-

ся глужими, появляется слизисто-кровянистая мокрота.

Для острой легочной формы сапа, которая развивается при аэрогенном механизме инфицирования, характерны клиническая картина пневмонии, увеличение лимфоузлов, спленомегалия. На рентгенограмме грудной клетки выявляют очаговые тени, иногда – картину бронхопневмонии.

Для септической формы характерны папулезная и пустулезная сыпь и тяжелые нарушения общего состояния, быстро приводящие к смерти.

Хронический сап развивается постепенно, протекает в виде обострений и ремиссий. Основные клинические симптомы: общая интоксикация, лихорадка неправильного типа, множественные пустулы, склонные к изъязвлению, абсцессы в мышцах с образованием характерных свищей, сливная пневмония с множественными абсцессами. Могут развиваться кахексия и общий вторичный амилоидоз.

*Диагноз и дифференциальный диагноз.* Распознавание инфекции основывается на эпидемиологических предпосылках (контакт с больными животными) и характерной клинической картине. Сап дифференцируют от сепсиса, абсцесса легких, мелиоидоза, туберкулеза легких и легочных форм микозов (аспергиллеза, нокардиоза, гистоплазмоза и др.).

Из лабораторных методов в диагностике используют выделение возбудителя и серологические реакции (РСК, агглютинации, РПГА). Для выделения возбудителей берут гнойное отделяемое язв, пунктата абсцессов, выделения из носа. Дополнительным методом служит аллергическая проба с маллеином. Маллеин вводят внутривенно – 0,1 мл в разведении 1:100. Проба становится положительной со 2 – 3-й недели болезни.

*Лечение.* Во всех случаях госпитализация больных сапом обязательна. Назначают гентамицин или новые макролиды. Опыт США показал эффективность лечения ирмипенемом и доксициклином. При образовании абсцессов проводится хирургическое дренирование. При септической форме сапа проводят меры, направленные на поддержание жизненно важных функций.

*Прогноз* нелеченного острого сапа всегда неблагоприятный. При хроническом сапе летальность достигала 50 %. Современные способы лечения, особенно при раннем начале терапии, делают прогноз более благоприятным.

*Профилактика.* Проводятся санитарно-ветеринарные меры (выявление и уничтожение больных острой формой сапа животных, наблюдение за положительно реагирующими на маллеин). Для предупрежде-

ния сапа проводят карантинирование вновь поступающих в хозяйство лошадей, клинический осмотр и их маллеинизацию; поголовную маллеинизацию лошадей хозяйства осуществляют 2 раза в год. При появлении сапа на хозяйство накладывают карантин, проводят клинический осмотр и маллеинизацию всех лошадей.

Больные люди подлежат изоляции и госпитализации в инфекционные стационары, приспособленные для работы с больными с особо опасными инфекциями. Инфицированным, но еще не заболевшим людям проводится экстренная профилактика сульфатиозолом (из расчета 0,1 г/кг/сут в течение 5 дней). В лабораториях работают при соблюдении всех правил работы с особо опасными возбудителями (защита глаз и дыхательных путей, резиновые перчатки). При аварии все лица, которые были в помещении, подлежат наблюдению в течение 21 дня. Специфическая профилактика не разработана.

## **5.8. Мелиоидоз**

Мелиоидоз (син.: ложный сап, сап Восточной Индии, псевдохолера, пневмоэнтерит, септицемия морфинистов, болезнь Уитмора) – острая инфекционная болезнь, протекающая в виде тяжелого сепсиса с об-

разованим множественных абсцессов в различных органах или в виде относительно доброкачественных легочных форм.

**Этиология.** Возбудитель — *Pseudomonas pseudomallei* (бацилла Уитмора). В 1911 г. А. Уитмор при вскрытии трупов людей, погибших от неизвестных причин, обнаружил изменения в организме, свойственные сапу. В 1912 г. он совместно с К. Кришнасвами сообщил о выделении из крови трупов людей микроорганизма, близкого по свойствам к возбудителю сапа, получившего название *Bacterium pseudomallei*. *Pseudomonas pseudomallei* относится к роду *Pseudomonas*, семейству *Pseudomonadaceae*. Эта бактерия представляет собой грамотрицательную, биполярно окрашивающуюся палочку длиной 2 – 6 мкм и шириной 0,5 – 1 мкм. Возбудитель мелиоидоза – аэроб, имеет жгутики, подвижен, хорошо растет на питательных средах. Он обладает способностью к продукции экзотоксина, при гибели микроба освобождается термостабильный эндотоксин. Возбудитель длительно сохраняется во внешней среде. Во влажной среде выживает до 30 дней, в гниющих материалах – около 24 дней, в воде – до месяца и более. Погибает при нагревании и под воздействием дезинфицирующих средств. Различают 2 антигенных типа возбудителя: тип I (азиатский), широко распро-

страненный повсюду, включая Австралию, и тип II (австралийский), распространенный преимущественно в Австралии. Патогенность этих типов существенно не различается. Возбудитель чувствителен к левомицетину, тетрациклину, канамицину, некоторым сульфаниламидным препаратам.

*Эпидемиология.* Мелиоидоз эндемичен для стран Юго-Восточной Азии и Северной Австралии, где он наблюдается у человека и животных. Эндемичен он во Вьетнаме, Мьянме (Бирме), Малайзии, Кампучии, Таиланде. Наблюдается мелиоидоз и в соседних странах – Индии, Индонезии, Борнео, Филиппинах, Шри Ланке (Цейлоне). О единичных случаях заболеваний сообщали с Мадагаскара, из Кении, Нигера, Турции, Ирана, а также из Панамы и Эквадора. В странах Европы и в США случаи мелиоидоза являются завозными. Так, в США с 1973 г., когда все американские войска были отозваны из Вьетнама, было зарегистрировано 343 случая мелиоидоза среди солдат, из которых умерло 36 человек (летальность – 10,4 %).

В эндемичных по мелиоидозу регионах основным резервуаром возбудителя в природе являются почва и вода, загрязненные выделениями инфицированных животных. В этих районах возбудитель может быть выделен из почвы, стоячих водоемов, прудов, рисовых плантаций. Животные выделяют возбудите-

ля с мочой и испражнениями, сами инфицируются при употреблении кормов и воды. Мелиоидозная инфекция может наблюдаться у многих видов животных: крыс, мышевидных грызунов, кроликов, коров, собак, кошек, кенгуру и др. Членистоногие не участвуют в передаче инфекции. В эндемичных районах мелиоидоз распространен широко, о чем свидетельствует тот факт, что у 7 – 10 % взрослого населения этих районов обнаруживают антитела к возбудителю мелиоидоза. Заражение человека может произойти при употреблении инфицированной пищи или воды, а также аэрогенным механизмом (воздушно-пылевым). Часто инфицирование наступает при загрязнении мелких повреждений кожи почвой. Экспериментально доказана возможность трансмиссивной передачи возбудителя через укусы блох и комаров. Заражение человека от человека наблюдается крайне редко. Описан случай половой передачи инфекции больным хроническим простатитом (в секрете предстательной железы выявлен возбудитель мелиоидоза) супруге, которая никогда не была в эндемичных районах. Выявлено заболевание у медицинской сестры, которая не была в эндемичных районах, но работала в палатах для больных мелиоидозом. Это указывает на возможность внутрибольничной инфекции лиц с ослабленным иммунитетом.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.*

Механизм заражения возбудителем мелиоидоза изучен недостаточно. Считается, что воротами инфекции являются мелкие повреждения кожи или слизистой оболочки органов пищеварения или респираторного тракта. Лимфогенно возбудитель достигает регионарных лимфатических узлов, где размножается, иногда с образованием гнойного очага. При септических формах мелиоидоза возбудитель проникает в кровь и гематогенно распространяется по различным органам и системам, образуя там множество вторичных очагов с казеозным распадом и абсцессами. Большинство очагов развивается в легких, единичные абсцессы – в других органах. При подостром течении очаги в легких характеризуются большими размерами, а вторичные очаги обнаруживаются во всех органах и тканях – коже, подкожной клетчатке, печени, селезенке, почках, костях, мозговых оболочках, головном мозге, лимфатических узлах. Вторичные очаги состоят из центральной зоны казеозного некроза, окруженной грануляционной тканью. Кальцификаты не развиваются. Септическое течение мелиоидоза наблюдается у резко ослабленных лиц.

Вероятно, мелиоидоз может протекать и в виде латентной инфекции. Например, в США наблюдались случаи мелиоидоза у лиц, которые несколько лет назад возвратились из эндемичных районов Юго-Во-



сточной Азии.

После перенесенного мелиоидоза в крови появляются антитела. Случаи повторного заболевания мелиоидозом не описаны.

*Клиническая картина.* Инкубационный период продолжается всего 2 – 3 дня (по данным о лабораторных заражениях, со времени повреждения кожи и до развития болезни). В МКБ-10 мелиоидоз подразделяется на острую, подострую и хроническую формы:

- острый или молниеносный мелиоидоз;
- подострый и хронический мелиоидоз;
- другой уточненный мелиоидоз;
- мелиоидоз неуточненный.

Клинически мелиоидоз классифицируют на формы:

- септическая (острая, подострая, хроническая);
- легочная (инфильтративная, абсцедирующая);
- рецидивирующая;
- латентная.

*Септическая форма.* У отдельных больных эта форма начинается относительно постепенно. Вначале появляется воспалительный инфильтрат на месте внедрения возбудителя (повреждения кожи), развивается регионарный лимфаденит, повышается температура тела, и довольно скоро болезнь приобретает септическое течение. У большинства же больных септическая форма начинается внезапно с озноба, высо-

кой лихорадки, резкой головной боли, одышки. В некоторых случаях заболевание протекает бурно, и больной умирает от инфекционно-токсического шока через 2 – 4 дня до развития у него вторичных септических очагов (молниеносная форма). В других случаях первичным очагом являются воспалительные изменения в легких, из которых затем гематогенно инфекция распространяется по различным органам и системам. Появляется общая слабость, температура тела с ознобом повышается до 39 °С и выше, больного беспокоят кашель, боли в груди плеврального характера, выявляется притупление перкуторного звука, над пораженными отделами легких выслушиваются влажные хрипы. Процесс чаще локализуется в верхних долях. Затем тяжесть течения нарастает. Появляются множественные пустулы на коже и абсцессы в мышцах и внутренних органах. Болезнь продолжается 8 – 12 дней.

Очень быстрое развитие септической инфекции наблюдается у ослабленных лиц (больные наркоманией, диабетом, страдающие алкоголизмом и др.). В этих случаях быстро нарастают лихорадка и признаки общей интоксикации. Одновременно появляются признаки поражения легких и множественные поражения других органов. Отмечается фарингит, пустулезная сыпь по всему телу, жидкий водянистый стул,

выраженная одышка, цианоз. У части больных появляются гнойные артриты, менингит, нарушение сознания. При рентгенографии легких отмечаются узелковые затенения диаметром около 10 мм, склонные к слиянию в более крупные инфильтраты. Эти формы болезни обычно не поддаются терапии.

При подострых и хронических формах заболевания отмечается более длительное течение с образованием вяло текущих абсцессов в различных органах и тканях. Эти формы периодически дают ремиссии, однако без этиотропной терапии больные также умирают в течение месяца (подострые формы) или через несколько месяцев (хронические формы).

*Легочная форма* может начинаться внезапно, но чаще это заболевание развивается исподволь, иной раз выявляется даже случайно при рентгенологических исследованиях. Основные признаки этой формы мелиоидоза – повышение температуры тела, боли в груди, кашель с гнойной, иногда кровянистой мокротой, нарастающая слабость, исхудание. Лихорадка имеет обычно неправильный или интермиттирующий характер с ознобом и потом. У больных появляются кашель с большим количеством гнойной мокроты, колющие боли в грудной клетке, понижается аппетит, отмечается слабость; потеря массы тела составляет в среднем 10 – 15 кг. Гемограмма характеризуется

нейтрофильным лейкоцитозом, СОЭ повышена. При рентгенологическом исследовании изменения очень сходны с туберкулезными. Поражаются чаще верхние доли легких, у большинства больных с образованием тонкостенных полостей диаметром 1 – 4 см. У некоторых больных может быть несколько полостей (2 – 3 и более). Иногда поражение легких протекает в виде инфильтратов без казеозного распада и образования полостей.

*Рецидивирующий мелиоидоз.* Возбудитель мелиоидоза может длительно сохраняться в организме в виде латентной инфекции. Активизация латентной инфекции может проявляться в виде острого септического или легочного заболевания или в виде хронического локализованного гнойного заболевания. Рецидив развивается через длительное время после первичного инфицирования. Описан случай рецидива через 26 лет после заражения. Рецидив может быть спровоцирован хирургическим вмешательством, тяжелой гриппозной пневмонией, лучевой терапией и пр. Необходимо учитывать активизацию латентной мелиоидозной инфекции у больных СПИДом.

*Диагноз и дифференциальный диагноз.* Клинический диагноз септических форм мелиоидоза не представляет больших трудностей. Особое значение имеют сведения о пребывании в эндемичной местности, а

также тяжелое течение болезни, наличие прогрессирующей дыхательной недостаточности, множественных пустулезных элементов на коже, множественных абсцессов в подкожной клетчатке, мышцах и внутренних органах.

Пневмонические формы мелиоидоза можно диагностировать на основании эпидемиологических предпосылок, подострого течения пневмонии с поражением верхних долей и ранним образованием тонкостенных полостей, часто сопровождающихся кашлем с гнойной или кровянистой мокротой на фоне похудания и неправильной лихорадки с периодически возникающими ознобами.

Из лабораторных методов используют выделение возбудителей (из крови, гноя абсцессов, мокроты). Используют серологические реакции. РСК со специфическим антигеном считается диагностической уже в титре 1: 8 и тем более выше. Отрицательная РСК не исключает возможности мелиоидоза. Более чувствительна реакция гемагглютинации, которая рано становится положительной в титрах 1: 16 – 1: 64.

Дифференцируют мелиоидоз от сапа, туберкулеза легких, глубоких микозов.

*Лечение.* Используется длительная этиотропная терапия. Наиболее эффективными являются цефтазидим (50 мг/кг каждые 6 ч), меропенем (25 мг/кг каж-

дые 8 ч), имипенем (25 мг/кг каждые 6 ч). Возможно сочетание этих препаратов с ко-тримоксазолом (48 мг/кг каждые 12 ч) для лечения неврологических и кожных форм болезни, поражений костей и суставов, абсцессов простаты. Продолжительность антибиотикотерапии – 10 – 14 дней.

*Прогноз.* До введения в практику антибиотиков смертность при септических формах приближалась к 100 %, при современных методах терапии от септических форм умирает около 50 % больных и более. При других формах мелиоидоза прогноз более благоприятный. Вероятность отдаленных рецидивов – около 20 %.

*Профилактика и мероприятия в очаге.* Специфическая профилактика не разработана. Больные мелиоидозом подлежат обязательной изоляции и госпитализации. В эндемичной местности проводят мероприятия по уничтожению грызунов и защите от них продуктов. Запрещается употребление сырой воды и купание в стоячих водоемах.

## 5.9. Эризипеллоид

Эризипеллоид (от греч. *erysíipelas* – рожа и *éidos* – вид) (син.: рожа свиней, Эризипеллоид Розенбаха, мышьяная септицемия, краснуха натуралистов, эритема

Брейкера) – острая инфекционная болезнь, вызываемая бактерией рожи свиней, характеризующаяся преимущественным поражением кожи и суставов. Возникает при заражении от больных животных, чаще от свиней.

**Этиология.** У человека эризипелоид впервые описал У. Бейкер (1873), через год А. Розенбах выделил возбудитель из организма больного и дал клиническое описание эризипелоида как самостоятельной нозологической формы. Возбудитель *Erysipelothrix rhusiopathiae* относится к семейству *Corynebacteriaceae*. Представляет собой короткую палочку (длина 0,9 – 1,5 мкм, ширина 0,1 – 0,3 мкм), грамположительную, неподвижную. Спор и капсул не образует. Возбудитель иногда принимают за коринебактерии и листерии. В отличие от коринебактерий эризипелотрикс неподвижны и не растут на селективных для коринебактерий средах. В отличие от листерий он не вызывает конъюнктивита у кроликов при введении в конъюнктивальный мешок. Возбудитель обладает высокой устойчивостью во внешней среде. При варке куска мяса толщиной в 10 см погибает лишь через 2,5 ч. Соление и копчение мяса не убивает возбудителя. В трупах животных эризипелотрикс может сохраняться в течение 3 – 4 мес. Существует 2 антигенных варианта возбудителя – свиной (*E. suis*) и мы-

шиный (*E. murisepticum*). Первый циркулирует среди домашних животных, второй выделяется от инфицированных диких животных, грызунов, птиц. Возбудитель погибает под воздействием 1 % раствора хлорной извести, 3 % лизола; чувствителен к пенициллину и антибиотикам тетрациклиновой группы.

*Эпидемиология.* Резервуаром и источником инфекции служат многие виды животных (свиньи, овцы, крупный рогатый скот, собаки), куры, утки, грызуны, рыбы, раки. Наиболее частый источник – свиньи, у которых болезнь протекает в острой форме. Естественная восприимчивость людей невысокая. Эризипеллоидом чаще страдают мужчины, чем женщины, что связано с профессиональной деятельностью: заболевание наблюдается у мясников, животноводов, рыбаков, охотников и носит обычно спорадический характер, хотя иногда наблюдаются и эпидемические вспышки. Эризипеллоид может поражать лиц любой возрастной группы.

Заражение обычно происходит через поврежденную кожу рук при работе с инфицированным мясом, контакте с больными животными. Отмечается летне-осенняя сезонность. Больные люди для окружающих не опасны.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* Воротами инфекции служат мелкие повреждения ко-



жи, где и возникают характерные воспалительные изменения. Недавно было установлено, что патогенные штаммы *E. rhusiopathiae* способны производить фермент нейраминидазу, который обеспечивает проникновение микроба в ткани. Кроме того, были выделены два белка и расшифрована их нуклеотидная последовательность. Белки получили название RspA и RspB, их функция – обеспечение прикрепления микроба к биотическим (типа коллаген) и абиотическим (полистирол) поверхностям.

Помимо кожи в процесс могут вовлекаться также суставы. У отдельных больных, в основном с недостаточной функцией иммунной системы, может наступить лимфогенная и гематогенная диссеминация инфекции с формированием вторичных очагов, располагающихся в эндокарде, миокарде, центральной нервной системе, легких. Гнойников и абсцессов при эризипелоиде не образуется. При эндокардитах наблюдается разрушение клапанов сердца. Причем у большинства больных эризипелоидом с поражением клапанов до заболевания не было изменений клапанов сердца. Перенесенная инфекция оставляет после себя нестойкий иммунитет.

*Клиническая картина.* Инкубационный период инфекции колеблется от 1 до 7 дней (чаще 2 – 3 дня). Современная клиническая классификация включает

четыре формы болезни:

- кожная;
- кожно-суставная;
- генерализованная (септическая);
- ангинозная.

МКБ-10, классифицируя кожную форму и септицемию, остальные формы включает в понятие «другие формы эризипелоида»:

- кожный эризипеллоид;
- септицемия, вызванная *Erysipelothrix*;
- другие формы эризипелоида;
- эризипеллоид неуточненный.

*Кожная* форма наблюдается наиболее часто. Она характеризуется тем, что в области ворот инфекции (обычно на пальце) появляется красно-фиолетовая бляшка, резко отграниченная от окружающей кожи. Больные отмечают зуд, жжение, пульсирующую боль. Отечность более выражена по периферии, центр несколько бледнее по окраске и менее возвышается над уровнем кожи. На эритематозном участке может появиться несколько везикул с прозрачным или геморрагическим содержимым. Размеры эритемы быстро увеличиваются по периферии (за сутки на 2 – 3 см), и вскоре она захватывает весь палец. Иногда отмечается лимфангит и вовлечение в процесс регионарных лимфатических узлов. Длительность бо-

лезни – 10 – 12 дней. На месте бляшки может появиться шелушение кожи.

При кожно-суставной форме эризипелоида наряду с поражением кожи наблюдаются припухлость и боли в области суставов. Эта форма длится в течение нескольких недель и может привести к деформации суставов. Поражение суставов отмечается примерно у 40 % больных эризипелоидом, признаки поражения суставов (пальцев) появляются с первых дней, длительность чаще составляет 3 – 4 нед., лишь у некоторых больных (9 %) эризипелоид принимает хроническое рецидивирующее течение и продолжается от 6 до 12 мес. Общие симптомы интоксикации при кожной и суставной формах выражены нерезко. Температура тела обычно субфебрильная, больные жалуются на умеренную головную боль, снижение аппетита.

*Генерализованная (септическая) форма* этой инфекции встречается редко. Заболевание начинается остро, сопровождается выраженной лихорадкой неправильного типа с повышением температуры тела до 40 °С и выше, выраженной общей интоксикацией, расстройством сознания. На коже могут появиться эритематозные поля или уртикарные элементы сыпи. Отмечается увеличение печени и селезенки. На этом фоне появляются многочисленные вторичные очаги (эндокардит, миокардит, менингит, пневмония, пора-

жения глаз и др.). Иногда при развитии симптоматики подострого или хронического эндокардита кожные проявления уже исчезают, что затрудняет диагностику. Эндокардит может приводить к разрушению клапанов.

*Ангинозная форма* развивается при употреблении инфицированных пищевых продуктов. Болезнь начинается остро с повышения температуры тела, озноба, болей в горле. Отмечается яркая гиперемия небных миндалин, дужек, мягкого неба. На коже может появиться эритематозная сыпь.

*Диагностика.* Распознавание наиболее частых кожной и кожно-суставной форм эризипелоида трудностей не представляет, так как клинические проявления болезни весьма своеобразны: у 95 – 99 % больных заболевание проявляется в виде зудящей, болезненной, возвышающейся красноватой бляшки на кистях рук (ограниченная кожная форма) диаметром 2 – 3 см.

Лабораторным подтверждением диагноза служит выделение возбудителя из отечной жидкости, кусочка биопсированной кожи. Для посева используют желчный или слабощелочной мясопептонный бульон.

Применяют серологические методы (РА, РНГА), а также биологическую пробу на белых мышах. В большинстве случаев специальные методы исследования

при эризипелоиде практически не применяют, а диагноз устанавливают на основе клинико-эпидемиологических данных.

*Дифференцировать* эризипелоид необходимо от рожи, панариция, многоформной экссудативной эритемы; септические формы – от других видов сепсиса.

*Лечение.* В нетяжелых случаях лечение проводят амбулаторно, при генерализованных формах показана госпитализация больных. Этиотропная терапия включает препарат I ряда – пенициллин (6 млн ЕД/сут и более), препарат II ряда – доксициклин (в первые сутки 0,2 г, в последующем по 0,1 г/сут). Как альтернативные средства могут быть использованы макролиды, цефалоспорины I и II поколений. Курс антибактериальной терапии составляет 7 – 10 дней. В дополнение к этиотропной терапии по показаниям назначают дезинтоксикационные, антигистаминные, противовоспалительные средства и физиотерапевтические процедуры. При выраженном токсикозе дополнительно назначают кортикостероиды. При артритах показано наложение гипсовой лонгеты. При лечении септических форм и эндокардита дозу пенициллина увеличивают и удлиняют курс лечения до 4 – 6 нед. При деформации клапанов сердца необходимо хирургическое их удаление и замена искусственными.

*Профилактика.* Профилактика эризипелоида сре-

ди домашних животных: выявление, изоляция, лечение, вакцинация. Контроль за убоем скота и обработкой мяса. Соблюдение мер личной профилактики при обработке мяса и уходе за животными. Специфическая профилактика эризипелоида у людей не разработана. Мероприятия в очаге не проводятся. При ранении кожи в условиях контакта с заведомо больным животным рекомендованы обработка раны и экстренная профилактика пенициллином.

## 5.10. Кампилобактериоз

Кампилобактериоз (*campylobacteriosis*) – острое инфекционное зоонозное заболевание, характеризующиеся синдромом общей интоксикации, преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта и возможностью генерализации патологического процесса.

*Исторические сведения.* Бактерии, относящиеся к роду *Campylobacter*, впервые идентифицированы в 1909 г. и были известны как причина заболевания домашних животных, сопровождающегося выкидышами. Впервые эти микроорганизмы были выделены от людей Р. Винцентом [и др.] в 1947 г., с 1972 г. описаны случаи диареи и бактериемии у детей, обусловленные кампилобактериями. В последние годы в ре-

зультате специальных исследований по обнаружению кампилобактерий установлено их большое значение как этиологического фактора диарейных заболеваний у детей.

**Этиология.** Род кампилобактерий включает 16 видов и 6 подвигов, из которых *Campylobacter fetus* и его подвида (*jejuni*, *fetus*, *intestinalis*) выделяют от человека. Основной причиной заболевания людей служат *C. jejuni*, реже — *C. fetus*, *C. coli*, *C. lari*.

*Campylobacter* (от греч. *campylo* – изогнутый, *bacter* – палочка) – грамотрицательная изогнутая палочка длиной 1,5 – 8 мкм, шириной 0,2 – 0,5 мкм. Спор не образует, подвижна, имеет один или два жгутика. Для роста кампилобактерий требуется пониженная концентрация кислорода и повышенное содержание углекислого газа в окружающей среде. Все кампилобактерии растут при температуре 37 °С и рН 7,0; *C. jejuni* термофильны, оптимальная температура для их роста 42 °С. Лабораторная диагностика требует наличия вакуумных термостатов или микроанаэростатов. Для выделения и культивирования возбудителей необходимы селективные питательные среды, основой для которых служат желево-эритритный кровяной агар, среда Мюллера – Хинтона, бруцеллезный агар, кровяные агары различных форм.

Кампилобактерии – оксидоположительные, не

окисляют и не ферментируют углеводы, не разжижают желатин, дают отрицательные реакции с метиловым красным и Фогеса – Проскауэра.

По термостабильному O-антигену и термолабильному H-антигену *C. jejuni* делится на десятки биоваров. Кампилобактерии имеют общие антигены с возбудителями бруцеллеза и иерсиниоза. Важное значение имеет способность некоторых штаммов кампилобактерий продуцировать энтеротоксин.

Возбудители устойчивы во внешней среде, при температуре 4 °С могут сохраняться в почве, воде, молоке в течение нескольких недель, в замороженном мясе кампилобактерии остаются жизнеспособными несколько месяцев. Возбудители чувствительны к высушиванию и воздействию солнечного света. Кипячение и хлорирование воды полностью избавляют ее от кампилобактерий.

**Эпидемиология.** Основным резервуаром кампилобактерий и источником инфекции для человека служат животные и птицы, преимущественно домашние и сельскохозяйственные (кролики, свиньи, коровы, козы, овцы, утки, могут быть собаки и кошки), незначительную роль играют мелкие грызуны, дикие животные.

Заражение животных ведет либо к их гибели, либо к длительному носительству, при котором они инфи-



цируют через выделения почву и воду. При убое таких животных происходит инфицирование мяса из кишечного содержимого. Возможно попадание возбудителя в молоко при кампилобактериозном мастите у коров.

Передача возбудителя от человека к человеку происходит редко, в случаях заражения детей раннего возраста от взрослых.

Фекально-оральный механизм передачи инфекции реализуется преимущественно алиментарным путем. Заражение происходит при употреблении в пищу инфицированных мясных и молочных продуктов без достаточной термической обработки, а также овощей и фруктов.

Возможен водный путь передачи инфекции. Известны случаи инфицирования кампилобактериями при контакте с больными животными, особенно при наличии у них диареи.

У беременных возможна трансплацентарная передача инфекции.

К кампилобактериозу восприимчивы все возрастные группы, однако преимущественно болеют дети до 10 лет, включая новорожденных.

Лица, имеющие постоянный (профессиональный) контакт с сельскохозяйственными животными, подвергаются повышенному риску инфицирования кампилобактериями. Высокая восприимчивость к кампи-

лобактериозу отличает лиц с ослабленной резистентностью, иммунодефицитными состояниями, тяжелой сопутствующей патологией (алкоголизм, наркомания, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, злокачественные новообразования), а также после гастрэктомии, лечения иммунодепрессантами.

Географическое распространение кампилобактериоза очень широко, он встречается на всех континентах, что связано с интенсификацией животноводства, возросшей международной торговлей животными, кормами, продуктами животного происхождения, ростом урбанизации. 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. 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.

Заболевание регистрируется в виде спорадических случаев, небольших и реже – эпидемических вспы-

шек.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* Изучены мало. Возбудитель попадает в организм человека через рот с инфицированными продуктами и водой. Развитие вариантов течения заболевания определяется состоянием резистентности макроорганизма к инфекции. У лиц с нормальной реактивностью организма заражение может не сопровождаться клиническими проявлениями и ограничивается субклинической формой с бактериовыделением. В желудочно-кишечном тракте, преимущественно в тонкой (тощей) кишке и реже в толстой, в месте входных ворот инфекции возникают воспалительные изменения слизистой оболочки. Выраженные адгезивные свойства позволяют кампилобактериям быстро колонизировать слизистую оболочку, а инвазивные свойства и выделение энтеротоксина приводят к развитию воспаления.

При большой инфицирующей дозе и, главное, ослабленном организме развивается фаза бактериемии с диссеминацией возбудителя в различные органы и ткани. Сепсис сопровождается образованием вторичных очагов в сердце, ЦНС, легких, печени, мягких мозговых оболочках и др.

У беременных при бактериемии возбудитель проникает через плаценту, что приводит к аборту, преж-

девременным родам и внутриутробному заражению плода. У части людей с иммунодефицитом кампилобактериоз может протекать хронически с поражением эндокарда, суставов и других органов, по типу хронического сепсиса.

Патологические изменения слизистой оболочки толстой кишки варьируют от ее отека и гиперемии, иногда с кровоизлияниями, до выраженного разрыхления. Редко наблюдаются более значительные изменения с некротическими участками. На аутопсии при септической форме кампилобактериоза обнаруживают множественные микроабсцессы в головном мозге, миокарде, печени, скелетных мышцах; язвенные некротические изменения в кишечнике и почках.

*Клиническая картина.* Продолжительность инкубационного периода составляет 1 – 6 дней, чаще 1 – 2 дня.

По клиническому течению выделяют следующие формы кампилобактериоза: гастроинтестинальную, генерализованную (септическую), хроническую, субклиническую (бактериовыделение).

Кампилобактериоз в подавляющем большинстве случаев протекает как острая кишечная инфекция, т. е. в гастроинтестинальной форме. Заболевание начинается остро с гриппоподобного продромального периода. В течение 1 – 2 дней больные жалуются на об-

щую слабость, головную боль, боли в мышцах и суставах, озноб. Температура тела обычно повышается до 38 °С. В дальнейшем присоединяются тошнота, реже рвота, боли в эпи- и мезогастрии. Боли в животе могут быть очень интенсивными по типу колики. Клинические проявления острого гастроэнтерита, с преобладанием признаков энтерита, сходны с таковыми при других кишечных инфекциях. На фоне болевого синдрома у больных появляется обильный жидкий, пенистый, зловонный, затем водянистый стул (обычно до 10 раз в сутки). При многократном обильном стуле могут появиться признаки обезвоживания, деминерализации и ацидоза. У больных снижен тургор кожи, отмечаются сухость кожи и слизистых оболочек, судороги в мышцах конечностей, снижение диуреза. Особенно тяжело переносят дегидратацию дети первого года жизни, у них клиническая картина заболевания напоминает холеру.

На 2 – 3-й день от начала диареи нередко присоединяются признаки колита: в обильном водянистом стуле появляются патологические примеси – кровь и слизь. При микроскопическом исследовании фекалий выявляют воспалительный экссудат и лейкоциты, обычно можно обнаружить большое количество кампилобактерий. Боли в животе имеют схваткообразный характер, нередко симулируют картину «острого жи-

вота» с перитонеальными симптомами.

Тяжелая форма заболевания встречается редко, при ней значительно выражена общая интоксикация, температура тела достигает 40 °С, сопровождается сильным ознобом, иногда – бредом и спутанным сознанием. В гемограмме может быть умеренный лейкоцитоз.

При легкой форме клинические проявления заболевания могут сохраняться 1 – 2 сут. В среднем продолжительность диареи составляет 2 – 10 дней. Вместе с тем даже кратковременный энтероколит (в течение 2 – 3 дней) приводит к резкому истощению и ослаблению больных. Нередко боли в животе и общий дискомфорт и недомогание сохраняются после прекращения диареи. Период реконвалесценции продолжается от 2 дней до 3 нед. Обычно гастроинтестинальная форма кампилобактериоза заканчивается полным выздоровлением, однако могут развиваться рецидивы.

При гастроинтестинальной форме кампилобактериоза у части больных развиваются терминальный илеит и мезаденит, а также реактивный артрит, экзантема, кардиопатии и другие поздние проявления кампилобактериоза.

Реактивный артрит развивается обычно через 1 – 2 нед. после начала диарейного синдрома. Может пора-

жаться один (чаще коленный) сустав, возможно распространение патологического процесса на голеностопные, лучезапястные суставы, мелкие суставы кисти и стоп. Через 2 – 3 нед. от начала заболевания у больных может появиться экзантема – пятнистая, пятнисто-папулезная, уртикарная, описана узловатая эритема.

*Генерализованная (септическая)* форма встречается преимущественно у детей первого года жизни и реже – у ослабленных взрослых.

Заболевание протекает в виде сепсиса с бактериемией и многими органами поражениями. У больных отмечаются выраженный синдром общей интоксикации, заторможенность, спутанность сознания. Лихорадка характеризуется значительными суточными колебаниями температуры, сопровождается потрясающими ознобами и профузным потоотделением. У больных быстро развиваются истощение, снижение массы тела, анемия. В большинстве случаев имеются боли в животе, может быть рвота и диарея. При осмотре больных определяются артериальная гипотензия, тахикардия, глухость сердечных тонов, увеличение размеров печени, иногда желтушность кожных покровов.

На этом фоне развиваются клинические признаки пневмонии, перитонита, абсцессов печени, головно-

го мозга. Микроабсцессы могут образовываться в почках и миокарде. Описаны кампилобактериозные менингит, эндокардит.

Кампилобактериозный сепсис может осложниться инфекционно-токсическим шоком.

*Субклиническая* форма кампилобактериоза выявляется при обследовании в эпидемическом очаге и характеризуется выделением возбудителя из испражнений при отсутствии клинических признаков заболевания. Длительность выделения кампилобактерий у человека составляет 2 – 3 нед., в редких случаях достигает 3 мес. В сыворотке крови у бактериовыделителей отмечается нарастание титра специфических антител.

*Хроническая* форма кампилобактериоза характеризуется вялым волнообразным течением. Заболевание развивается постепенно, отмечаются длительная субфебрильная лихорадка, общая слабость, снижение работоспособности, недомогание, потливость, раздражительность, нарушение сна, снижение аппетита, снижение массы тела. Периодически у больных появляются умеренные боли в животе, тошнота, рвота, диарея. На этом фоне возникают признаки очаговых поражений: артриты, кератиты, конъюнктивит, реже – тромбофлебит, эндокардит, эмпиема плевры. У женщин часто развиваются вагинит, вульвовагинит,



эндоцервицит, может быть бесплодие. Во время очередного обострения возможно появление признаков менингита.

По течению хронический кампилобактериоз напоминает хронический сепсис.

*Прогноз* обычно благоприятный. При генерализованных (септических) формах у новорожденных и больных с иммунодефицитом возможны летальные исходы. *Диагностика.* Многообразие клинических проявлений инфекции и отсутствие типичного для данного заболевания симптомокомплекса делают клиническую диагностику затруднительной, а чаще – невозможной.

Сложность лабораторной диагностики кампилобактериоза в связи с особенностями культивирования возбудителя и высокая ее стоимость определяют низкие показатели регистрации болезни. Так, в 2005 – 2007 гг. в стране официально показатель регистрации 0,27 – 0,28 на 100 тыс. населения, в то время как по сальмонеллезу за тот же период составил 29,3 – 35,5, и возбудитель выявлен только в 14 из 85 административных территорий России. В мире, в отличие от России, кампилобактериозная инфекция широко распространена и по частоте выявления сопоставима с сальмонеллезом.

Для подтверждения диагноза кампилобактериоза

используют лабораторные методы, важнейшими из которых являются бактериологический и бактериоскопический. Основным материалом для исследования служат испражнения больных, вместе с тем исследованию подлежат кровь, цереброспинальная жидкость и другие биологические материалы (например, гной из абсцессов). При фазово-контрастной микроскопии определяют характер подвижности возбудителя, типичный для кампилобактерий.

Посевы проводят непосредственно на селективные питательные среды или после предварительного обогащения в течение суток.

Для серологической диагностики используют методы микроагглютинации, иммунофлюоресценции, РСК, РПГА, ИФА. Исследуют парные сыворотки, взятые с интервалом 10 – 14 дней.

Одним из наиболее распространенных методик в современной диагностике инфекционных болезней является ПЦР. Но в связи с высокой частотой циркуляции в популяции здоровых лиц сапрофитных видов кампилобактерий для диагностики кишечных форм кампилобактериоза применяются тест-системы, позволяющие выявлять только термофильную группу этих микроорганизмов и разрешенные к применению на территории страны в установленном порядке.

*Дифференциальная диагностика.* Кампилобакте-

риоз дифференцируют от острых кишечных инфекций другой этиологии (сальмонеллез, эшерихиоз, ПТИ, дизентерия, холера), хирургических заболеваний органов брюшной полости. Генерализованную форму приходится дифференцировать от пневмонии, менингитов, сепсиса другой этиологии. Дифференциальную диагностику хронической формы кампилобактериоза проводят с такими инфекционными заболеваниями, как бруцеллез, кишечный иерсиниоз и псевдотуберкулез, токсоплазмоз.

**Лечение.** Наиболее эффективными средствами этиотропной терапии являются эритромицин, который назначают по 250 мг 4 раза в сутки в течение 5 – 7 дней. *C. jejuni* также чувствительна к тетрациклину, аминогликозидам, хлорамфениколу, фторхинолонам, нитрофуранам, клиндамицину.

В случае генерализованной формы кампилобактериоза применяют сочетание антимикробных препаратов с учетом чувствительности к ним выделенных штаммов возбудителя с увеличением продолжительности курса лечения. Для лечения хронической формы используют повторные курсы различных антибактериальных препаратов с интервалом между ними 7 – 10 дней, дополнительно назначают средства иммунотропной терапии.

Объем и состав патогенетической и симптомати-

ческой терапии определяется клиническими проявлениями кампилобактериоза. По показаниям больным проводят регидратацию водно-солевыми растворами, дезинтоксикацию, гипосенсибилизацию, общеукрепляющее и иммунорегулирующее лечение.

*Профилактика.* Основой профилактики кампилобактериоза являются санитарно-гигиенические мероприятия. Важное значение имеет соблюдение санитарно-ветеринарных правил содержания скота и птицы на животноводческих и птицеводческих фермах и предприятиях по их переработке. Существенная роль в профилактике кампилобактериоза принадлежит соблюдению санитарных правил на предприятиях по кулинарной обработке и реализации продуктов питания животного происхождения. Специфическая профилактика кампилобактериоза не разработана.

## ВОПРОСЫ К ГЛАВЕ

### **Чума**

1. Дайте определение чумы.
2. Дайте основные характеристики иерсиний чумы, значимые для клиники, прогноза и последствий чумы, и расскажите об их устойчивости во внешней среде.
3. Назовите основные звенья патогенеза чумы и опишите патоморфологические изменения в орга-

нах-мишенях.

4. Изложите классификационную схему чумы.

5. Выделите ведущие синдромы и симптомы у больных разными формами чумы.

6. Какими клиническими симптомами можно охарактеризовать кожную форму чумы?

7. Дайте определение первично-легочной и вторично-легочной формы чумы.

8. Сформулируйте полный клинический диагноз при чуме, приведите пример.

9. Перечислите возможные осложнения при чуме. Какие клинические признаки разных степеней инфекционно-токсического шока вы знаете?

10. С какими инфекционными болезнями следует проводить дифференциальную диагностику при бубонной чуме?

11. Какие лабораторные и инструментальные методы верификации диагноза следует назначать при чуме? Составьте план обследования больного.

12. Назовите показания для госпитализации больных чумой.

13. Перечислите препараты для лечения чумы и обоснуйте назначенную терапию.

14. Опишите эпидемиологические звенья (источник инфекции, механизм и пути передачи, восприимчивые контингенты) при чуме. К какой группе инфекци-

онных болезней относится чума?

15. Дайте определение синантропным очагам чумы.

16. Назовите наиболее активных переносчиков возбудителей чумы.

17. Составьте план противоэпидемических мероприятий социального и личного характера в очаге чумы.

### ***Туляремия***

1. Дайте определение туляремии.

2. Охарактеризуйте возбудителя туляремии и расскажите о его устойчивости во внешней среде.

3. Назовите основные звенья патогенеза туляремии и опишите патоморфологические изменения в органах-мишенях.

4. Изложите классификационную схему туляремии.

5. Выделите ведущие синдромы и симптомы у больных разными формами туляремии.

6. Какими клиническими симптомами можно охарактеризовать бубонную форму туляремии и в чем их отличие от бубонной формы чумы?

7. Сформулируйте полный клинический диагноз при туляремии, приведите пример.

8. Перечислите возможные осложнения при туляремии.

9. С какими инфекционными болезнями следует

проводить дифференциальную диагностику при ультцерогландулярной форме туляремии?

10. Какие лабораторные и инструментальные методы верификации диагноза следует назначать при туляремии? Составьте план обследования больного.

11. Назовите показания для госпитализации больных туляремией.

12. Перечислите препараты для лечения туляремии и обоснуйте назначенную терапию.

13. Опишите эпидемиологические звенья (источник инфекции, механизм и пути передачи, восприимчивые контингенты) при туляремии. К какой группе инфекционных болезней относится туляремия?

14. Составьте план противоэпидемических мероприятий социального и личного характера в очаге туляремии.

### ***Сибирская язва***

1. Дайте определение сибирской язве.

2. Приведите основные характеристики возбудителя сибирской язвы и расскажите о его устойчивости во внешней среде.

3. Назовите основные звенья патогенеза сибирской язвы и опишите патоморфологические изменения в органах-мишенях.

4. Изложите классификационную схему сибирской язвы.

5. Выделите ведущие синдромы и симптомы у больных разными формами сибирской язвы.
6. Опишите кожные проявления при сибирской язве.
7. В каких случаях возможен сибиреязвенный сепсис и каковы его клинические проявления?
8. Сформулируйте полный клинический диагноз при сибирской язве, приведите пример.
9. Перечислите возможные осложнения при сибирской язве. Какие причины летального исхода в первые дни болезни сибирской язвы вы знаете?
10. С какими инфекционными болезнями следует проводить дифференциальную диагностику при кожной форме сибирской язвы?
11. Какие лабораторные и инструментальные методы верификации диагноза следует назначать при подозрении на сибирскую язву? Составьте план обследования больного.
12. Назовите показания для госпитализации больных сибирской язвой.
13. Перечислите препараты для лечения сибирской язвы и обоснуйте назначенную терапию.
14. Опишите эпидемиологические звенья (источник инфекции, механизм и пути передачи, восприимчивые контингенты) при сибирской язве. К какой группе инфекционных болезней относится сибирская язва?



15. Назовите возможного переносчика возбудителя сибирской язвы.

16. Составьте план противоэпидемических мероприятий социального и личного характера в очаге сибирской язвы.

### **Бруцеллез**

1. Дайте определение бруцеллеза.

2. Дайте основные характеристики бруцелл и расскажите об их устойчивости во внешней среде.

3. Назовите основные фазы патогенеза бруцеллеза и опишите патоморфологические изменения в органах-мишенях.

4. Изложите классификационную схему бруцеллеза.

5. Выделите ведущие синдромы и симптомы у больных разными формами бруцеллеза.

6. Дайте характеристику поражения опорно-двигательного аппарата при бруцеллезе.

7. Есть ли изменения со стороны центральной нервной системы при бруцеллезе и какие?

8. Какие остаточные явления наблюдают в резидуальной фазе бруцеллеза?

9. Сформулируйте полный клинический диагноз при бруцеллезе, приведите пример.

10. Перечислите возможные осложнения при бруцеллезе.

11. С какими инфекционными и неинфекционными болезнями следует проводить дифференциальную диагностику при бруцеллезе?

12. Какие лабораторные и инструментальные методы верификации диагноза следует назначать при подозрении на бруцеллез? Составьте план обследования больного.

13. Назовите показания для госпитализации больных бруцеллезом.

14. Перечислите препараты для лечения бруцеллеза и обоснуйте назначенную терапию.

15. Опишите эпидемиологические звенья (источник инфекции, механизм и пути передачи, восприимчивые контингенты) при бруцеллезе. К какой группе инфекционных болезней относится бруцеллез?

16. Какие экскреты животных могут содержать в себе возбудителей бруцеллеза?

17. Охарактеризуйте иммунитет при бруцеллезе.

18. Каким лицам следует проводить специфическую профилактику бруцеллеза? Приведите примеры.

19. Составьте план противоэпидемических мероприятий социального, ветеринарного и личного характера в очаге бруцеллеза.

### ***Псевдотуберкулез***

1. Дайте определение псевдотуберкулеза.

2. Каковы основные характеристики иерсиний псевдотуберкулеза и насколько они устойчивы во внешней среде?

3. Назовите основные звенья патогенеза псевдотуберкулеза и органы-мишени.

4. Какова классификация псевдотуберкулеза?

5. Выделите ведущие синдромы и симптомы у больных псевдотуберкулезом в зависимости от его клинической формы.

6. Как сформулировать полный клинический диагноз при псевдотуберкулезе? Приведите пример.

7. Перечислите возможные исходы и осложнения псевдотуберкулеза.

8. С какими инфекционными и неинфекционными болезнями следует проводить дифференциальную диагностику при псевдотуберкулезе?

9. Проведите дифференциальную диагностику между кишечным иерсиниозом и псевдотуберкулезом.

10. Какие лабораторные и инструментальные методы верификации диагноза следует назначать при псевдотуберкулезе?

11. Обозначьте показания для госпитализации больных с подозрением на псевдотуберкулез.

12. Перечислите препараты для терапии псевдотуберкулеза и обоснуйте назначенную терапию.

13. Опишите эпидемиологические звенья (источник инфекции, механизм и пути передачи, восприимчивые контингенты) при псевдотуберкулезе.

14. Какие профилактические мероприятия социального и личного характера проводят при псевдотуберкулезе?

### ***Иерсиниоз кишечный***

1. Дайте определение кишечного иерсиниоза.

2. Каковы основные характеристики кишечных иерсиний, определяющих клинические проявления заболевания, и насколько они устойчивы во внешней среде, конкретно на различных факторах передачи инфекции?

3. Назовите основные звенья патогенеза кишечного иерсиниоза.

4. Каковы принципы классификаций кишечного иерсиниоза?

5. Выделите ведущие синдромы и симптомы у больных кишечным иерсиниозом.

6. Как сформулировать полный клинический диагноз при кишечном иерсиниозе? Приведите пример.

7. Перечислите возможные исходы и осложнения при кишечном иерсиниозе.

8. С какими инфекционными и неинфекционными болезнями следует проводить дифференциальную диагностику при кишечном иерсиниозе?

9. Проведите дифференциальную диагностику между кишечным иерсиниозом и псевдотуберкулезом.

10. Какие лабораторные и инструментальные методы верификации диагноза следует назначать при подозрении на кишечный иерсиниоз?

11. Обозначьте показания для госпитализации больных с подозрением на кишечный иерсиниоз.

12. Перечислите препараты для лечения больных кишечным иерсиниозом и обоснуйте назначенную терапию.

13. Опишите эпидемиологические звенья (источник инфекции, механизм и пути передачи, восприимчивые контингенты) при кишечном иерсиниозе.

14. Какие профилактические мероприятия социального и личного характера проводят при кишечном иерсиниозе?

### **Сап**

1. Дайте определение сапа.

2. Дайте основные характеристики возбудителей сапа и расскажите об их устойчивости во внешней среде.

3. Назовите основные звенья патогенеза сапа и опишите патоморфологические изменения в органах-мишенях.

4. Выделите ведущие синдромы и симптомы у

больных сапом.

5. Сформулируйте полный клинический диагноз при сапе, приведите пример.

6. Перечислите возможные осложнения при сапе.

7. С какими инфекционными болезнями следует проводить дифференциальную диагностику при сапе?

8. Какие лабораторные и инструментальные методы верификации диагноза следует назначать при подозрении на сап? Составьте план обследования больного.

9. Назовите показания для госпитализации больных сапом.

10. Перечислите препараты для лечения сапа и обоснуйте назначенную терапию.

11. Опишите эпидемиологические звенья (источник инфекции, механизм и пути передачи, восприимчивые контингенты) при сапе.

12. Составьте план личных и ветеринарных противоэпидемических мероприятий в очаге сапа.

### ***Мелиоидоз***

1. Дайте определение мелиоидозу.

2. Приведите основные характеристики возбудителя болезни.

3. Назовите основные звенья патогенеза заболевания.

4. Изложите классификацию болезни.

5. Выделите ведущие синдромы и симптомы у больных с учетом формы болезни.

6. С какими инфекционными болезнями следует проводить дифференциальную диагностику?

7. Какие лабораторные методы верификации диагноза следует назначать при подозрении на мелиоидоз? Составьте план обследования больного.

8. Назовите показания для госпитализации больных.

9. Назовите возможного переносчика возбудителя мелиоидоза.

10. Составьте план противоэпидемических мероприятий.

### ***Кампилобактериоз***

1. Дайте определение кампилобактериоза и приведите основные микробиологические характеристики кампилобактерий.

2. Назовите основные резервуары кампилобактерий в природе.

3. Какой путь передачи кампилобактерий можно считать ведущим?

4. Какая группа риска по кампилобактериозу является основной?

5. Назовите основные звенья патогенеза кампилобактериоза и опишите патоморфологические измене-

ния со стороны кишечной стенки.

6. В каких случаях возрастает риск диссеминации кампилобактерий в организме и каковы ее общие проявления?

7. Приведите классификацию кампилобактериоза.

8. Выделите ведущие синдромы и симптомы у больных кампилобактериозом.

9. Как проявляет себя септический кампилобактериоз?

10. Как сформулировать полный клинический диагноз при кампилобактериозе? Приведите пример.

11. Перечислите возможные осложнения кампилобактериоза.

12. С какими инфекционными и неинфекционными болезнями следует проводить дифференциальную диагностику кампилобактериоза?

13. Какие лабораторные и инструментальные методы верификации диагноза следует назначать при кампилобактериозе?

14. Имеет ли значение сбор детального эпидемиологического анамнеза при кампилобактериозе и какое?

15. Назовите показания для госпитализации больного с подозрением на кампилобактериоз.

16. Перечислите препараты для терапии кампилобактериоза и обоснуйте назначенную терапию.



17. Какие профилактические мероприятия социального и личного характера проводят при кампилобактериозе?

## **Глава 6. ДРУГИЕ БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ**

### **6.1. Менингококковая инфекция**

Менингококковая инфекция – острое инфекционное заболевание, характеризующееся значительным клиническим полиморфизмом и протекающее в виде назофарингита, менингита и/или менингококкового сепсиса.

*Исторические сведения.* Менингококковая инфекция в своей наиболее яркой клинической форме – эпидемического цереброспинального менингита – известна с древних времен. Описания вспышек этой инфекции содержатся в трудах Аретея (II в. до н. э.), Цельса (I в. н. э.), Павла Эгинского (VII в. н. э.). В качестве самостоятельного заболевания эпидемический цереброспинальный менингит был выделен и подробно описан М. Вьесо в 1805 г. после вспышки в Женеве. Новый этап в изучении менингококковой инфекции начался в 1887 г., когда А. Вейксельбаум обнаружил и

подробно описал возбудителя.

Большое значение имело выделение В. Ослером в 1899 г. возбудителя из крови. Оно во многом прояснило вопросы патогенеза заболевания и, главное, послужило доказательством тому, что менингит – не единственное проявление менингококковой инфекции. В первые десятилетия XX в. началось изучение структуры менингококков. Тогда же были сделаны попытки применить специфические сыворотки для лечения менингококковой инфекции. В 30-х гг. в терапии стали использовать сульфаниламидные препараты, а в 40 – 50-х гг. – антибиотики.

*Этиология.* Возбудитель менингококковой инфекции — *Neisseria meningitidis* – относится к роду *Neisseria* семейства *Neisseriaceae*. Средние размеры менингококка – 0,6 – 1,0 мкм. В мазках цереброспинальной жидкости и крови менингококки выявляются в форме кофейного или бобового зерна, располагаются в типичных случаях попарно, выпуклыми краями наружу и находятся внутриклеточно. Встречаются и внеклеточно расположенные микроорганизмы.

Менингококки исключительно требовательны к составу питательных сред, размножаются только в присутствии человеческого или животного белка либо специального набора аминокислот. Экзотоксина не образуют, при гибели микробной клетки высвобожда-

ется эндотоксин липополисахаридной природы.

По антигенной структуре менингококки подразделяются на ряд серологических групп: А, В, С, D, X, Y, Z и др.

Возбудитель менингококковой инфекции характеризуется низкой устойчивостью во внешней среде: при температуре  $+50\text{ }^{\circ}\text{C}$  погибает через 5 мин, при  $+100\text{ }^{\circ}\text{C}$  – за 30 с. Менингококк малоустойчив и к низким температурам: при  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  погибает через 2 ч. Прямой солнечный свет убивает менингококки за 2 – 8 ч, под действием ультрафиолетовых лучей возбудитель погибает практически мгновенно. Менингококки чувствительны ко всем дезинфектантам.

*Эпидемиология.* Менингококковая инфекция – строгий антропоноз. Источником инфекции может быть только человек. Выделяют 3 группы источников менингококковой инфекции: 1) больные генерализованными формами болезни; 2) больные менингококковым назофарингитом; 3) носители менингококков.

Наибольшую заразительность имеют больные с манифестными формами инфекции. Показано, что за один и тот же промежуток времени один больной способен заразить в 6 раз больше людей, чем один носитель. Тем не менее основным источником менингококковой инфекции справедливо считаются носители. Это связано с тем, что на одного больного с клини-

чески выраженными признаками заболевания приходится 1800 – 2000 носителей менингококка (по данным некоторых авторов, до 50 000). В итоге больные генерализованными формами инфекции являются источником заражения не более чем для 1 – 3 % от общего числа инфицированных, больные назофарингитом – для 10 – 30 %, а носители – для 70 – 80 %.

Механизм передачи инфекции – аэрогенный. Передача возбудителя происходит воздушно-капельным путем во время экспираторных актов: при разговоре, чихании, громком крике. Рассеиванию возбудителей и интенсификации механизма передачи способствует сочетание менингококковой инфекции (в том числе и носительства) с острыми респираторными заболеваниями.

Восприимчивость к менингококковой инфекции всеобщая. Ее особенностью является то, что большая часть инфицированных лиц переносят заболевание в виде бессимптомного носительства.

Около 80 % случаев болезни приходится на детей и подростков, из них 50 % составляют дети в возрасте от 1 года до 5 лет. Среди взрослых наибольшее число случаев болезни падает на молодой возраст (15 – 30 лет). По-видимому, это связано с социальными факторами и особенностями образа жизни молодых людей (служба в армии, обучение в учебных заведениях,

проживание в общежитиях и т. д.). С этими же обстоятельствами связано преобладание в структуре заболеваемости менингококковой инфекцией лиц мужского пола.

Возрастная структура носительства менингококков существенно отличается от структуры заболеваемости. Большая часть носителей выявляется среди взрослых, доля детей среди носителей менингококка невелика.

Заболеваемость менингококковой инфекцией в городах обычно выше, чем в сельской местности. Описаны значительные вспышки заболевания в учебных заведениях закрытого типа и особенно среди военнослужащих.

В результате перенесенной менингококковой инфекции формируется довольно стойкий иммунитет. В последние годы доказано развитие иммунитета и в результате носительства менингококков, что, по-видимому, определяет общие закономерности иммунитета к этой инфекции.

Распространение менингококковой инфекции повсеместное. Периодически, каждые 10 – 15 лет, наблюдаются подъемы заболеваемости. Для менингококковой инфекции характерна зимне-весенняя сезонность с максимальным числом заболеваний в феврале – апреле.

## *Патогенез и патологоанатомическая картина.*

Входными воротами инфекции являются верхние дыхательные пути, чаще всего носоглотка. В месте внедрения возбудителя развивается воспалительный процесс. В случае преодоления защитного барьера слизистых оболочек менингококк проникает в кровь, развивается менингококкемия, которая сопровождается массивной гибелью возбудителей и токсинемией. Циркуляция возбудителя и токсинов в крови приводит к повреждению эндотелия сосудов и развитию множественных кровоизлияний в различные ткани и внутренние органы. В ряде случаев менингококкемия протекает в виде септикопиемии, тогда во внутренних органах формируются вторичные метастатические очаги (менингококковые эндокардиты, артриты, иридоциклиты и др.).

Проникновение менингококков в полость черепа в подавляющем большинстве случаев происходит гематогенным путем в результате преодоления гематоэнцефалического барьера. В редких случаях возбудитель может попадать в субарахноидальное пространство сквозь решетчатую кость по периваскулярным и периневральным лимфатическим путям, минуя общий кровоток.

В результате проникновения менингококков в субарахноидальное пространство и размножения возбу-

дителей возникает серозно-гнойное, а затем гнойное воспаление мягких мозговых оболочек.

Воспалительный процесс локализуется чаще всего на поверхности больших полушарий и на основании головного мозга, но нередко распространяется и на спинной мозг. Возможно распространение патологического процесса на эпендиму желудочков мозга с развитием гнойного эпендиматита. Макроскопически головной мозг выглядит покрытым гнойной шапочкой или чепчиком, мягкая мозговая оболочка в свободных от скопления гноя местах представляется отечной, гиперемированной и мутной.

В тяжелых случаях воспалительный процесс может захватить мозговое вещество с инъекцией и расширением сосудов, мелкими кровоизлияниями, воспалительными фокусами. Описаны случаи распространения патологического процесса на корешки черепных нервов (чаще всего VII и VIII пар, но также и V, VI, III, XII и др.).

В процессе обратного развития гнойного экссудата при неблагоприятных условиях (затяжное течение менингита, неполноценное лечение) может происходить его соединительнотканная организация. В результате спаечного процесса возникает окклюзия отверстий Мажанди, Лушке, Кея, Ретциуса, водопровода среднего мозга (сильвиева водопровода), очаговое или то-

тальное запустевание подпаутинных пространств, облитерация периваскулярных путей. Это в свою очередь является основой для возникновения гидроцефалии.

В патогенезе особо тяжелых форм менингококковой инфекции на первый план выходят токсический и аллергический (аутоаллергический) компоненты.

Так, центральное место в патогенезе молниеносной менингококкемии современные исследователи отводят инфекционно-токсическому шоку. При этом у больных развиваются расстройства гемостаза (по типу коагулопатии потребления), гемодинамические расстройства и нарушения микроциркуляции в органах и тканях, резкие сдвиги в электролитном и гормональном гомеостазе. Патологоанатомически у погибших людей выявляются типичные изменения в сосудах, тромбозы, кровоизлияния в различные органы, в том числе в надпочечники, некрозы.

При гистологическом исследовании элементов экзантемы наблюдаются поражения сосудов кожи и перифокальные воспалительные изменения. В сосудах обнаруживаются лейкоцитарно-фибринозные тромбы, содержащие менингококки. Следовательно, кожные высыпания при менингококкемии по существу являются вторичными метастатическими очагами инфекции.



Выраженный токсикоз является основной причиной очень тяжелого, нередко смертельного осложнения менингококковой инфекции – церебральной гипертензии. Этот синдром возникает в результате острого набухания и отека головного мозга, которые развиваются одновременно с гиперпродукцией и нарушением оттока цереброспинальной жидкости (ликвора). Увеличение объема головного мозга вследствие отека и набухания приводит к его смещению и вклинению миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие. Возникает сдавливание продолговатого мозга с быстрым развитием паралича дыхания, а затем и сосудистого паралича.

Иногда при тяжелом течении менингококковой инфекции, особенно у детей раннего возраста, развивается не гипертензия, а напротив, церебральная гипотензия (церебральный коллапс). В генезе этого осложнения имеет значение сочетание резкого токсикоза с тяжелыми расстройствами водно-солевого обмена. Церебральный коллапс, в свою очередь, является центральным звеном патогенеза субдурального выпота.

*Клиническая картина.* Длительность инкубационного периода при менингококковой инфекции колеблется от 1 до 10 дней, чаще составляя 5 – 7 дней.

В соответствии с клинической классификацией ме-

нингококковой инфекции выделяют следующие формы:

I. Первично локализованные формы: 1) менингококковиделительство; 2) острый назофарингит; 3) пневмония.

II. Гематогенно-генерализованные формы: 1) менингококкемия: типичная, молниеносная, хроническая; 2) менингит; 3) менингоэнцефалит; 4) смешанная (менингококкемия + менингит); 5) редкие формы (эндокардит, артрит, иридоциклит). Менингококковиделительство не имеет никаких клинических проявлений.

*Острый назофарингит.* Наиболее постоянными являются жалобы больных на головную боль преимущественно в лобно-теменной области, першение и боли в горле, сухой кашель, заложенность носа. Эти симптомы сочетаются в большинстве случаев с ухудшением общего самочувствия больных: недомоганием, вялостью, слабостью, снижением аппетита, нарушением сна. У большинства больных температура тела повышается до субфебрильных цифр. Продолжительность лихорадки, как правило, не превышает 1 – 3 дней, лишь в редких случаях она сохраняется 5 – 7 дней. Кожные покровы у больных бледные, сосуды конъюнктивы и склер инъецированы. Слизистые оболочки носа гиперемированы, отечны.

Гиперемия миндалин, мягкого неба и небных дужек выражена незначительно, иногда отсутствует. На этом фоне особенно заметны яркая гиперемия и отек задней стенки глотки, а также гиперплазия ее лимфоидных фолликулов. У многих больных задняя стенка глотки покрыта слизистым или слизисто-гнойным экссудатом.

Воспалительные изменения в носоглотке определяются в течение 5 – 7 дней, гиперплазия лимфоидных фолликулов держится обычно дольше (до 14 – 16 дней).

В периферической крови можно обнаружить умеренный лейкоцитоз с нейтрофилезом и сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ.

У 30 – 50 % больных назофарингит сочетается с другими проявлениями менингококковой инфекции и предшествует развитию генерализованных форм заболевания.

*Пневмония.* В некоторых случаях менингококки вызывают первичную пневмонию, протекающую без каких-либо других проявлений данной инфекции. Менингококковая пневмония может иметь очаговый или лобарный характер. В том и другом случае ее отличает довольно тяжелое и продолжительное течение.

*Менингококкемия.* Это менингококковый сепсис, протекающий бурно, с выраженными симптомами

токсикоза и развитием вторичных метастатических очагов.

Заболевание начинается, как правило, остро. Температура тела с ознобом повышается до 39 – 41 °С. В дальнейшем лихорадка может носить постоянный характер, быть интермиттирующей, гектической, волнообразной. Возможно безлихорадочное течение менингококкового сепсиса. Степень повышения температуры тела не соответствует тяжести течения заболевания. При развитии инфекционно-токсического шока температура обычно снижается до субфебрильной или нормальной.

Одновременно с лихорадкой возникают другие симптомы интоксикации: головная боль, снижение или отсутствие аппетита, общая слабость, боли в мышцах спины и конечностей, жажда, сухость во рту, бледность и цианоз кожных покровов.

Наблюдаются тахикардия, снижение артериального давления, тахипноэ и нередко одышка. Уменьшается мочеотделение. У большинства больных заметна тенденция к задержке стула, у некоторых, напротив, развиваются поносы. Последние более характерны для детей младшего возраста.

Наиболее ярким, постоянным и диагностически ценным признаком менингококкемии является экзантема. Кожные высыпания появляются через 5 – 15 ч,

иногда на вторые сутки от начала заболевания. Сыпь при менингококковой инфекции может быть разнообразной по характеру и величине высыпных элементов, а также по локализации. Наиболее типичной является геморрагическая сыпь (петехии, пурпура, экхимозы). Элементы сыпи имеют неправильную (звездчатую) форму, плотны на ощупь, иногда выступают над уровнем кожи. Нередко геморрагическая сыпь сочетается с розеолезной или розеолезно-папулезной. Изредка встречаются везикулезные, буллезные высыпания, сыпь в форме узловатой эритемы. Как правило, сыпь при менингококкемии обильная. Она преимущественно локализуется на конечностях, туловище, ягодичных областях, реже обнаруживается на лице. Вместе с тем не являются редкостью случаи болезни, когда экзантема бывает скудной.

Часто встречаются экзантема на переходной складке конъюнктивы, кровоизлияния в склеры, описана экзантема на слизистой оболочке рта.

Обратное развитие сыпи зависит от характера и величины ее элементов, а также глубины поражения кожи. Глубокие и обширные кровоизлияния могут некротизироваться.

В дальнейшем участки некроза отторгаются и образуются медленно заживающие язвы. На конечностях иногда наблюдаются глубокие некрозы всех мягких

тканей с обнажением костей. Нередки случаи некрозов ушных раковин, кончика носа, концевых фаланг пальцев рук и ног.

В соскобах и биоптатах элементов сыпи у нелеченых больных с большим постоянством обнаруживаются менингококки.

Значительно реже, чем в кожу, наблюдаются метастазы возбудителя в суставы. Чаще поражаются мелкие суставы. Тяжесть артритов может быть различной: от гнойных поражений до легких изменений с болезненностью при движениях, небольшой гиперемией и отеком кожи над пораженным суставом. Из полости сустава можно получить культуру менингококка.

Артриты возникают позже, чем сыпь, к концу 1-й – началу 2-й недели болезни. Прогноз их благоприятный, при выздоровлении функции суставов полностью восстанавливаются.

Вторичные метастатические очаги инфекции могут возникать в сосудистой оболочке глаза, в пери-, мио- и эндокарде, легких, плевре, что в современных условиях встречается редко. Еще реже подобные очаги возникают в почках, печени, костном мозге.

В гемограмме при менингококкемии обнаруживается умеренный или высокий нейтрофильный лейкоцитоз ( $20 - 40 \% \cdot 10^9/\text{л}$  и более) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево до юных и миелоцитов, анэозино-

филия, повышение СОЭ, нередко развивается тромбоцитопения.

В моче имеются изменения, свойственные синдрому инфекционно-токсической почки – протеинурия, цилиндрурия, микрогематурия.

В подавляющем большинстве случаев менингококковый сепсис протекает в сочетании с менингитом. Однако у 4 – 10 % госпитализированных по поводу менингококковой инфекции менингококкемия встречается в чистом виде, без поражения мягкой мозговой оболочки. Частота менингококкового сепсиса обычно выше в периоды эпидемий.

Менингококкемия может протекать в легкой, средней тяжести и тяжелой формах.

*Молниеносная менингококкемия*<sup>1</sup>. Наиболее тяжелая, прогностически крайне неблагоприятная форма менингококковой инфекции. По существу она представляет собой инфекционно-токсический шок. Клинически характеризуется острейшим, внезапным началом и бурным течением. Температура тела с ознобом быстро повышается до 40 – 41 °С, однако через несколько часов она может смениться гипотермией. Уже в первые часы болезни возникает обиль-

---

<sup>1</sup> Синонимы: сверхострый менингококковый сепсис, молниеносная пурпура, фульминантная менингококкемия, синдром Уотерхауза – Фридериксена.

ная геморрагическая сыпь с тенденцией к слиянию и образованию обширных кровоизлияний, которые могут быстро некротизироваться. На коже появляются багрово-цианотичные пятна, перемещающиеся при перемене положения тела (они получили название «трупные пятна» — *livor mortis*). Кожные покровы бледные, но с тотальным цианозом, влажные, покрыты холодным липким потом, черты лица заостряются. Больные беспокойны, возбуждены, нередко появляются судороги, особенно у детей. В первые часы болезни сознание сохранено, при этом больные жалуются на сильные мышечные боли, артралгии, боли в животе, гиперестезии. Нередко возникает повторная рвота (часто «кофейной гущей»), возможен кровавый понос. Постепенно нарастает прострация, наступает потеря сознания.

Параллельно катастрофически ослабевает сердечная деятельность. Развивается анурия («шоковая почка»). Часто выявляется гепатоспленомегалия. Менингеальный синдром непостоянен, но может быть и резко выраженным.

В гемограмме – гиперлейкоцитоз (до 60 %  $10^9$ /л), нейтрофилез, резкий сдвиг лейкоцитарной формулы влево, тромбоцитопения, повышение СОЭ (50 – 70 мм/ч). Выявляются резкие расстройства гомеостаза – метаболический ацидоз, коагулопатия потребления,



снижение фибринолитической активности крови и др.

В отсутствие рациональной терапии больные погибают в первые часы и сутки болезни от острой сердечно-сосудистой или острой почечной недостаточности.

*Менингококкемия хроническая.* Редкая форма менингококковой инфекции. Продолжительность заболевания различная – от нескольких недель до нескольких лет. Лихорадка обычно интермиттирующая, но встречается и постоянная; сопровождается высыпаниями по типу полиморфной экссудативной эритемы. В периоды ремиссий температура тела может быть нормальной, сыпь бледнеет и даже исчезает, самочувствие больных заметно улучшается. При хронической менингококкемии возможны артриты и полиартриты, нередко наблюдается гепатоспленомегалия.

В периферической крови – лейкоцитоз, нейтрофилез, увеличение СОЭ. В моче – умеренная или небольшая протеинурия, а при развитии специфического гломерулонефрита – соответствующий мочевого синдром. Описаны эндокардиты (панкардиты), а также возникновение менингита через несколько недель или месяцев от начала заболевания.

Прогноз хронического менингококкового сепсиса относительно благоприятный, при правильном лечении – хороший.

*Менингит.* Может начинаться вслед за менингококковым назофарингитом, но иногда первые признаки заболевания возникают внезапно, среди полного здоровья.

При менингите с большим постоянством обнаруживается следующая триада симптомов: лихорадка, головная боль и рвота. Температура тела обычно повышается быстро, с сильнейшим ознобом и может достигать 40 – 42 °С в течение нескольких часов. Температурная кривая характерных черт не имеет, встречаются интермиттирующий, ремиттирующий, постоянный, двухволновый типы кривых.

Головные боли при менингите исключительно сильны, мучительны, чаще без определенной локализации, диффузные, в большинстве своем имеют пульсирующий характер. Особой интенсивности они достигают по ночам, усиливаются при перемене положения тела, резком звуке, ярком свете. Нередко больные стонут от болей. Рвота при менингите возникает без предшествующей тошноты («рвота фонтаном»), вне связи с приемом пищи, внезапно, не приносит облегчения больному.

Весьма часто при менингите встречаются резкая кожная гиперестезия и повышение чувствительности к слуховым (гиперакузия), световым (фотофобия), болевым (гипералгезия) раздражителям, запахам (гипе-

росмия). У многих больных уже в первые часы болезни возникают тяжелые судороги: клонические, тонические или смешанные.

Большое место в клинической картине менингококкового менингита занимают расстройства сознания, вплоть до его потери (от сопора до комы). Нередко потеря сознания следует за психомоторным возбуждением. Выключение сознания в первые часы болезни является прогностически неблагоприятным признаком. Возможно течение менингита при ясном сознании.

При объективном обследовании на первое место выступают менингеальные симптомы. Они появляются уже в первые сутки болезни, в дальнейшем быстро прогрессируют. Описано около 30 менингеальных знаков, в практической деятельности используются некоторые из них, наиболее постоянные: ригидность затылочных мышц, симптомы Кернига, Брудзинского (нижний, средний, верхний), а также Гийона, Бехтерева, Мейтуса и т. д.

Выраженность менингеального синдрома может не соответствовать тяжести заболевания, а выраженность различных симптомов не всегда одинакова у одного и того же больного.

В самых тяжелых запущенных случаях больной принимает характерную вынужденную позу – лежит

на боку с запрокинутой головой, ноги согнуты в коленных и тазобедренных суставах, притянуты к животу (положение взведенного курка — *chien en fusil*). Как правило, у больных менингитом наблюдаются асимметрия и повышение сухожильных периостальных и кожных рефлексов, которые в дальнейшем, по мере углубления интоксикации, могут снижаться и исчезать совсем. В ряде случаев можно выявить патологические рефлексы (Бабинского, Гордона, Россолимо, Оппенгеймера, клонус стоп), а также симптомы поражения некоторых черепных нервов (чаще всего III, IV, VII, VIII пар). Страдает вегетативная нервная система, что проявляется, в частности, наличием стойкого красного дермографизма.

Многочисленные симптомы поражения других органов и систем обусловлены интоксикацией. В первые часы развивается тахикардия, затем появляется относительная брадикардия. Артериальное давление снижается. Тоны сердца приглушены, нередко аритмичны. Может быть умеренно выраженное тахипноэ. Язык обложен грязно-коричневым налетом, сухой. Живот втянут, мышцы брюшного пресса у некоторых больных напряжены.

У большинства заболевших развиваются запор, иногда рефлексорная задержка мочеиспускания.

Весьма характерен внешний вид больных менинги-

том. В первые дни лицо и шея гиперемированы, сосуды склер инъецированы. Как и при некоторых других тяжелых заболеваниях, при менингите оживляется латентная герпетическая инфекция и появляются пузырьковые высыпания на губах, крыльях носа, слизистых оболочках рта.

В гемограмме – высокий нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ. В моче – небольшая протеинурия, микрогематурия, цилиндрурия.

*Осложнения менингококкового менингита.* У части больных развиваются осложненные варианты заболевания.

*Молниеносное течение менингита* с синдромом набухания и отека головного мозга – крайне неблагоприятный вариант, протекающий с гипертоксикозом и высокой летальностью. Главные симптомы являются следствием вклинения головного мозга в большое затылочное отверстие и ущемления продолговатого мозга миндалинами мозжечка.

Быстро развиваются угрожающие симптомы нарушения деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Появляется брадикардия, которая сменяется тахикардией, артериальное давление лабильно, может катастрофически падать, но чаще повышается до предельно высоких цифр. Возникает та-

хипноэ (до 40 – 60 в 1 мин) с участием вспомога-  
тельной дыхательной мускулатуры, резкая одышка,  
затем может появляться аритмия дыхания типа Чейна  
– Стокса. Расстройства дыхания приводят к его вне-  
запной остановке.

Указанные симптомы разворачиваются при нарастающей гипертермии, клонических судорогах и поте-  
ре сознания.

У больных отмечается резкая потливость, кожные  
покровы цианотичны, лицо гиперемировано. Опреде-  
ляются пирамидальные знаки, иногда симптомы по-  
ражения черепных нервов, угасание корнеальных ре-  
флексов, сужение зрачков и снижение их реакции на  
свет.

Больные погибают при этом варианте течения ме-  
нингококкового менингита, как правило, от остановки  
дыхания. Смерть может наступить в первые часы бо-  
лезни, но иногда происходит на 2 – 3-й и даже 7-й день  
болезни.

*Менингит с синдромом церебральной гипотензии*  
– редкий вариант течения менингококкового менинги-  
та, диагностируемый преимущественно у детей млад-  
шего возраста.

Заболевание развивается бурно, протекает с резки-  
ми токсикозом и эксикозом. Быстро развивается сту-  
пор, возможны судороги, менингеальные знаки не вы-

ражены, что затрудняет диагностику. Внутричерепное давление резко падает, при этом уменьшается объем жидкости в желудочках головного мозга, развивается вентрикулярный коллапс. Большой родничок у грудных детей западает. У старших детей и взрослых опорными моментами в диагностике являются клинические признаки обезвоживания и низкое давление цереброспинальной жидкости, которая при люмбальном проколе вытекает редкими каплями. Падение внутричерепного давления при менингите может привести к развитию крайне тяжелого осложнения – субдуральной гематомы (выпота).

*Менингит с синдромом эпендиматита* (вентрикулита) – в современных условиях редкая форма менингита, которая развивается главным образом при запоздалом или недостаточном лечении больных. Особая тяжесть заболевания обусловлена распространением воспаления на оболочку, выстилающую желудочки мозга (эпендиму), а также вовлечением в патологический процесс вещества головного мозга (субэпендимарный энцефалит).

Основные клинические симптомы: тотальная ригидность (больные принимают вынужденную позу – ноги вытянуты и перекрещиваются в нижних отделах голеней, кисти рук сжаты в кулаки), расстройства психики, сонливость, мощные тонические и клони-

ческие судороги. Температура тела нормальная или субфебрильная при общем тяжелом состоянии больного. Постоянным симптомом является рвота, нередко упорная. Возможны парезы сфинктеров с непровольным отхождением кала и недержанием мочи. При длительном течении и/или безуспешной терапии эпендиматита развиваются гидроцефалия, кахексия и наступает смерть. В случае изолированного или преимущественного поражения эпендимы IV желудочка главными в клинической картине будут расстройства дыхания, сердечно-сосудистой деятельности и другие симптомы повреждения ядер черепных нервов ромбовидной ямки (дно IV желудочка).

*Менингоэнцефалит.* Относительно редкая форма менингококковой инфекции, при которой преобладают симптомы энцефалита, а менингеальный синдром выражен слабо.

Для менингококковых энцефалитов характерно быстрое начало и бурное развитие нарушений психики, судорог, парезов, параличей. Прогноз неблагоприятный, даже в современных условиях летальность остается высокой, а выздоровление неполным.

*Смешанная* форма (менингококковый сепсис + менингит) встречается в 25 – 50 % случаев генерализованной менингококковой инфекции, причем в последние годы определилась тенденция к нарастанию ча-



стоты смешанной формы в общей структуре заболеваемости, особенно в периоды эпидемических вспышек. Клинически характеризуется сочетанием симптомов менингококкового сепсиса и поражением мозговых оболочек.

*Редкие формы.* Редкие формы менингококковой инфекции (артриты и полиартриты, эндокардит, иридоциклиты) в подавляющем большинстве случаев, по-видимому, являются следствием менингококкемии. Прогноз их при своевременной и достаточной терапии благоприятный.

*Диагностика.* Диагноз всех форм менингококковой инфекции базируется на комплексе данных, полученных эпидемиологическим, анамнестическим и клиническим методами, и окончательно устанавливается с помощью лабораторных исследований. Отдельные методы имеют неодинаковую диагностическую ценность при различных клинических формах менингококковой инфекции. Так, диагноз менингококковидельительства возможен лишь при использовании бактериологического метода, когда материалом для изучения является слизь проксимальных отделов верхних дыхательных путей.

В диагностике менингококкового назофарингита главное место занимают эпидемиологический и бактериологический методы, так как клинически разгра-

ничить менингококковый назофарингит от другого генеза невозможно или крайне трудно.

В распознавании генерализованных форм реальную диагностическую ценность приобретает анамнестический и клинический методы диагностики, особенно при сочетании менингококкемии и менингита. В диагностике менингита большое значение имеет исследование цереброспинальной жидкости. «Золотой стандарт» этиологической диагностики – бактериоскопия ликвора с окраской мазков по Граму и использование метода ПЦР для исследования ликвора и крови на наличие генома менингококков.

При генерализованных формах менингококковой инфекции окончательный диагноз верифицируется бактериологическим методом. Однако, согласно нормативным документам, диагноз генерализованных форм менингококковой инфекции может быть поставлен и без выделения возбудителя в случаях типичных проявлений смешанной генерализованной формы болезни (менингит и менингококкемия) или при госпитализации больного из очага менингококковой инфекции.

Из иммунологических методов наиболее чувствительны и информативны РНГА, ИФА.

*Дифференциальный диагноз.* Менингококковый менингит необходимо дифференцировать от менин-

гита, вызванного пневмококками, гемофильной палочкой, стафилококками, стрептококками, от менингитов вирусной этиологии, от острой нейрохирургической патологии. Менингококкемии необходимо дифференцировать от кори, краснухи, энтеровирусной инфекции, токсикодермии, от некоторых болезней крови.

*Лечение.* Терапевтическая тактика при менингококковой инфекции зависит от клинической формы, тяжести течения заболевания, наличия осложнений, от преморбидного фона.

*Этиотропная терапия.* Тактику лечения больных менингококковой инфекцией во многом определяет форма течения болезни.

*Лечение больных с менингококковым назофарингитом.* При назофарингите средней тяжести показаны антибактериальные препараты. Чаще всего применяют пероральные антибиотики:

- ципрофлоксацин по 500 мг однократно (кроме пациентов, моложе 18 лет, беременных и кормящих матерей);
- ампициллин по 500 мг 4 раза в день на протяжении 4 дней;
- рифампицин по 600 мг через каждые 12 ч в течение 2 дней (кроме беременных).

Всем больным следует рекомендовать частые по-

лоскания горла растворами антисептиков. При наличии интоксикации – обильное и частое питье.

Через 5 дней после окончания антибиотикотерапии проводят бактериологическое исследование однократно.

*Лечение больных генерализованными формами менингококковой инфекции (менингококкемии, менингит).* Центральное место в терапии принадлежит антибиотикам, в первую очередь солям бензилпенициллина. Применяют натриевую соль бензилпенициллина в суточной дозе 24 млн ЕД с введением через каждые 3 ч, а у больных с признаками ИТШ более оправдано лечение левомецетина сукцинатом (замена пенициллина, оказывающего бактерицидное действие, которое усиливает явления интоксикации, на левомецетин, вызывающий бактериостатический эффект) в суточной дозе 4 – 6 г с введением 4 раза в сутки. В силу токсичности препарата на вторые сутки его заменяют на пенициллин. При угрозе развития отека и набухания головного мозга, при ИТШ антибиотики вводят внутривенно. Показателем для завершения антибиотикотерапии при менингите является лимфоцитарный плеоцитоз ликвора с числом клеток менее 100 в 1 мкл. В среднем курс лечения составляет 7 – 10 дней. Показанием к смене антибиотиков служит отсутствие клинического эффекта и ликвородинамики.

К препаратам резерва относятся меропенем, цефотаксон и рифампицин.

*Патогенетическая терапия* проводится одновременно с этиотропной. Ее основой является борьба с токсикозом. Используют кристаллоидные растворы (Рингера, 5 % раствор глюкозы и др.), макромолекулярные коллоидные растворы (препараты поливинилалкоголя, поливинилпирролидона, декстрана, желатиноль), плазму, альбумин и др. Обычно вводят 40 – 50 мл жидкости на 1 кг массы тела в сутки под контролем диуреза. При сохраненном сознании часть кристаллоидных растворов можно вводить перорально.

Одновременно проводят профилактику гипергидратации головного мозга путем введения мочегонных средств (фуросемид, или лазикс, этакриновая кислота, или урегит), маннитола. Мочевина применяется с осторожностью из-за вероятности развития «феномена отдачи» (усиление отека после прекращения действия препарата).

Вместе с инфузионными растворами вводят витамины С, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, глютаминовую кислоту, кокарбокксилазу, АТФ.

В тяжелых случаях менингококковой инфекции показаны глюкокортикостероидные гормоны. Полная доза устанавливается индивидуально, она зависит от динамики основных симптомов и наличия осложне-

ний. Обычно применяют гидрокортизон в дозе 3 – 7 мг/кг/сут, преднизолон в дозе 1 – 2 мг/кг/сут или другие кортикостероиды в соответствующей дозировке.

Большое значение в лечении больных имеют оксигенотерапия, ультрафиолетовое облучение крови.

Терапия молниеносной менингококкемии заключается в мероприятиях по выведению больного из шока. Как правило, необходима закрытая катетеризация подключичной или другой вены либо венесекция и катетеризация открытым способом вены достаточно диаметра. Иногда приходится начинать реанимационные мероприятия с внутриартериального введения жидкостей. Использование адреналина и адреномиметиков не показано из-за возможности капилляроспазма, усугубления гипоксии мозга и почек и развития острой почечной недостаточности. Применение этих препаратов возможно лишь при отсутствии эффекта в качестве «терапии отчаяния».

В случае возникновения острой почечной недостаточности в результате токсемии и шока показан ранний гемодиализ.

*Профилактика.* Мероприятия, направленные на источники менингококковой инфекции, включают в себя раннее и исчерпывающее выявление больных, санацию носителей менингококков, изоляцию и лечение больных. В очаге инфекции устанавливается меди-

цинское наблюдение за контактными лицами в течение 10 дней. Меры, направленные на разрыв механизма передачи инфекции, заключаются в проведении санитарно-гигиенических мероприятий и дезинфекции. Необходимо по возможности ликвидировать скученность, особенно в закрытых учреждениях (детские сады, казармы и т. п.). В помещениях проводится влажная уборка с использованием хлорсодержащих дезинфектантов, частое проветривание, ультрафиолетовое облучение воздуха и т. д.

Мероприятия, направленные на восприимчивые контингенты, включают в себя повышение неспецифической устойчивости людей (закаливание, своевременное лечение заболеваний верхних дыхательных путей, миндалин) и формирование специфической защиты от менингококковой инфекции. Наиболее перспективна активная иммунизация с помощью менингококковых вакцин. К настоящему времени создано несколько вакцин, в частности полисахаридные вакцины А и С. Получена также вакцина из менингококков группы В.

## 6.2. Лепра

Лепра (син. болезнь Хансена; *leprosy* – англ.; *Aussatz* – нем.; *la lepre* – франц.; устаревшее на-

звание – проказа) – хроническое гранулематозное заболевание, которое может протекать в трех клинических формах: лепроматозной, туберкулоидной и недифференцированной. Поражаются преимущественно периферические нервы и нервные окончания, верхние дыхательные пути, глаза, у мужчин – яички.

*Исторические сведения.* Человечеству лепра известна с древних времен. Она упоминается еще в Библии (Книга Левит, Паралипоменон и др.), о ней писал Гиппократ, хотя, как полагают, путал лепру с псориазом. О проказе знали в Древней Индии. В Средневековье болезнь приняла широкое распространение, возникли многочисленные лепрозории, в начале XIII в. их число в Европе достигло 19 тыс.

В истории медицины, пожалуй, нет другой болезни, которая была бы окутана стольким числом мифов и вызывала такой суеверный ужас. Под названием «проказа» (этот термин с прошлого века считается неэтичным и в профессиональных кругах вышел из употребления) лепра наводила ужас на окружающих и веками оставалась загадкой для медиков, и до сих пор ее природа до конца не изучена. Лепра считалась очень заразной, и, чтобы обезопасить здоровых людей, при малейшем подозрении на болезнь человека любого сословия лишали всех социальных прав и



обрекали на вечную изоляцию от общества. Сегодня веками отверженные больные полностью реабилитированы и от здоровых людей их никто не изолирует. Как полагают, лепра в 10 раз менее заразное заболевание, чем, к примеру, туберкулез или СПИД. От лепры возможно полностью исцелиться, если начать лечение на ранних стадиях.

**Этиология.** Возбудитель — *Mycobacterium leprae* (бацилла Хансена) – был открыт норвежским врачом G. H. Hansen в 1874 г. Это вид актиномицетов семейства микобактерий (*Mycobacteriaceae*) представляет собой кислотоустойчивую палочковидную бактерию. *Mycobacterium tuberculosis* и *Mycobacterium leprae* имеют около 1500 общих генов. Данные сравнительного анализа позволили заключить, что микобактерии произошли от общего предка.

*M. leprae* не растет на искусственных питательных средах, а также в культурах тканей. Размножение возбудителя наблюдается при заражении мышей в подушечки лапок, при заражении броненосцев и некоторых видов обезьян. Размножение происходит чрезвычайно медленно.

**Эпидемиология.** Единственный резервуар возбудителя лепры – больной человек. Хотя лепра относится к древнейшим инфекциям (была известна в древних цивилизациях Египта, Индии и Китая, первое пись-

менное упоминание о лепре датируется 600 г. до н. э.), пути и механизмы передачи возбудителя остаются до конца не изученными, поскольку заболевание мало-контагиозно. Доказана возможность заражения контактным и воздушно-капельным путями, установлена возможность внутриутробного заражения лепрой, но в большинстве случаев дети, отделенные от больных родителей после рождения, не заболевают.

В распространении лепры ведущая роль принадлежит социально-экономическим факторам, о чем свидетельствует более высокая заболеваемость в странах третьего мира. В 2001 г. ВОЗ сообщила, что распространенность лепры в мире снизилась более чем на 90 % по сравнению с уровнем 1991 г. Так, в мире ежегодное выявление новых случаев лепры снизилось с 763 тыс. в 2001 г. до 254 тыс. случаев в 2007 г. По официальным данным, полученным из 121 государства, в начале 2009 г. было зарегистрировано 213 тыс. случаев заболевания. Для сравнения: в период с середины 1960-х до середины 1980-х гг. число больных лепрой в мире было довольно стабильным и составляло 10 – 12 млн. Применение во многих странах комбинированной терапии привело к снижению в 1991 г. числа больных до 5,5 млн. Число лиц с деформациями вследствие лепры (включая излечившихся) составляло 2 – 3 млн человек. На 25 стран приходит-

ся 95 % больных, а на 5 из них – 82 % больных лепрой. Наиболее распространена лепра в Индии (около 3 млн), Нигерии, Бразилии, Индонезии, Вьетнаме. В США и странах Европы спорадические случаи лепры выявляются у иммигрантов из эндемичных регионов.

Определяющим моментом в снижении распространенности лепры стало появление бесплатной комплексной терапии и обучение работников здравоохранения выявлению случаев заболевания. В этом большую роль сыграла фармацевтическая компания Novartis, предоставившая бесплатные лекарственные препараты для комплексной терапии лепры, достаточные для обеспечения программы ВОЗ. Тем не менее в 6 странах (Бразилия, Индия, Мадагаскар, Мозамбик, Мьянма и Непал) все еще отмечается высокая распространенность лепры. Основная проблема в этих странах – отсутствие централизованной противолепрозной службы.

В России вследствие различных факторов исторически сложилось так, что в Южном федеральном округе проживает около 90 % всех зарегистрированных больных лепрой россиян. Основным и старейшим очагом лепры в России является Нижнее Поволжье, где сосредоточено более 50 % всех состоящих на учете больных. В целом в стране распространенность лепры составляет 0,05 на 10 тыс. населения

(по данным ученых Астраханского НИИ по изучению лепры, сейчас зарегистрированы 600 больных), хотя в некоторых населенных пунктах Волжского Понизовья (Володарского, Икрянинского, Камызякского районов) она составляет 6 на 10 тыс. населения, что по критериям ВОЗ может являться проблемой для национального здравоохранения.

В 1991 г. Всемирная ассамблея здравоохранения приняла резолюцию о ликвидации лепры как проблемы общественного здравоохранения к 2000 г. Это означает, что показатель распространенности болезни составляет менее одного случая на 10 тыс. человек. Поставленная задача была своевременно выполнена, а широкомасштабное применение комплексного лечения способствовало резкому уменьшению заболеваемости:

- за последние 20 лет было излечено более 14 млн больных лепрой людей, а с 2000 г. – около 4 млн;
- показатель распространенности болезни снизился на 90 % – с 21,1 на 10 тыс. жителей до менее 1 на 10 тыс. жителей в 2000 г.;
- значительно уменьшилось глобальное бремя болезни: с 5,2 млн случаев заболевания в 1985 г. до 805 тыс. в 1995 г., до 753 тыс. в конце 1999 г. и до 213 тыс. случаев в конце 2008 г.;
- лепра была ликвидирована в 119 из 122 стран, где

в 1985 г. она признавалась проблемой общественного здравоохранения;

– на сегодняшний день устойчивости к противолепрозным препаратам, используемым как комплексная лекарственная терапия, нет;

– в настоящее время принимаются усилия по ликвидации лепры на национальном уровне в оставшихся эндемичных странах и на региональном уровне – в других странах.

Передача инфекции происходит при тесном и длительном контакте с больным (между супругами, от родителей к детям). При контакте с нелечеными больными лепрой риск заражения составляет около 10 %. Инфицирование детей в семьях чаще происходит в возрасте до 10 лет. Резервуаром инфекции в природе могут быть дикие броненосцы и низшие приматы, но случаев заражения от них человека не описано. Мужчины заболевают чаще, чем женщины.

*Патогенез.* Воротами инфекции является кожа и слизистые оболочки верхних дыхательных путей. *M. leprae* размножается очень медленно, и инкубационный период болезни составляет около пяти лет. Манифестация клиники может наступить даже через 20 лет после инфицирования.

Без лечения лепра может приводить к прогрессирующим и стойким поражениям кожи, нервов, конечно-

стей и глаз. Развернутая картина болезни развивается далеко не во всех случаях. Лишь у 10 – 20 % инфицированных лиц развиваются малозаметные признаки инфекции, и лишь у половины из них (т. е. у 5 – 10 % инфицированных) в дальнейшем формируется развернутая картина болезни. Развитие определенной клинической формы связывают с генетическими особенностями организма, в частности с гаплотипами HLA. У больных лепрой выявляется дефект клеточного иммунитета, существенно отличающийся от дефектов клеточного иммунитета у ВИЧ-инфицированных. У больных лепрой дефект клеточного иммунитета чрезвычайно специфичен: у них не отмечается увеличения заболеваемости такими инфекциями, как вирусные или паразитарные, при которых клеточный иммунитет играет важную роль, а также не повышается риск развития злокачественных заболеваний.

*Клиническая картина.* В 1953 г. принята Мадридская классификация лепры, согласно которой выделяют 2 полярных типа лепры: лепроматозный и туберкулоидный и 2 промежуточные группы: недифференцированная и пограничная (диморфная). Современная классификация, развивающая по сути мадридскую, отражает иммунологическую реактивность и данные иммунобиологических, гистопатологических, бактериоскопических исследований. В практической

деятельности различают следующие 3 типа лепры: лепроматозный, туберкулоидный и недифференцированный или пограничный. В течении каждого из этих типов лепры возможны 4 стадии: прогрессирующая, стационарная, регрессивная и остаточных явлений. В прогрессирующей и стационарной стадиях даже при проведении рациональной терапии наблюдаются лепрозные реакции, проявляющиеся обострением основных очагов болезни и полиморфными вторичными аллергическими высыпаниями.

МКБ-10 также выделяет клинические формы лепры, включив дополнительно подразделы «другие формы лепры» и «лепра неуточненная»:

- недифференцированная лепра;
- туберкулоидная лепра;
- пограничная туберкулоидная лепра;
- пограничная лепра;
- пограничная лепроматозная лепра;
- лепроматозная лепра;
- другие формы лепры;
- лепра неуточненная.

Особенности клиники лепры в том, что даже при интенсивной гематогенной диссеминации возбудителя деструктивные процессы ограничиваются кожей, периферическими нервами, передними отделами глаза, яичками, верхними и нижними конечностями. Осо-

бенно часто поражается локтевой нерв около локтевого сгиба. При лепроматозной (т. е. злокачественной) форме лепры микобактерии обнаруживаются в печени, селезенке, костном мозге.

Для лепроматозной лепры характерна интенсивная бактериемия, что подтверждается лабораторно: возбудитель часто выявляется в окрашенных мазках периферической крови или белого слоя кровяного сгустка. Но при этом выраженная лихорадка и признаки системной токсемии отсутствуют.

При микроскопическом исследовании биоптатов пораженной кожи гистологически в дерме и подкожной основе определяется инфильтрат из эпителиальных клеток и лимфоцитов; в небольшом количестве встречаются плазмоциты и фибробласты. Характерны лепрозные клетки с вакуолизированной или пенистой цитоплазмой.

Инкубационный период колеблется от 6 мес. до нескольких десятилетий (чаще 3 – 5 лет). Болезнь развивается постепенно. У некоторых больных может отмечаться повышение температуры тела, слабость, боли в суставах, у других лихорадка отсутствует, отмечается анемия, слабость, сонливость, могут быть парестезии, расстройства потоотделения. Типичным проявлением ранней лепры считается появление кожных изменений. Появляется одно или



несколько гипопигментированных пятен или гиперпигментированных бляшек, в области которых чувствительность полностью отсутствует или отмечается парестезия. При локализации очагов поражения на лице чувствительность может сохраняться.

*Лепроматозная форма* – одна из полярных форм болезни, является самым злокачественным вариантом, характеризуется наличием в очагах поражения очень большого количества микобактерий. Эти больные наиболее контагиозны, так как выделяют огромное количество возбудителя. Лепроматозная лепра характеризуется резко выраженными изменениями кожи, слизистых оболочек и лимфатических узлов. Кожные очаги проявляются в виде пятен, узлов, бляшек. Пятна обычно гипопигментированы, имеют нечеткие границы, а центральные участки их приподняты за счет уплотнения и инфильтрации, а не вогнуты, как при туберкулоидной форме лепры. Между очагами также можно обнаружить инфильтрацию кожи. Очаги кожных поражений чаще всего располагаются на лице (нос, щеки, брови), ушных раковинах, запястьях, локтевых суставах, ягодицах, коленных суставах. Выраженность инфильтрации, уплотнения и других поражений кожи постепенно прогрессирует. Характерно выпадение бровей (особенно боковых участков), свисание мочек ушных раковин, запа-

даёт спинка носа. Мощная глубокая инфильтрация кожи лица приводит к образованию крупных складок, особенно на лбу (львиное лицо). Характерным является поражение слизистой оболочки носа, что приводит к затруднению носового дыхания, носовым кровотечениям, иногда к полной обструкции носовых ходов, разрушению носовой перегородки, нос становится седловидным. Могут наблюдаться ларингит, кератит, иридоциклит. У мужчин инфильтрация и рубцевание яичек приводит к стерильности, часто развивается гинекомастия. Паховые и подмышечные лимфатические узлы значительно увеличены, но безболезненны. Выраженных изменений периферических нервов не отмечается, однако чувствительность дистальных отделов конечностей существенно снижена.

*Туберкулоидная лепра* – другой полярный тип болезни, отличается более легким и благоприятным течением. Выявить микобактерии в очагах поражения достаточно трудно, в соскобе слизистой оболочки носа они обычно отсутствуют. Для клиники характерно появление на разных участках тела, но преимущественно на туловище, милиарных бугорков со светлой центральной частью, которые при тесном расположении образуют разнообразные фигуры с резко ограниченными валикообразными приподнятыми краями. Бляшковидные туберкулоиды являют собой опреде-

ленный этап развития фигурного варианта, пока не наступило западение в центре и не наступила атрофия. Довольно труден для диагностики волчаночный, или саркоидный, вариант лепры, похожий на соответствующие формы саркоидозов и отличающийся от них нарушением чувствительности и склонностью к группировке. Для этой формы лепры характерно расстройство чувствительности, особенно выраженное в центральной части и не выходящее за пределы очагов поражения. Сначала исчезает температурная, затем болевая и тактильная чувствительность. Потоотделение прекращается.

Наблюдаются и другие варианты кожных изменений (простые эритематозные изменения без признаков инфильтрации, папулезные, сходные с сифилитическими папулами, бугорковые).

Рано наступает поражение периферической нервной системы. Поверхностные нервы, идущие от очага поражения, могут увеличиваться в размерах. Увеличенные периферические нервы (особенно локтевой, малоберцовый и некоторые другие) могут пальпироваться, а иногда становятся заметными при осмотре. В результате повреждения нервов развивается атрофия мышц кисти, контрактуры кисти и стопы. Развиваются подошвенные язвы (результаты травм), потери фаланг, кератит, изъязвление роговой оболочки с

потерей зрения.

Эти два варианта клинических проявлений лепры наиболее часты. Переходы от одного полярного типа заболевания к другому чрезвычайно редки.

Между этими двумя крайними формами заболевания находятся так называемые пограничные формы: погранично-туберкулоидная, пограничная и погранично-лепроматозная лепра. Классификация клинических форм в пограничной зоне менее точная.

*Недифференцированная лепра* занимает среднее положение между лепроматозной и туберкулоидной. Эта форма может сохранять свои характерные особенности до конца заболевания, но часто предшествует развитию либо туберкулоидной, либо лепроматозной лепры. Проявления трансформации могут развиваться в ранней стадии лепрозного процесса. В таких случаях диагностика недифференцированной лепры облегчается применением лепроминовых проб. Клиническая картина недифференцированной лепры в основном складывается из неврологической симптоматики и в меньшей степени – кожных высыпаний, которые состоят из эритематозных, гиперхромных, ахромических и гипохромических пятен с резко очерченными краями разной формы и размера. Высыпания сначала появляются на туловище и никогда не бывают на голове, ладонях и подошвах. В области

этих пятен волосы выпадают. После кратковременной гиперестезии развивается полная анестезия; потоотделение отсутствует.

Ведущим проявлением недифференцированной лепры является поражение периферических нервных стволов, которые, начиная с дистальных отделов, неравномерно утолщаются, становятся четкообразно вздутыми и сильно болезненными. Наиболее часто в процесс вовлекаются локтевые, большие ушные и малоберцовые нервы. Вследствие поражения нервных стволов на конечностях развиваются зональные парестезии, вскоре сменяющиеся стволовыми анестезиями, сначала исчезает температурная, затем болевая и, наконец, тактильная чувствительность. Спустя несколько месяцев или лет развиваются атрофии мелких мышц кистей и стоп, а затем предплечий и голеней. Лицо приобретает маскообразный вид, исчезает мимика, появляется лагофтальм. Усиливаются парезы и параличи конечностей, развиваются разнообразные контрактуры, язвы стоп, происходит постепенное рассасывание костей, в том числе фаланг пальцев, мутиляции пальцев, формируются другие трофические расстройства.

Подобные нейротрофические расстройства могут быть и при туберкулоидном, и при лепроматозном типе болезни, если соответствующие гранулемы разви-

ваются в периферических нервных стволах.

Возможна пограничная лепра, которая сочетает признаки туберкулоидной и лепроматозной формы болезни.

*Осложнения.* Травмы и повторные вторичные инфекции приводят к деформации кисти, потере пальцев и дистальных отделов конечностей, могут развиваться слепота, амилоидоз.

*Диагноз и дифференциальный диагноз.* При распознавании учитывают эпидемиологические предпосылки (длительное пребывание в эндемичных регионах, контакт с больными лепрой) и характерные клинические проявления (поражения кожи, периферических нервов и др.). Подтверждением диагноза является обнаружение кислотоустойчивых микобактерий в материале из кожных очагов, полученных методом соскоба-иссечения, гистологическое исследование биоптатов кожи (особенно доказательными являются признаки поражения периферических нервов). Для бактериоскопического исследования берут соскоб слизистой оболочки полости носа путем легкого поскобливания, обязательно с обеих сторон, перегородки носа скарификатором, которым производят фрикции до появления легкого кровотечения. Можно использовать пунктат из бедренных или паховых лимфатических узлов и пораженной кожи. Мазки окраши-

вают по Цилю – Нильсену.

Разработаны серологические методы (РСК и реакция преципитации), позволяющие выявлять специфические антитела у 50 – 95 % больных лепрой. Весьма информативна в диагностике ранних пятнистых проявлений проба с никотиновой кислотой. После внутривенного вливания 1,0 мл 1 % раствора никотиновой кислоты пятнистые лепрозные сыпи краснеют и отекают (феномен воспламенения) через 1 – 3 мин. Для диагностики лепры также используется внутрикожная проба с лепромином. Правда, отрицательная лепроминовая проба свидетельствует о слабости защитных сил организма.

Дифференцировать лепру необходимо от красной волчанки, саркоидоза, кожного лейшманиоза и многих кожных болезней (различные дерматозы, эритемы и пр.).

*Лечение.* Все формы лепры лечат в лепрозориях. Дальнейшая профилактика и наблюдение больных проводится амбулаторно. При возникновении обострения заболевания больных госпитализируют повторно. В лечении больного ведущей является этиотропная терапия с учетом варианта болезни.

Основным препаратом является дапсон (препарат сульфонового ряда), ежедневная доза которого составляет 50 – 100 мг. Препарат очень дешев, может

применяться при беременности, имеет длительный период полураспада в сыворотке крови (до 24 ч), это позволяет использовать его в однократной суточной дозе. Серьезные побочные реакции очень редки, но к их числу относятся гемолиз, агранулоцитоз, гепатит и потенциально фатальный эксфолиативный дерматит. Больным лепроматозной формой болезни лечение проводят в течение первых 10 – 12 нед. дапсоном, правда, при этой форме болезни нежизнеспособные микобактерии медленно выводятся из организма и могут обнаруживаться в тканях в течение 5 – 10 лет. Более того, несколько жизнеспособных бактерий (персистирующие бактерии) могут переживать в тканях в течение многих лет и вызывать рецидивы, если лечение прекращено.

Вторичная лекарственная устойчивость наиболее часто отмечается у больных лепроматозной лепрой и выявляется при клинических и бактериологических рецидивах после нескольких лет регулярного успешного лечения. Первичная устойчивость к дапсону, достигающая у ранее нелеченных больных 30 %, осложняет эмпирически подобранную терапию. В связи с устойчивостью к дапсону микобактерий, а также персистирующих микобактерий в настоящее время рекомендуется многокомпонентная лекарственная терапия при всех мультибациллярных заболеваниях. По-



этому взрослым больным многобациллярной лепрой назначается следующая схема комбинированной терапии, рекомендованная ВОЗ:

- рифампицин по 600 мг 1 раз в месяц;
- дапсон: ежедневный прием по 100 мг;
- клофазимин по 300 мг 1 раз в месяц и ежедневно по 50 мг.

При малобациллярной (туберкулоидной) лепре продолжительность лечения составляет 6 мес., но требует точного соблюдения режима лечения. Схема лечения следующая:

- рифампицин по 600 мг 1 раз в месяц;
- дапсон: ежедневный прием по 100 мг.

Разработаны альтернативные схемы комбинированной терапии. Так, при резистентности к рифампицину и его токсичности показана следующая схема лечения: клофазимин по 50 мг ежедневно, офлоксацин по 400 мг ежедневно, миноциклин по 100 мг ежедневно в течение 6 мес.; клофазимин по 50 мг ежедневно, моноциклин по 100 мг ежедневно, миноциклин по 100 мг ежедневно в течение дополнительных 18 мес.; клофазимин по 50 мг ежедневно, кларитромицин по 500 мг ежедневно в течение 6 мес. При высокой токсичности дапсона, когда развиваются токсические реакции, лечение отменяется.

Дальнейшего изменения схемы терапии многоба-

циллярной лепры не требуется. Но вместо дапсона в схемах терапии малобациллярной лепры, рассчитанной на 6 мес., можно использовать клофазимин в дозах, рекомендуемых в стандартных схемах комбинированной терапии многобациллярной болезни.

В связи с высокой гепатотоксичностью этионамида и протионамида они рекомендованы только как препараты замены клофазими́на.

Повторное лечение больных многобациллярной лепрой, ранее прошедших курс монотерапии дапсоном, необходимо при возникновении рецидива болезни. Им проводится повторное лечение по стандартной схеме комбинированной терапии в течение двух лет.

Среди больных лепрой нуждаются в специализированной офтальмологической помощи пациенты, у которых возникли такие проблемы со стороны зрения, как иридоциклит, лагофтальм и т. д.

Поскольку риск рецидива после завершения лечения комбинированной терапией незначителен, то нет необходимости в проведении обязательных ежегодных обследований.

*Профилактика.* Раннее выявление, изоляция и лечение больных лепрой – основа профилактики. Семью больного обследуют не реже 1 раза в год. Новорожденные немедленно отделяются от больных матерей. В местах с относительно высокой частотой за-

болеваемости лепрой проводят иммунопрофилактику вакциной БЦЖ.

Опыт отдельных стран, например Норвегии и Исландии, показывает, что пациента вовсе не обязательно помещать в лепрозорий, а достаточно соблюдения элементарных санитарно-гигиенических норм.

### **6.3. Атипические микобактериозы**

Атипические микобактериозы – группа «нетуберкулезных» заболеваний, по клинике и рентгенологическим признакам близких к туберкулезу. Их возбудителями являются кислотоустойчивые микобактерии, которые по культуральным, биохимическим свойствам и вирулентности отличаются от микобактерии туберкулеза.

*Этиология.* Возбудители атипических микобактериозов — *Mycobacterium avium complex* входят в род *Mycobacterium* семейства *Mycobacteriaceae* порядка *Actinomycetales*. Они широко распространены в природе в виде сапрофитов и паразитов различных животных и человека. Имеют палочковидную форму, но при некоторых условиях культивирования и в организме хозяина образуют нитчатые формы и истинные ветвления, отсюда родовое название «микобактерии» (греч. *mykes* – гриб).

По патогенности выделяют собственно патогенные, возбудители нозологических форм:

– туберкулеза (*M. tuberculosis*), лепры (*M. leprae*) и туберкулеза у крупного рогатого скота и человека (*M. bovis*);

– потенциально патогенные и сапрофитические микобактерии, обладающие патогенными для человека свойствами;

– прочие виды, вызывающие поражения у человека, известны как атипичные микобактерии (*Mycobacterium avium complex* – MAC).

По скорости роста выделяют быстрорастущие, дающие видимый рост на 4 – 7-е сутки, медленнорастущие, рост наблюдается через 7 – 10 и более дней, и не растущие на искусственных средах (*M. leprae*) виды микобактерий.

Из группы MAC, включающей свыше 40 видов микобактерий, 18 способны вызвать патологию человека, а 4 обладают сравнительно высокой патогенностью для людей и 14 относятся к условно патогенным. *M. avium*, *M. intracellulare* (*M. avium complex*), *M. kansasii* вызывают легочные и внелегочные формы патологии, *M. marinum* – гранулемы кожи, *M. scrofulaceum* – шейный лимфаденит, *M. chelonae* – абсцессы кожи и соединительной ткани.

*Патогенез* атипических микобактериозов изучен

недостаточно. Сложилось мнение, что МАС поступает в организм извне, хотя до сих пор не определены входные ворота инфекции. Так как у больных диссеминированными формами МАС-инфекции наиболее выражена клиника со стороны желудочно-кишечного тракта, можно было полагать, что возбудитель поступает главным образом с пищей и водой. Однако проведенные в США исследования показали, что в семьях больных ВИЧ-инфекцией МАС были обнаружены только в 1 из 528 проб воды и в 1 из 397 проб пищи, в 27 % образцов почвы.

*Клиническая картина.* В большинстве случаев атипические микобактериозы развиваются или у детей, или у лиц с различными видами патологии, снижающей резистентность организма. Обычно МАС-инфекции протекают в виде ограниченных поражений кожи, суставов, лимфатических узлов, реже вызывают поражение легких.

Атипический микобактериоз, вызванный *Mycobacterium avium complex*, относится к одной из наиболее распространенных суперинфекций СПИДа. До пандемии ВИЧ-инфекции он встречался редко, только у лиц с выраженной иммуносупрессией. До 1981 г. в США было известно, что МАС-шейным лимфаденитом и МАС-легочной инфекцией переболевает около 300 и 3000 человек в год соответственно.

Иная ситуация сложилась на фоне эпидемии ВИЧ/СПИДа. Только в США у больных ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях болезни, когда уровень CD4+-клеток составляет менее 100 в мкл, MAC вызывает диссеминированную инфекцию примерно у 20 000 больных ежегодно. При этом диссеминированная форма MAC-инфекции – единственный и только у больных ВИЧ-инфекцией вариант болезни. У лиц с пересаженными органами и постоянно получающими кортикостероиды, у больных с онкопатологией также развивается иммуносупрессия, но для них не характерна диссеминированная форма MAC-инфекции. У 20 % больных СПИДом в год развивается MAC-инфекция в случае профилактического лечения, а без лечения – в 2 раза чаще.

Появление диссеминированной MAC-инфекции у больного ВИЧ-инфекцией – признак приближающейся смерти, лечение ее – продление жизни.

У больных, не страдающих ВИЧ-инфекцией, легочная форма MAC-инфекции обычно развивается среди пациентов, имеющих хронические поражения бронхолегочной системы в виде хронического бронхита, бронхоэктазов, обструктивных процессов, активного туберкулеза легких, пневмокониоза.

У больных СПИДом чаще регистрируется микобактериоз птичьего комплекса (*M. avium complex*), при-

чем частота этого варианта СПИД-ассоциируемой патологии нарастает по мере усугубления иммуносупрессии, снижения уровня CD4+-клеток (ниже 100 в мкл) и в США выявляется у каждого четвертого больного в терминальной стадии, а на аутопсии – в 53 – 98 % случаев. Заболевание в терминальной стадии ВИЧ/СПИДа протекает в локализованной или генерализованной формах. В первом случае развиваются кожные абсцессы, поражение лимфатических узлов, во втором – инфекция протекает в виде общеинтоксикационного, желудочно-кишечного синдромов и синдрома экстрабилиарной обструкции. Общеинтоксикационный синдром характеризуется лихорадкой, астенизацией, падением массы тела, тяжелой анемией, лейкопенией, повышением активности АЛТ. Для желудочно-кишечного синдрома характерны хроническая диарея, боли в животе, гепатоспленомегалия, мезаденит, синдром мальабсорбции. Синдром экстрабилиарной обструкции обусловлен перипортальным и перипанкреатическим лимфаденитом, ведущим к билиарному блоку и токсическому гепатиту (Лысенко А. Я. [и др.], 1996).

*Диагностика* атипических микобактериозов базируется на выделении гемокультуры микобактерий (положительный тест в 86 – 98 % случаев).

*Превентивная терапия МАС.* Риск заражения

МАС резко возрастает при снижении числа CD4+-клеток ниже 100 в мкл. Присоединение к ВИЧ-инфекции МАС усугубляет тяжесть болезни и «определяет» смерть больных. Поэтому профилактика МАС у больных ВИЧ-инфекцией при снижении количества CD4+-клеток ниже указанного уровня оправдана. Ее проводят с использованием 3 препаратов:

- рифабутин (микобутин) – длительно действующего рифампицина, более активного, чем рифампин. Первый препарат внедрен в практику для профилактики МАС в 1993 г. у больных ВИЧ-инфекцией с числом CD4+-клеток менее 100 в мкл;

- макролидов кларитромицин (бибаксин) и азитромицин (зитромакс). При этом кларитромицин снижает и заболеваемость пневмоцистозом (*P. carinii*). Рифабутин назначают по 300 мг в день, азитромицин – по 1200 мг 1 раз в неделю, кларитромицин по 500 мг 2 раза в день.

*Профилактику* МАС у больных ВИЧ-инфекцией рекомендуется начинать у лиц с числом CD4+-клеток менее 50 в мкл. Азитромицин и кларитромицин рекомендуются как препараты первой линии, а рифабутин – как альтернатива. Препараты сочетаются с ингибиторами протеазы. Кларитромицин немного более эффективен, чем азитромицин, хотя последний имеет более выгодную схему применения. Итоговые эф-



фекты у обоих препаратов сходны.

*Лечение активного МАС.* Как и при туберкулезе, монотерапия диссеминированного МАС приводит к возникновению микробной устойчивости обычно уже в течение 2 – 3 мес., поэтому необходима комбинированная терапия. Установлено, что выделенные из мокроты МАС устойчивы к изониазиду, пиперазину и часто к стрептомицину.

Активная МАС-инфекция должна лечиться минимум двумя препаратами все время. Если применяемая схема лечения не эффективна, переходят на новую пару препаратов. Оптимальная доза кларитромицина – 500 мг дважды в день, азитромицин – 600 мг/сут. Два других препарата первой линии – рифабутин (бактериоцидный препарат) и этамбутол (бактериостатический эффект).

## 6.4. Столбняк

Столбняк (*tetanus*) – тяжелое острое инфекционное заболевание, характеризующееся поражением нервной системы и проявляющееся тоническими и клоническими судорогами скелетной мускулатуры, приводящими к асфиксии.

*Исторические сведения.* Столбняк был известен еще в древности. Название и первое четкое описа-

ние клинической картины болезни дано Гиппократом, у которого от столбняка умер сын. Возникновение заболевания издавна связывали с травмами и ранениями. Число случаев столбняка увеличивалось в период войн. При длительных «окопных» войнах всегда наблюдались массовые заболевания военнослужащих.

В 1883 г. Н. Д. Монастырский обнаружил столбнячную палочку в трупах людей, умерших от столбняка. В 1884 г. А. Николайер воспроизвел экспериментальный столбняк у лабораторных животных путем введения им под кожу садовой земли; при этом в гное абсцесса, образовавшегося на месте прививки, был найден возбудитель болезни. Чистую культуру микроорганизма выделил в 1887 г. японский бактериолог Китазато, он же в 1890 г. получил столбнячный токсин и совместно с Э. Берингом предложил для лечения столбняка антитоксическую противостолбнячную сыворотку. В 1923 – 1926 гг. французскому исследователю Г. Рамону удалось получить столбнячный анатоксин, который в дальнейшем стал применяться для профилактики заболевания.

Во многих странах Азии, Африки, Латинской Америки, где вакцинация против столбняка до сих пор не проводится, это заболевание (особенно у новорожденных) является актуальной проблемой и число больных ежегодно достигает 1 млн. Летальность ко-

леблется от 40 до 78 %.

**Этиология.** Возбудитель *Clostridium tetani* относится к семейству *Bacillaceae* и представляет собой сравнительно крупную тонкую палочку с закругленными концами длиной 4 – 8 мкм, шириной 0,3 – 0,8 мкм. Микроб образует споры, имеющие вид барабанной палочки. Споры чрезвычайно устойчивы к воздействию физических и химических факторов внешней среды. В испражнениях, почве, на различных предметах они могут сохраняться годами. В условиях анаэробноз, при температуре 37 °С, достаточной влажности и в присутствии аэробных бактерий (стафилококки, сенная палочка и др.) споры прорастают в вегетативные формы. *Cl. tetani* подвижна, имеет до 20 длинных, перитрихально расположенных жгутиков, грамположительна, хорошо окрашивается всеми анилиновыми красителями. Относится к облигатным анаэробам, высокочувствительным к действию кислорода.

По антигенной структуре *Cl. tetani* неоднородна. Выделяют групповой соматический О-антиген и типоспецифический жгутиковый Н-антиген, по которому различают 10 сероваров бактерий.

Столбнячный токсин относится к экзотоксинам и состоит из тетаноспазмина со свойствами нейротоксина и тетаногемолизина, растворяющего эритроциты. Экзотоксин является одним из сильнейших бактери-

альных ядов, уступая по силе лишь ботулиническому токсину. Токсин быстро инактивируется под влиянием нагревания, солнечного света, щелочной среды. Ферменты желудочно-кишечного тракта не разрушают токсин, но он не всасывается через слизистую оболочку кишечника, в связи с чем безопасен при введении через рот. Антибиотики пенициллинового и тетрациклинового ряда оказывают бактериостатическое действие на вегетативные формы столбнячного микроба, но не влияют на его токсин.

*Эпидемиология.* *Cl. tetani* широко распространена в природе. Являясь постоянным обитателем кишечника травоядных животных и 5 – 40 % людей, она попадает с фекалиями в почву, надолго инфицирует ее, преобразуясь в спорную форму. Наибольшая обсемененность столбнячной палочкой наблюдается в черноземных, сильно увлажненных почвах в южных районах с развитым сельским хозяйством, где регистрируется наиболее высокая заболеваемость столбняком сельских жителей.

Возбудитель столбняка имеет два взаимосвязанных и взаимообогащаемых места обитания, а следовательно, и резервуара возбудителя инфекции: кишечник теплокровных животных и почву. Основной путь передачи инфекции – контактный, через поврежденные кожные покровы и слизистые оболочки.

Заболевание связано с травматизмом. Споры, а иногда и вегетативные формы заносятся из почвы на одежду и кожу человека. В случаях даже небольших повреждений кожи и слизистых оболочек бактерии вызывают заболевание. Особенно частой причиной заражения бывают микротравмы нижних конечностей (62 – 65 %). Ранения стоп при ходьбе босиком, уколы острыми предметами, колючками кустов, занозы настолько часто приводят к развитию столбняка, что его называют «болезнь босых ног». Заболевание может развиваться при ожогах и отморожениях, у рожениц при нарушении правил асептики, особенно в случаях родов на дому, при криминальных абортах, у новорожденных.

Передача возбудителя от больного человека не наблюдается.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* Входными воротами инфекции при столбняке служат поврежденные кожные покровы и слизистые оболочки. Особенно опасны колотые или имеющие глубокие карманы раны, где создаются условия анаэробии, способствующие размножению столбнячной палочки и выделению ею токсина. Развитию возбудителя в организме благоприятствуют также обширные ранения с размягченными некротизированными тканями.

Продвижение токсина происходит по двигатель-

ным волокнам периферических нервов и с током крови в спинной, продолговатый мозг и в ретикулярную формацию ствола. Происходит, главным образом, паралич вставочных нейронов полисинаптических рефлекторных дуг. Вследствие их паралича импульсы, вырабатываемые в мотонейронах, поступают к мышцам некоординированно, непрерывно, вызывая постоянное тоническое напряжение скелетных мышц. В результате усиления афферентной импульсации, связанной с неспецифическими раздражениями (звуковые, световые, тактильные, обонятельные и др.), появляются тетанические судороги. Генерализация процесса при столбняке сопровождается повышением возбудимости коры и ретикулярных структур головного мозга, повреждением дыхательного центра и ядер вагуса.

Тонические и тетанические судороги обуславливают развитие метаболического ацидоза. Может быть паралич сердца.

Иммунитет после перенесенного заболевания не формируется, так как микродозы токсина, способные вызвать заболевание, недостаточны для обеспечения иммунного ответа. Лишь активная иммунизация столбнячным анатоксином может вызвать стойкий иммунитет.

Специфические патологоанатомические измене-

ния при столбняке отсутствуют. Вследствие судорожного синдрома могут наблюдаться переломы костей, особенно компрессионный перелом позвоночника (тетанускифоз), разрывы мышц и сухожилий. Отмечается быстро наступающее трупное окоченение мышц. При микроскопическом исследовании скелетной мускулатуры выявляются базофилия волокон, признаки дегенерации и некроза в ткани мозга.

*Клиническая картина.* С учетом входных ворот инфекции различают следующие формы столбняка: 1) травматический столбняк (раневой, послеоперационный, послеродовой, новорожденных, постинъекционный, после ожогов, отморожений, электротравм); 2) столбняк, развившийся на почве воспалительных и деструктивных процессов (язвы, пролежни, распадающиеся опухоли); 3) криптогенный столбняк (с невыясненными входными воротами).

Клинический симптомокомплекс столбняка, описанный впервые Гиппократом, не претерпел изменений до наших дней.

В клинической классификации выделяют общий, или генерализованный, и местный столбняк. Заболевание чаще протекает в виде генерализованного процесса.

Различают четыре периода болезни: инкубационный, начальный, разгара и выздоровления.

Инкубационный период при столбняке колеблется от 5 до 14 дней, в ряде случаев укорачивается до 1 – 4 дней и удлиняется до 30 дней.

Заболеванию могут предшествовать продромальные явления в виде головной боли, повышенной раздражительности, потливости, напряжения и подергивания мышц в окружности раны. Чаще болезнь начинается остро. Одним из начальных симптомов столбняка является тризм – напряжение и судорожное сокращение жевательных мышц, что затрудняет открытие рта. В очень тяжелых случаях зубы крепко сжаты и открыть рот невозможно. Вслед за этим развиваются судороги мимических мышц, придающие лицу больного своеобразное выражение – одновременно улыбки и плача, получившее название сардонической улыбки (*risus sardonicus*): лоб обычно в морщинах, рот растянут в ширину, углы его опущены. Почти одновременно появляются и другие кардинальные симптомы: затруднение глотания из-за судорожного спазма мышц глотки и болезненная ригидность мышц затылка. Ригидность распространяется на другие мышечные группы в нисходящем порядке, захватывая мышцы шеи, спины, живота и конечностей. В зависимости от преобладания напряжения той или другой группы мышц позы больного приобретают самые разнообразные, иногда причудливые формы (*tetanus*



*acrobaticus*). Вследствие резкого спазма мышц спины голова запрокидывается, больной выгибается на постели в виде арки, упираясь только пятками и затылком (*opisthotonus*). В дальнейшем может появиться напряжение мышц конечностей, прямых мышц живота, который становится твердым, как доска. Гипертонус мышц затрудняет движения больного. В тяжелых случаях наступает полная скованность туловища и конечностей, за исключением кистей и стоп. На фоне постоянного гипертонуса мышц возникают мучительные, резко болезненные тетанические судороги, вначале ограниченные, затем распространенные с охватом больших мышечных групп. Судороги длятся от нескольких секунд до нескольких минут и истощают силы больного, частота их зависит от тяжести болезни. В легких случаях они появляются не более 1 – 2 раз в сутки, в тяжелых – продолжаются почти непрерывно, по нескольку десятков приступов в течение часа.

Вследствие резко повышенной возбудимости нервной системы возможно развитие судорог при различных, даже незначительных раздражениях (прикосновение, свет). Во время судорог лицо больного покрывается крупными каплями пота, делается одутловатым, выражает страдание, синеет, черты лица искажаются, тело вытягивается, живот напрягается, опи-

стотонус и лордоз настолько выражены, что больной дугообразно изгибается кзади, при этом четко вырисовываются контуры мышц шеи, туловища и рук. Больные испытывают чувство страха, скрежещут зубами, кричат и стонут от боли. Судороги дыхательных мышц, голосовой щели и диафрагмы резко нарушают акт дыхания и могут привести к смерти. Появляются расстройства кровообращения с развитием застойных явлений и аспирационных пневмоний. Спазм глоточной мускулатуры нарушает акт глотания, что вместе с тризмом ведет к обезвоживанию и голоданию. Гипертонус мышц промежности затрудняет мочеиспускание и дефекацию. Сознание обычно остается ясным, что усугубляет страдание больных. Судороги сопровождаются мучительной бессонницей, не поддающейся воздействию снотворных и наркотических препаратов. Постоянный общий гипертонус мышц, частые приступы тетанических судорог приводят к резкому усилению обмена веществ, профузному потоотделению, гиперпирексии (до 41 – 42 °С).

Нарушается деятельность сердечно-сосудистой системы: со 2 – 3-го дня болезни выявляется тахикардия на фоне громких тонов сердца, пульс напряжен, артериальное давление повышено. С 7 – 8-го дня болезни тоны сердца становятся глухими, сердце расширено за счет обоих желудочков, может наступить

его паралич. Нередко наблюдаются воспаление слизистой оболочки верхних дыхательных путей и развитие пневмонии. Кашель вызывает появление судорог, мокрота скапливается в дыхательных путях и становится механическим препятствием, ухудшающим легочную вентиляцию. В периферической крови нередко наблюдается нейтрофильный лейкоцитоз.

По тяжести течения различают следующие формы столбняка: 1) очень тяжелая (IV степень); 2) тяжелая (III степень); 3) средней тяжести (II степень); 4) легкая форма (I степень).

Легкая форма наблюдается редко. Обычно инкубационный период длится более 20 дней, но может быть и коротким. Симптомы болезни развиваются в течение 5 – 6 дней. Тризм, сардоническая улыбка, опистотонус выражены умеренно. Гипертонус других мышц проявляется слабо, тетанические судороги незначительны. Температура тела нормальная или субфебрильная.

При среднетяжелой форме заболевания инкубационный период продолжается 15 – 20 дней, клинический симптомокомплекс развивается в течение 3 – 4 дней. Наблюдаются те же симптомы, что и при заболевании I степени, но с присоединением нечастых (несколько раз в сутки) и умеренно выраженных тетанических судорог. Температура тела нередко высо-

кая. Тахикардия умеренная.

Для тяжелой формы болезни характерен короткий инкубационный период (7 – 14 дней), но он может быть и более длительным. Клиническая картина столбняка развивается остро и быстро (в течение 24 – 48 ч с момента появления первых признаков болезни). Этой форме свойственны частые и интенсивные тетанические судороги, потливость, тахикардия, высокая температура, постоянный мышечный гипертонус между приступами судорог, нередко развитие пневмоний.

При очень тяжелой форме инкубационный период обычно длится до 7 дней. Болезнь развивается молниеносно, сопровождается гиперпирексией, значительной тахикардией и тахипноэ, сильными и частыми судорогами, цианозом и угрожающей асфиксией.

Так называемый головной столбняк Бруннера, или «бульбарный» столбняк, является одной из тяжелейших форм болезни, при которой поражаются верхние отделы спинного и продолговатого мозга (дыхательный центр, ядра блуждающего нерва). Летальный исход при этом возможен в результате паралича сердца или дыхания. Эту форму болезни следует считать генерализованным процессом, развивающимся по нисходящему типу.

Очень тяжело протекает гинекологический столбняк, или столбняк, возникающий после криминального аборта и родов на дому. Тяжесть течения обусловлена анаэробиезом в полости матки и нередким наслоением вторичной стафилококковой флоры, что ведет к сепсису, а также способствует активации столбнячной палочки (синергизм). Прогноз при этих формах обычно неблагоприятный. Следует выделить протекающий очень тяжело столбняк новорожденных, встречающийся в основном в странах Азии, Африки и Латинской Америки. Заражение новорожденных столбняком происходит при инфицировании пуповинного остатка в случае родов на дому, без медицинской помощи. Новорожденные болеют очень тяжело.

Клинический симптомокомплекс у новорожденных детей отличается непостоянством таких кардинальных симптомов, как тризм, сардоническая улыбка; нередко рот широко раскрыт, не выражена потливость, возможна гипотермия. Мышечный гипертонус и тетанические судороги (особенно выраженные у новорожденных в виде блефароспазма, тремора нижней губы, подбородка, языка) бывают всегда явными. Летальность новорожденных достигает 90 – 100 %.

Местный столбняк у человека встречается редко. Первоначально поражаются мышцы в области раны, где появляются боль, затем мышечное напряжение и

тетанические судороги. По мере поражения новых отделов спинного мозга происходит генерализация процесса.

Типичным проявлением местного столбняка служит лицевой паралитический столбняк, возникающий при ранениях головы и лица. На фоне выраженного тризма и ригидности мимических и затылочных мышц развиваются парезы черепных нервов, реже глазодвигательных и отводящих. Поражение обычно двустороннее, но более резко выраженное на стороне ранения.

Наблюдающиеся в ряде случаев спазм и судорожные сокращения глоточных мышц напоминают клиническую картину бешенства, что позволяет называть эту форму *tetanus hydrophobicus*. Нередко и в этих случаях происходит генерализация процесса.

Столбняк относится к числу острых циклических инфекционных болезней, с длительностью клинических проявлений 2 – 4 нед. Особенно опасен для жизни больного острый период до 10 – 14-го дня болезни.

*Осложнения* при столбняке делят на ранние и поздние. В ранние сроки болезни возникают бронхиты и пневмонии ателектатического, аспирационного и гипостатического происхождения. Пуэрперальный столбняк часто осложняется сепсисом. Последствием судорог бывают разрывы мышц и сухожилий, пе-

реломы костей, вывихи. Длительные судороги дыхательных мышц могут привести к асфиксии. Нарастающая при судорогах гипоксия вызывает коронарораспизм с развитием инфаркта миокарда у пожилых, а также способствует параличу сердечной мышцы, наступающему, как правило, на высоте судорожного приступа. При этом не исключается прямое действие тетанотоксина на миокард.

К поздним осложнениям относят, по существу, последствия болезни – длительную тахикардию и гипотензию, общую слабость, деформацию позвоночника, контрактуры мышц и суставов, паралич черепных нервов, что иногда неправильно расценивают как хронический столбняк.

Рецидивы болезни крайне редки, их патогенетическая сущность неясна.

При выздоровлении лишь спустя 1,5 – 2 мес. человек, перенесший столбняк, может приступить к выполнению своей обычной работы. Компрессионная деформация позвоночника (тетанускифоз) сохраняется до двух лет.

*Прогноз.* Почти всегда серьезный. Летальность составляет 20 – 25 %. Из симптомов болезни, особенно неблагоприятных для прогноза, следует указать на судороги в области голосовой щели, дыхательных мышц и диафрагмы, ведущие к асфиксии, гиперпире-

тическую температуру, нарастающую тахикардию или ее смену брадикардией, тахипноэ. Более благоприятно протекает местный столбняк.

*Диагностика.* В клинической диагностике столбняка особое внимание обращают на предшествующие ранения и травмы. Из типичных признаков большое значение для диагностики приобретают повышение рефлекторной возбудимости, обильное потоотделение, сардоническая улыбка, тризм.

Лабораторная диагностика имеет второстепенное значение. Обнаружение антитоксических антител не имеет диагностического значения, так как может свидетельствовать о прививках в анамнезе.

Возможно обнаружение возбудителя в месте входных ворот инфекции (ткани, иссекаемые при хирургической обработке ран, раневое отделяемое, тампоны из раны и т. п.). Проводят микроскопию первичного материала в мазках-отпечатках и бактериологическое исследование посевов этих материалов на специальные среды для анаэробов. В низких экссудатах из ран можно обнаружить столбнячный токсин с помощью реакции непрямой гемагглютинации с иммуноглобулиновым столбнячным диагностикумом.

*Дифференциальная диагностика.* На ранней стадии развития болезни, особенно при легких формах, столбняк следует дифференцировать от состояний,



при которых может наблюдаться тризм, а в более поздний период – судороги. Тризм может появляться при воспалительных процессах в нижней челюсти и ее суставах, в зубах, околоушной железе, при перитонзиллите. Судороги, развивающиеся при столбняке, следует дифференцировать от судорожных состояний другой этиологии: в связи с тетанией, истерией, эпилепсией, отравлением стрихнином и др.

Лицевой столбняк Розе нужно дифференцировать от стволового энцефалита, при котором не бывает тризма.

*Лечение* больных столбняком проводят в специализированных центрах или отделениях реанимации и интенсивной терапии. Терапия должна быть комплексной (этиотропная, патогенетическая, симптоматическая) и включать: 1) борьбу с возбудителем в первичном очаге инфекции; 2) нейтрализацию токсина, циркулирующего в крови; 3) противосудорожное лечение; 4) поддержание основных жизненно важных функций организма (сердечно-сосудистая деятельность, дыхание и др.); 5) борьбу с гипертермией, ацидозом, обезвоживанием; 6) профилактику и лечение осложнений; 7) правильный режим, полноценное питание, хороший уход.

Для решения первой задачи необходимы тщательная ревизия и хирургическая обработка раны с уда-

лением инородных тел и некротизированных тканей, широким вскрытием слепых карманов, обеспечением хорошего оттока раневого отделяемого. С целью ограничения поступления токсина из раны перед обработкой рекомендуется произвести «обкалывание» ее противостолбнячной сывороткой в дозе 1000 – 3000 МЕ. Хирургические манипуляции производят под наркозом, чтобы болевые ощущения не провоцировали судорожных приступов.

Нейтрализация токсина в организме осуществляется введением антитоксической противостолбнячной лошадиной сыворотки. Фиксированный клетками спинного и продолговатого мозга столбнячный токсин не может быть реадсорбирован, поэтому сыворотку необходимо вводить как можно раньше. Противостолбнячную сыворотку вводят однократно внутримышечно с предварительной десенсибилизацией взрослым в дозах 50 000 – 100 000 ЕД или 900 ЕД противостолбнячного иммуноглобулина. Указанные дозы обеспечивают высокий антитоксический титр в крови больного в течение 3 нед. и более, поэтому нет необходимости в ее повторном введении. Учитывая возможность развития анафилактического шока, после введения сыворотки должно быть обеспечено медицинское наблюдение в течение не менее 1 ч.

Для борьбы с судорогами в первую очередь со-

здают условия, устраняющие возникновение резких внешних раздражителей, которые могут провоцировать приступы. С этой целью больного помещают в изолированную палату, по возможности удаленную от различных шумов. Обязательны индивидуальный пост и постоянное наблюдение врача. Из лекарственных препаратов применяют седативно-наркотические, нейроплегические средства и миорелаксанты. Эти препараты оказывают угнетающее действие на центральную нервную систему, обладают ганглиоблокирующими свойствами и расслабляют тонически напряженные мышцы, что способствует уменьшению судорог, а иногда и полностью прекращает их.

При легкой и средней тяжести формах столбняка противосудорожную терапию начинают с введения хлоралгидрата в клизмах (по 1,5 – 2 г на клизму) 3 – 4 раза в течение суток, дополняя лечение нейроплегической (литической) смесью, включающей 2 мл 2,5 % раствора аминазина, 1 мл 2 % раствора промедола, 2 – 3 мл 1 % раствора димедрола и 0,5 мл 0,05 % раствора скополамина гидробромида. Хлоралгидрат и литическая смесь должны чередоваться каждые 3 – 3,5 ч в течение суток по схеме: хлоралгидрат – литическая смесь – хлоралгидрат и т. д.

Достаточно эффективно многократное введение диазепама (седуксена) по 10 – 15 мг. Лечение диазе-

памом дополняют введением барбитуратов.

При тяжелой форме столбняка (III степень) частые сильные судороги с расстройством дыхания можно устранить только введением предельно больших доз нейроплегиков, обычно в сочетании с внутримышечной инъекцией барбитуратов. В некоторых случаях применяют нейролептанальгезию. С этой целью используют сочетание дроперидола и фентанила. Оптимальную схему введения противосудорожных веществ подбирают индивидуально.

При очень тяжелой форме (IV степень) и упорных судорогах единственным эффективным средством являются мышечные релаксанты, предпочтительнее антидеполяризующего типа действия (тубокурарин). Лечебное действие релаксантов дополняют введением диазепама, барбитуратов или оксибутирата натрия. Переход на режим длительной миорелаксации (от одной до 2 – 3 нед.) всегда предполагает проведение искусственной вентиляции легких.

В успехе лечения столбняка большое значение имеет предупреждение и терапия вторичных осложнений, особенно пневмонии, ателектаза легких и сепсиса. Показаны антибиотики с учетом чувствительности к ним микрофлоры.

Устранение ацидоза, нарушений водно-солевого и белкового баланса осуществляется введением още-

лачивающих растворов, полиионных растворов, плазмы крови, альбумина и других препаратов.

Огромное значение в терапии столбняка принадлежит тщательному уходу и калорийному питанию. Иногда пищу приходится вводить посредством дуоденального зонда через нос на фоне медикаментозного сна.

*Профилактика.* Предупреждение столбняка осуществляется в двух направлениях: профилактика травм и специфическая профилактика. Специфическая профилактика столбняка проводится в плановом порядке определенным контингентам населения и экстренно – при получении травм.

При угрозе развития столбняка (при ранениях, ожогах II и III степени, отморожениях II и III степени, родах на дому и внебольничных абортах, операциях на желудочно-кишечном тракте и др.) осуществляют его экстренную профилактику. Учитывая тот факт, что обычно в каждом конкретном случае степень напряженности специфического иммунитета неизвестна, а часть населения не привита, пациентам вводят гетерогенную противостолбнячную сыворотку в дозе 3000 МЕ или высокоактивный человеческий противостолбнячный иммуноглобулин в дозе 300 – 500 МЕ. Так как пассивная противостолбнячная иммунизация не всегда обеспечивает защиту от заболевания, проводят

активную иммунизацию столбнячным анатоксином в дозе 10 – 20 МЕ.

Профилактические мероприятия в отношении столбняка обязательно включают систематическую санитарно-просветительскую работу среди населения.

## 6.5. Стрептококковая инфекция

Стрептококковая инфекция, преимущественно обусловленная *Streptococcus pyogenes* (стрептококк группы А), входит в число наиболее острых проблем здравоохранения во всех странах мира. С ней связан широкий спектр клинических проявлений и обусловленных осложнений от первичных поражений (ангины, фарингиты, острые респираторные заболевания, отиты и другие поражения ЛОР-органов, импетиго, эктима, целлюлиты) до вторичных форм с выраженным аутоиммунным компонентом патогенеза (ревматизм, гломерулонефрит, васкулиты), а также инвазивных или генерализованных форм (пневмония, некротический фасциит, миозит, менингит, перитонит, остеомиелит, сепсис, синдром токсического шока и др.). Стрептококковая инфекция включает также хронические болезни миндалин и аденоидов.

По данным ВОЗ (Carapetis J., 2005), в мире стра-

дает тяжелыми заболеваниями, вызванными стрептококками группы А, 18,1 млн человек, из них 15,6 млн человек – ревматическими заболеваниями сердца. Ежегодно регистрируется около 1,8 млн новых случаев, умирает свыше 500 000 человек. Кроме того регистрируется свыше 111 млн случаев стрептодермии и 616 млн случаев фарингитов. По данным литературы, около 15 % случаев ОРЗ, 80 % ангин, 10 % болезней кожи и подкожной клетчатки и 20 % острых нефритов и гломерулонефритов вызваны стрептококками группы А.

В среднем по стране ежегодно показатель заболеваемости инфекцией, вызванной стрептококками группы А, составляет 2071 на 100 000 населения (свыше 3 млн человек), при этом  $\frac{1}{3}$  заболевших – дети.

Среди заболеваний, вызванных стрептококком группы А, рожа и скарлатина регистрируются в группе «Инфекционные болезни», МКБ-10.

### **6.5.1. Рожа**

Рожа (*Erysipelas*) – форма стрептококковой инфекции, характеризующаяся острым или хроническим течением с образованием на коже (редко на слизистых оболочках) отграниченного очага серозного или серозно-геморрагического воспаления, сопровожда-

ощегося общетоксическими явлениями. Заболевание имеет склонность к рецидивирующему течению.

*Исторические сведения.* Рожа подробно описана еще в древности. Возбудитель болезни – стрептококк – выделен в 1882 г. Ф. Фелейзенем. Многие врачи XVIII – XIX вв. (Дж. Гунтер, Н. И. Пирогов, Н. Земмельвейс и др.) отмечали контагиозный характер болезни. В больницах, госпиталях и родильных домах частыми были эпидемии рожи с высокой летальностью. В настоящее время рожа – спорадическое, мало контагиозное заболевание, имеющее, однако, повсеместное распространение.

*Этиология.* Возбудитель рожи –  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А, включающий большое число серологических вариантов.  $\beta$ -Гемолитические стрептококки – факультативные анаэробы, устойчивые к воздействию факторов внешней среды, но чувствительные к нагреванию (до 56 °С в течение 30 мин), воздействию основных дезинфектантов и антибиотиков (пенициллин, тетрациклин, левомицетин и др.).

*Эпидемиология.* Источник инфекции – больной рожой и в равной мере другими формами стрептококковой инфекции (скарлатиной, ангиной, пневмонией, стрептодермией), а также носители  $\beta$ -гемолитического стрептококка.

Инфицирование происходит в результате проник-



новения стрептококка через поврежденную кожу или слизистые оболочки. Контагиозность рожи незначительна. Инфекции более подвержены женщины и лица пожилого возраста. Заболеваемость повышается в летне-осенний период.

Заболеваемость рожей в различных климатических зонах России составляет 120 – 200 случаев на 100 тыс. населения в год. Значительно снизился процент рожистого воспаления новорожденных, ранее имевшего большую летальность.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* Входными воротами инфекции являются кожа (обычно травмированная) и слизистые оболочки. Возможен гематогенный занос возбудителя из очагов стрептококковой инфекции (эндогенная инфекция). В результате воздействия стрептококков и резорбции их токсинов развиваются серозное или серозно-геморрагическое воспаление в коже или слизистых оболочках и общетоксический синдром. Определяющим моментом патогенеза, по-видимому, является индивидуальная предрасположенность к роже приобретенного или врожденного характера, в том числе гиперчувствительность замедленного типа, к гемолитическому стрептококку.

Рожа – инфекционно-аллергическое рецидивирующее заболевание. Патогенез различных форм тече-

ния рожи имеет значительные отличия. Первичная, повторная рожа и так называемые поздние ее рецидивы протекают как острая циклическая стрептококковая инфекция.

Рецидивирующая рожа (с частыми и ранними рецидивами) относится к хронической эндогенной стрептококковой инфекции. В патогенезе последней большое значение имеют  $\alpha$ -формы  $\beta$ -гемолитического стрептококка, персистирующего в клетках кожи, и выраженный аллергический компонент.

Таким образом, рецидивы болезни имеют двойное происхождение: а) ранние обусловлены оживлением эндогенных «дремлющих» очагов инфекции в коже; б) поздние, или повторные, заболевания являются преимущественно следствием реинфекции новыми сероварами стрептококка на фоне пониженной резистентности организма, нарушений трофики кожи и лимфообращения. Парааллергические воздействия (физические, химические и другие факторы) провоцируют развитие ранних и поздних рецидивов рожи. Морфологические изменения при роже представлены серозным или серозно-геморрагическим воспалением. Наблюдается отек, лимфоцитарная периваскулярная инфильтрация в области дермы, а также дезорганизация коллагеновых и эластических волокон. Сосуды становятся ломкими, вследствие чего возникают ге-

моррагии. Иммуитет после перенесенного заболевания не возникает.

*Клиническая картина.* Инкубационный период составляет 2 – 5 дней, но может укорачиваться до нескольких часов.

В клинической классификации заболевания различают первичную, рецидивирующую и повторную рожу, протекающие в виде легкой, средней тяжести и тяжелой форм. В зависимости от характера местных изменений различают эритематозную и эритематозно-буллезную, эритематозно-геморрагическую и буллезно-геморрагическую формы, для которых характерны признаки локализованных, распространенных или метастатических очагов воспаления.

Заболевание начинается остро: появляется озноб, температура тела повышается до 39 – 40 °С. В тяжелых случаях могут быть рвота, судороги, бред. Через несколько часов чаще всего на коже лица, конечностей, реже – туловища и еще реже на слизистых оболочках развивается рожистое воспаление.

Сначала больной чувствует напряжение, жжение, умеренную боль в пораженном участке, затем появляются отек и покраснение.

В случае эритематозной формы рожи гиперемия обычно яркая, имеет четкие границы со здоровой кожей, по периферии воспалительного очага определя-

ется валик, края участка неровные, напоминают очертания географической карты. Воспаленный участок возвышается над уровнем здоровой кожи, на ощупь горячий, слегка болезненный. Степень отека обычно зависит от локализации рожистого процесса: наиболее выражен отек в области лица (особенно на веках), пальцах, половых органах. При неосложненном течении болезни вскоре начинается обратное развитие процесса: угасает гиперемия, уменьшается отек, возникает непродолжительное шелушение кожи. Изредка в зоне эритемы возможно образование кровоизлияний в эпидермисе и дерме.

При эритематозно-буллезной форме рожи спустя несколько часов или 2 – 3 дня на отдельных участках пораженной кожи отслаивается эпидермис, образуются различной величины пузыри, наполненные серозной жидкостью. В дальнейшем пузыри лопаются, жидкость вытекает, образуются корочки, при отторжении которых видна нежная кожа. Рубцов при этой форме рожи не остается.

При эритематозно-геморрагической форме на фоне эритемы возникают кровоизлияния.

Буллезно-геморрагическая форма сопровождается кровоизлияниями в полость пузырей и окружающую ткань, вследствие чего содержимое пузырей приобретает сине-багровый или коричневый цвет. При вскры-

тии их образуются эрозии и изъязвления кожи, нередко осложняющиеся флегмоной или глубокими некрозами, после которых остаются рубцы и пигментация. Вокруг пораженного участка кожи обычно наблюдаются лимфангиты. Регионарные лимфатические узлы увеличены, болезненны. Местные поражения при роже исчезают к 5 – 15-му дню (иногда позже).

При первичной роже процесс чаще локализуется на лице и начинается с носа, реже – на верхних конечностях, где отмечаются преимущественно эритематозная и эритематозно-буллезная формы болезни с выраженными общими явлениями и сильными болями по ходу лимфатических сосудов и вен.

Высокая температура тела держится 5 – 10 дней. Температурная кривая может иметь постоянный, ремиттирующий или интермиттирующий характер. Снижается температура чаще критически, иногда укороченным лизисом.

Токсическое поражение центральной нервной системы проявляется апатией, головной болью, бессонницей, рвотой, судорогами, иногда менингеальным синдромом и потерей сознания.

Отмечается приглушение сердечных тонов. Пульс соответствует температуре тела или опережает ее. Развивается гипотензия. Аппетит с первых дней снижен, наблюдается задержка стула.

Отмечается олигурия и протеинурия, в осадке мочи обнаруживаются эритроциты, лейкоциты, гиалиновые и зернистые цилиндры.

В периферической крови – умеренный лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом формулы влево. СОЭ умеренно повышена.

Рецидивирующая рожа – это возврат болезни в период от нескольких дней до 2 лет с локализацией местного воспалительного процесса в области первичного очага. Рецидивы рожи встречаются в 25 – 88 % случаев инфекции. При частых рецидивах лихорадочный период может быть коротким, а местная реакция – незначительной.

Рецидивирующие формы болезни вызывают выраженные нарушения лимфообращения, лимфостазы, слоновость и гиперкератоз. Поражаются преимущественно нижние конечности, что часто обусловлено наличием трофических поражений кожи ног, опрелостей, ссадин, потертостей, создающих условия для появления новых и оживления старых очагов болезни.

Повторная рожа возникает более чем через 2 года после первичного заболевания. Очаги часто имеют другую локализацию. По клиническим проявлениям и течению повторные заболевания не отличаются от первичной рожи.

*Осложнения.* Флегмоны, флебиты, глубокие некро-

зы кожи, пневмония и сепсис, которые, однако, встречаются редко.

*Прогноз* при адекватном лечении благоприятный.

*Диагностика.* При выраженных изменениях на коже диагноз рожи устанавливается на основании острого начала заболевания с явлениями интоксикации, яркой отграниченной гиперемии, отека и других характерных изменений в области пораженного участка кожи.

При дифференциальной диагностике необходимо исключить эритемы, дерматиты, в том числе аллергические, экзему, абсцессы, флегмоны, тромбофлебиты поверхностных вен, эризипелоид.

*Лечение.* Комплексное лечение больных рожей включает антибиотикотерапию, применение глюкокортикостероидов, неспецифических стимулирующих препаратов и физиотерапевтические процедуры.

Первичная рожа и ранние рецидивы могут быть излечены при продолжительном применении антибактериальных препаратов. Пенициллин назначают в суточной дозе от 3 – 6 млн ЕД при легкой форме, до 8,0 млн ЕД в сутки при тяжелой форме; его вводят внутримышечно через 3 – 4 ч в течение 7 – 10 дней. Эффективны цефалоспорины, эритромицин, тетрациклин, нитрофурановые препараты в обычных дозах. При частых рецидивах болезни используют полу-

синтетические пенициллины: оксациллин (по 1 г 4 раза в день), метициллин (по 1 г 4 раза в день) и ампициллин (по 1 г 4 раза в день) в течение 8 – 10 дней, проводя повторные курсы. В случаях локализации процесса на лице используют ванкомицин или линезалид.

Для лечения рецидивирующей рожи с частыми обострениями лицам молодого и среднего возраста, ранее безуспешно леченным антибиотиками, назначают глюкокортикостероиды (преднизолон в дозе 30 – 40 мг в день, которую постепенно уменьшают). Применяют аутогемотерапию, донорский иммуноглобулин, продигозан (5 – 7 инъекций на курс), витамины группы В, аскорбиновую кислоту с рутином, симптоматические средства. В комплексное лечение включают физиотерапевтические методы. В острый период назначают ультрафиолетовое облучение в эритемных дозах и УВЧ с последующим применением озокерита и радоновых ванн.

Местное лечение при эритематозной роже применять не следует, так как оно раздражает кожу и усиливает экссудацию. При буллезных формах следует наложить на предварительно надрезанные пузыри повязку с раствором этакридина лактата (1: 1000), фурацилина (1: 5000), каффиланта.

Реконвалесценты первичной рожи подлежат диспансерному наблюдению врача-инфекциониста.



**Профилактика.** Госпитализация больных рожей должна проводиться в инфекционные больницы и отделения, а при гнойных осложнениях – в хирургические отделения.

При упорных рецидивирующих формах рожи показана непрерывная (круглогодичная) профилактика бициллином-5 в течение 2 лет.

Большое значение имеют соблюдение правил гигиены, защита целостности кожных покровов, санация очагов хронической стрептококковой инфекции, создание полноценных условий труда, устраняющих переохлаждение и травматизацию.

### **6.5.2. Скарлатина**

Скарлатина – острая антропонозная инфекция, вызываемая  $\beta$ -гемолитическим стрептококком группы А и характеризующаяся интоксикацией, поражением зева, точечной экзантемой и нередко регионарным лимфаденитом.

Название заболевания происходит от итальянского слова *scarlattina* – багровый, пурпурный.

**Исторические сведения.** Скарлатина известна с давних времен, но до середины XVI в. ее не выделяли из ряда других детских инфекций, протекающих с экзантемой. В 1564 г. неаполитанский врач Ж. Ф. Инграссиа выделил это заболевание и дал ему назва-

ние *rossania*. Любопытно и показательно средневековое испанское название этой болезни *garotillo* от слова *garrote* – железный ошейник, с помощью которого проводили казнь удушением. Это, в частности, свидетельствует о том, что скарлатина в те времена протекала крайне тяжело, с выраженными шейными лимфаденитами. Это положение неоднократно подтверждалось и в дальнейшем. Англичанин Т. Сиденгам, давший прекрасное описание скарлатины в 1675 г. как довольно легкого заболевания, в 1679 г. писал о нем как о тяжелейшей болезни и даже сравнивал его по тяжести течения и исходов с чумой. То же произошло с французским врачом Бретонно через 150 лет: за время своей клинической практики он сменил свои впечатления о течении скарлатины на диаметрально противоположные. Во второй половине XIX в. Н. Ф. Филатов писал об этом заболевании как об очень тяжелом и опасном для жизни.

В XIX в., когда бурно развивалась бактериология, во всех странах был проявлен исключительный интерес к поискам возбудителя скарлатины. Было предъявлено много претендентов на эту роль, обсуждались различные теории, касающиеся причин скарлатины. Одним из первых сформулировал стрептококковую теорию происхождения этого заболевания – и оказался прав – отечественный ученый Г. Н. Габричевский,

он же отдал много сил разработке серотерапии и серопротекции скарлатины. Впоследствии большой вклад в понимание патогенеза и клинической картины скарлатины внесли супруги Д. Х. Дик и Д. Ф. Дик, выделившие токсин из бульонных культур и указавшие на токсинообразование как на отличительный признак возбудителя заболевания от других стрептококков.

Нельзя не отметить работы Гоффа, который изучил вспышку скарлатины на Фарерах в 1873 г. (после отсутствия этой инфекции на островах в течение 57 лет) и дал основополагающие сведения об эпидемиологии скарлатины.

*Этиология.* Возбудитель скарлатины –  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А из семейства *Streptococcaceae*. Имеет округлую форму, в мазках обнаруживается в виде различной длины цепочек. Грамположителен. Относится к аэробам, но хорошо размножается и в анаэробных условиях. При посеве на кровяной агар вызывает гемолиз. Серологическая классификация проводится по антигенным свойствам С-полисахарида. Группа А стрептококков, к которым относится возбудитель скарлатины, включает более 80 серотипов. Несмотря на исключительный интерес к проблеме стрептококковых инфекций и огромное число солидных работ в этой области, до сих пор не удается получить ясный ответ на вопрос о специфичности

ческих свойствах типов стрептококков А, способных вызвать скарлатину. Известно, что возбудитель продуцирует эритрогенный (скарлатинозный) токсин. Он устойчив во внешней среде. Выдерживает кипячение в течение 15 мин, устойчив к воздействию многих дезинфицирующих средств (сулема, хлорамин, карболовая кислота).

*Эпидемиология.* Скарлатина – строгий антропоноз, источником инфицирования является больной человек в острый период скарлатины и в период реконвалесценции, если имеется реконвалесцентное бактериовыделение. Возможно заражение и от носителей гемолитического стрептококка А, не имевших и не имеющих симптомов скарлатины; частота такого носительства возрастает осенью при формировании детских коллективов.

Механизм передачи инфекции – аэрогенный, преобладающий путь инфицирования – воздушно-капельный во время различных экспираторных актов (чиханье, кашель, крик и т. д.) в виде капельной фазы аэрозоля как фактора передачи возбудителя. Имеет значение пылевой аэрозоль, загрязняющий одежду, постельное белье, игрушки, мебель. Возбудитель сохраняется на них в течение нескольких суток, что повышает риск инфицирования в тесных, маленьких по объему помещениях и при скученности людей.

Возможно инфицирование контактным механизмом (актуален при экстрабуkkalьной скарлатине).

Восприимчивы к скарлатине лица, не имеющие специфического антитоксического иммунитета, – дети и взрослые. Дети первых 6 – 12 мес. жизни имеют обычно пассивный иммунитет, приобретенный от матери, и болеют очень редко (1 – 2 % от общего числа больных). Считается также, что чувствительность к возбудителю уменьшается после 20 лет и падает после 40 лет – эти возрастные контингенты редко вовлекаются в эпидемический процесс. Индекс восприимчивости равен 0,4.

Среднемноголетние уровни заболеваемости в России за последнее десятилетие составляют 41,1 на 100 тыс. населения или 225 на 100 тыс. детей. Пик заболеваемости скарлатиной приходится на детей 6 – 12 лет.

Скарлатине свойственна осенне-зимняя сезонность.

Иммунитет после скарлатины нестойкий, ненапряженный, антитоксический.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* Входными воротами являются зев и носоглотка. Здесь возбудитель фиксируется и продуцирует токсины. Основным из них является эритрогенный экзотоксин (токсин Дика, или токсин общего действия, или

токсин сыпи), обуславливающий интоксикацию и ответственный за большинство симптомов скарлатины. Он обладает антигенными свойствами и приводит к формированию антитоксического иммунитета. Выделяются также эндотоксины, иногда называемые токсинами «частного приложения», определяющие инвазивность и агрессивность  $\beta$ -гемолитического стрептококка А. К ним относят стрептолизин, лейкоцидин, энтеротоксин и различные ферменты (стрептокиназа, гиалуронидаза и т. д.). Иммунитет к ним типоспецифичен и нестойк. Все сказанное объясняет тот факт, что повторные случаи скарлатины в общем редки и что человек, переболевший скарлатиной, может легко заразиться другими стрептококковыми инфекциями (рожей, ангинами, пиодермиями и т. д.).

Патогенез скарлатины сложен, в дидактических целях в нем искусственно выделяют токсический, септический (бактериальный), аллергический компоненты. Доминирует токсический компонент. Токсины обуславливают токсемию, которая является причиной генерализованного расширения мелких сосудов во всех органах, в том числе в коже и слизистых оболочках. Отсюда яркая гиперемия кожных покровов и резкое полнокровие языка и зева, которые так типичны для скарлатины. Точечная сыпь – тоже проявление токсемии, результат расширения сосудов кожи, иду-

щих перпендикулярно или тангенциально к поверхности покровов. Одновременно наблюдаются небольшая периваскулярная инфильтрация и умеренный отек дермы. Эпидермис соответственно очажкам гиперемии пропитывается экссудатом, в нем развивается паракератоз, при котором между ороговевшими клетками сохраняется прочная связь. Этим объясняется отторжение крупных пластин рогового слоя кожи, особенно там, где он самый толстый (ладони, подошвы), что в клинической картине проявляется пластинчатым шелушением в исходе скарлатинозной сыпи. В головном мозге и вегетативных ганглиях возникают расстройства кровообращения и в особо тяжелых случаях – дистрофические изменения нейронов.

В конце 1-й – начале 2-й недели нарастает роль аллергического компонента патогенеза в результате сенсибилизации продуктами жизнедеятельности и особенно распада микроорганизмов. В клинической картине проявления аллергии возможны (но не обязательны) на 2-й, чаще 3-й неделе заболевания. Соответствующая перестройка иммунной системы, нарушение проницаемости защитных барьеров могут привести к развитию гломерулонефрита, артериитов, поражению сердца и другим осложнениям иммунопатологического характера.

С другой стороны, эти изменения иногда способ-

ствуют распространению возбудителя из лимфатических образований зева по контакту и гематогенно, в результате чего образуются септические очаги с соответствующей патологоанатомической картиной. В лимфатическом аппарате зева видны глубокие очаги некроза, в лимфатических узлах – очаги некроза и лейкоцитарной инфильтрации, вплоть до гнойного воспаления. В селезенке развиваются типичные септические изменения. В остальных органах – септическая инфильтрация клетками миелоидного ряда с большим количеством эозинофилов, что типично именно для скарлатины. Развитие гнойного лимфаденита с зонами глубокого некроза может привести к флегмоне шеи с последующей эрозией крупных сосудов и тяжелым кровотечением. Распространение гнойно-некротических процессов в этой области может привести к отитам, оститам височной кости, перейти на твердую мозговую оболочку, венозные синусы с тяжелейшими последствиями.

*Клиническая картина.* Инкубационный период продолжается 1 – 11 дней, в среднем составляет 5 – 6 дней.

Заболевание начинается остро. Кардинальными признаками скарлатины являются лихорадка, поражение зева, первичный лимфаденит и сыпь.

Лихорадка – самый первый симптом скарлатины.



Температура тела поднимается внезапно, обычно до высоких цифр – 38 – 39 °С и даже 40 °С, часто сопровождается однократной или многократной рвотой. На фоне высокой температуры тела больные дети остаются подвижными, возбужденными, болтливыми, они бегают, кричат, становятся требовательными и плохо управляемыми. В самых тяжелых случаях ночью развивается бред, а сами больные становятся вялыми, угнетенными.

Пульс частый, степень тахикардии не соответствует высоте температуры тела, превышая обычные соотношения.

Поражение зева при скарлатине представляет собой яркую разлитую гиперемию, охватывающую боковые миндалины (а часто и все кольцо Пирогова – Вальдейера, в которое, кроме боковых, входят носоглоточная миндалина, парные аденоидные образования у наружного отверстия евстахиевых труб и язычная миндалина, расположенная у корня языка), дужки, язычок, мягкое небо и заднюю стенку глотки и резко обрывающуюся у того места, где слизистая оболочка мягкого неба переходит в слизистую оболочку, покрывающую твердое небо. Линия обрыва образует заметные неровности края гиперемии. Старые авторы характеризовали подобную картину как «пылающий зев с языками пламени». Иногда на этом фоне видна

энантема: очень мелкие, точечные красные пятна, чаще всего в центре мягкого неба, чуть выше язычка.

Иногда, в особенно тяжелых случаях, ко 2-му дню (реже на 3-й день) заболевания на пылающих миндалинах появляются налеты – слизистые, фибринозные и даже некротические. В современных условиях такие налеты встречаются крайне редко.

Резкая гиперемия и отек зева сопровождаются болями в горле, на которые больной жалуется с первых часов заболевания на фоне появившейся лихорадки. В доантибиотическую эру типичные изменения в зеве держались около 6 дней, а при появлении налетов до 8 – 14-го дня. В настоящее время на фоне адекватной антибиотикотерапии и правильного патогенетического лечения сроки поражения зева могут сокращаться.

Упомянутые выше лимфатические образования объединяются в кольцо Пирогова – Вальдейера лимфатическими путями, которые далее соединяют их с регионарными лимфатическими узлами. Первичный лимфаденит тоже является ранним симптомом скарлатины, чаще он двусторонний, реже односторонний. Увеличенные лимфатические узлы плотны на ощупь, слабо болезненны. Чаще увеличиваются передневерхние шейные лимфатические узлы. В современных условиях лимфаденит редко бывает значительным и встречается не у всех больных.

Сыпь появляется, как правило, в первый день болезни, реже на 2-е сутки заболевания. Одной из ее особенностей является то, что она всегда располагается на фоне гиперемированной кожи и лучше всего видна там, где кожа особенно нежна: на сгибательных поверхностях конечностей, передней и боковой поверхности шеи, боковых поверхностях груди, на животе, внутренней и задней поверхностях бедер со сгущением в местах естественных сгибов – подмышечных, локтевых, паховых, подколенных областях.

Наиболее типичный элемент скарлатинозной сыпи – очень мелкое пятнышко, размером буквально с точку, отсюда ее описание как точечной сыпи (иногда не очень правильно с семантической точки зрения – как мелкоточечной). В местах механической травмы, а также в сгибах можно видеть линии (симптом Пастиа) – сгруппированные петехиальные элементы, которые сохраняются дольше точечной сосудистой сыпи и позволяют поставить правильный диагноз при запоздалом обращении больного к врачу. Редко можно встретить не совсем типичную сыпь в виде очень мелких папул розового цвета – мелкопапулезную сыпь, которая имеет вид мельчайших (до 1 мм в диаметре) пузырьков, наполненных серозным содержимым и располагающихся главным образом на коже живота и внутренних поверхностях бедер.

Очень характерно расположение сыпи на лице – она как бы щадит носогубной треугольник, который получил название скарлатинозного («симптом Филатова», который первым указал на эту особенность скарлатины). Видимая бледность кожи в этой области обусловлена раздражением токсином нижней части ганглия тройничного нерва (гассерова ганглия) и, соответственно, сосудосуживающих волокон III ветви тройничного нерва. Бледность носогубного треугольника особенно подчеркивается горящими щеками и яркими припухшими губами, что придает неповторимое своеобразие внешнему виду больных скарлатиной. Н. Ф. Филатов считал, что диагноз скарлатины можно установить во многих случаях, не раздевая больного, по внешнему виду его лица. В типичных случаях это, безусловно, соответствует действительности даже при современном, более легком течении этого заболевания.

При надавливании на покрытую сыпью кожу сыпь исчезает, таким образом можно получить «симптом ладони» (если прижать кожу больного ладонью, ее белый отпечаток некоторое время хорошо виден, но через несколько секунд исчезает, на этом месте вновь обнаруживается сыпь на гиперемизированном фоне кожи).

На 4 – 5-й день болезни (при легких формах и рань-

ше) сыпь начинает бледнеть и исчезает, сменяясь шелушением. Эпидермис отслаивается при скарлатине пластами, особенно на пальцах рук и ног. Пластинчатое шелушение очень характерно для этого заболевания и позволяет в большинстве случаев уверенно ставить ретроспективный диагноз на 2 – 3-й неделе течения скарлатины.

Весьма характерны при этом заболевании изменения языка. В первые сутки инфекции он покрывается, особенно у корня языка, обильным белым налетом (что обычно наблюдается при всех инфекциях с выраженной интоксикацией), но с 3 – 4-го дня он начинает очищаться с кончика и краев языка, обнажая малинового цвета поверхность с гипертрофированными сосочками. Отсюда название этого симптома – «скарлатинозный малиновый цвет» (за сходство с ягодой малины, а не только за его цвет). К концу 1-й – началу 2-й недели заболевания цвет языка нормализуется, но большие, выступающие сосочки хорошо видны до 3-й недели.

Важное дифференциально-диагностическое значение имеют симптомы симпатикотонии – сухие теплые (горячие) кожные покровы, тахикардия, блестящие глаза, активное поведение больного, выраженный и стойкий белый дермографизм. Нередко это является неоценимым подспорьем в разграничении

скарлатины от скарлатиноподобной лихорадки (одной из клинических форм псевдотуберкулеза). При последней дети вялые, с грустными глазами, «мокрые», дермографизм у них обычно красный.

При неосложненном течении заболевания бронхолегочная система не изменяется. Тоны сердца громкие, наблюдается тахикардия, умеренное повышение артериального давления. Печень и селезенка не увеличиваются. При пальпации кишечника обычно никаких изменений обнаружить нельзя, хотя имеется склонность к запорам (что характерно для всякой симпатикотонии). В гемограмме, как правило, обнаруживается умеренный лейкоцитоз с небольшим сдвигом лейкоцитарной формулы влево. СОЭ обычно повышена. Со 2-й недели заболевания возможна эозинофилия. Самые легкие формы скарлатины протекают без гематологических изменений. В осадке мочи могут появляться белок, эритроциты, гиалиновые цилиндры, что свидетельствует об интоксикационном синдроме.

Скарлатина протекает в легкой, средней тяжести и тяжелой формах. Тяжелые формы заболевания в настоящее время большая редкость.

При легкой форме скарлатины (в наши дни она составляет более 65 % случаев заболевания) температура тела поднимается не выше 38,5 °С, иногда оста-

ется субфебрильной и даже нормальной. Рвота обычно однократная. Жалобы на умеренные боли в горле, недомогание, головную боль. Поражение зева типичное, без налетов и некрозов, держится 4 – 5 дней. Точечная сыпь также типична, угасает к 3 – 4-му дню заболевания и завершается крупнопластинчатым шелушением. Регионарные лимфадениты встречаются редко, если они есть, то увеличение шейных лимфатических узлов незначительное, болезненность их умеренная. В гемограмме – нормоцитоз или небольшой лейкоцитоз. В осадке мочи изменений может не быть.

Средней тяжести форма скарлатины встречается в трети всех случаев заболевания. Она характеризуется более выраженной интоксикацией, повышением температуры тела с ознобами и жаром до 39 °С и выше, что сопровождается повторной рвотой. Поражение зева ярко выражено, на фоне пылающего зева у некоторых больных можно видеть выпот в лакуны или нагноившиеся фолликулы миндалин. Сыпь типична, сохраняется в течение 5 – 6 дней, иногда можно видеть единичные или сгруппированные петехии. В гемограмме лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, эозинофилия непостоянна. В осадке мочи иногда появляются следы белка, эритроциты, гиалиновые цилиндры как свидетели интоксикации.

Тяжелая форма скарлатины протекает либо с преобладанием симптомов выраженной интоксикации (токсическая форма), либо с септическими проявлениями (септическая форма), либо с сочетанием крайних степеней интоксикации и септических очагов (токсико-септическая форма). При токсической форме температура тела бурно повышается до 40 – 41 °С и выше, синдром интоксикации представлен ярко и во всем объеме, с многократной рвотой и преобладанием угнетения ЦНС (у некоторых больных возможно ее возбуждение с бредом, менингизмом и судорогами). Все характерные для скарлатины симптомы также выражены во всей своей полноте и яркости, часто встречаются геморрагические элементы сыпи наряду с типичной точечной экзантемой. Тахикардия достигает до 150 – 180 уд./мин, тоны сердца приглушаются, у некоторых больных развивается коллапс. В моче – протеинурия, гематурия, цилиндрурия.

Септическая форма – исключительная редкость в настоящее время, она развивается у детей младшего возраста, ослабленных той или иной сопутствующей патологией, страдающих первичными или вторичными иммунодефицитами. В зеве на фоне типичных скарлатинозных изменений в силу нарастающих микроциркуляторных расстройств возникают некрозы, быстро присоединяется условно патогенная мик-



рофлора и развивается гнойно-некротическая ангина. Стрептококки преодолевают кольцо Пирогова – Вальдейера, развивается лимфаденит, *per continuitatem* возбудители попадают в близлежащие органы: возникают гнойные отиты, гаймориты, этмоидиты, мастоидиты. При прорыве стрептококков в кровь может развиться сепсис в форме септицемии или септикопиемии. Как и при других этиологических формах сепсиса, увеличиваются печень и селезенка.

Отдельно рассматривается экстрабуккальная скарлатина, при которой входными воротами являются раневая, ожоговая, послеродовая, послеоперационная поверхности. В этом случае поражения зева и шейных лимфаденитов не бывает. Сыпь нередко распространяется по всему телу именно от ворот инфекции. В остальном клиническая картина скарлатины остается типичной.

**Осложнения.** В полном соответствии с патогенезом скарлатины ее осложнения можно разделить на три группы. Первая группа – токсические осложнения – включает развитие острой сердечно-сосудистой недостаточности (коллапс) и токсико-инфекционного шока. Во вторую группу входят ранние и поздние (вторичные) бактериальные осложнения: отиты, гнойные лимфадениты, заглоточные абсцессы, синуситы, мастоидиты, абсцесс головного мозга, синустром-

боз, менингит, медиастинит, флегмона желудка, сепсис и т. д. Третья группа – так называемые аллергические (иммунопатологические) осложнения: постстрептококковый гломерулонефрит (с возможным исходом в нефросклероз), миокардит, васкулиты, бородавчатый эндокардит, фибриноиды интимы крупных сосудов с исходом в склероз.

*Особенности скарлатины у взрослых.* Взрослые болеют редко; необходима настороженность в отношении экстрабуккальной скарлатины в хирургических, акушерских, ожоговых стационарах. Течение заболевания у взрослых обычно легкое, осложнения крайне редки.

*Прогноз.* В абсолютном большинстве случаев благоприятный, при наличии осложнений – серьезный. Летальность в настоящее время близка к нулю, но в последние годы описано несколько случаев смерти детей от септической и токсико-септической форм скарлатины, протекавших на фоне респираторных вирусных инфекций.

*Диагностика.* Базируется на клинических данных с учетом эпидемиологического анамнеза. Подтверждают диагноз выделением  $\beta\beta$ -гемолитического стрептококка группы А. Серологическая диагностика скарлатины не разработана. Для ранней диагностики возможных осложнений делают повторные анализы мо-

чи, контроль гемограммы.

*Дифференциальная диагностика.* Дифференциальный диагноз проводят с псевдотуберкулезом, кишечным иерсиниозом, краснухой, аллергической сыпью.

*Лечение.* В типичных легких и средней тяжести случаях скарлатины назначают постельный режим на 6 – 7 дней, щадящую диету, обильное витаминизированное питье (соки, морсы), фрукты. Основой терапии являются антибиотики, к которым чувствителен возбудитель скарлатины. В течение нескольких десятилетий наиболее эффективным был и остается бензилпенициллин, который следует вводить в соответствии с его фармакодинамикой и фармакокинетикой не реже чем через 4 ч. Можно сочетать внутримышечное введение натриевой или калиевой соли бензилпенициллина и пероральный прием феноксиметилпенициллина в возрастных дозах. Курс лечения обычно составляет 7 дней. Эффективны эритромицин и олеандомицин в возрастных дозах. При наличии непереносимости указанных препаратов или противопоказаний к их применению можно использовать левомицетин в соответствующей дозировке.

Старшим детям, особенно страдающим хроническим тонзиллитом, следует назначать полоскание горла в первые 2 – 3 дня болезни раствором фурацилина

(1: 5000), настоем или отваром ромашки, эвкалипта, календулы и т. д. Показана витаминотерапия. Гипосенсибилизирующие средства применяют при неблагоприятном аллергическом статусе больного.

При тяжелых формах скарлатины госпитализация больных абсолютно необходима, в стационаре проводится интенсивная антибактериальная терапия, дезинтоксикационная терапия путем внутривенных трансфузий коллоидных и кристаллоидных растворов (поровну), по показаниям вводят кардиотропные средства. При возникновении осложнений проводят их адекватное лечение с привлечением специалистов – нефрологов, кардиологов, отоларингологов, невропатологов.

*Профилактика.* Специфическая профилактика не разработана. В детском дошкольном учреждении и в первых двух классах школы при выявлении больного скарлатиной объявляется карантин. Заболевший ребенок допускается в коллектив после клинического выздоровления, отрицательных результатов посева слизи из зева и носа на  $\beta\beta$ -гемолитический стрептококк группы А (обычно на это уходит 10 дней) – и еще 12 дней после выздоровления. При реконвалесцентном бактериовыделении приходится проводить антибиотикотерапию (обычно эритромицином), усиленную витаминотерапию. Полезным бывает капель-

ное введение 5 – 6 раз в день 2 – 3 каплей 5 – 10 % раствора аскорбиновой кислоты в каждый носовой ход. В случае домашнего содержания ребенка силами родителей при консультации врача-педиатра и/или эпидемиолога проводится ежедневная текущая дезинфекция, в день выздоровления – заключительная дезинфекция.

Взрослые реконвалесценты после клинико-бактериологического выздоровления переводятся на 12 дней на работу, не связанную с работой с детьми, хирургическими больными, роженицами и родильницами.

## 6.6. Дифтерия

Дифтерия (*Diphtheria*) – острое антропонозное инфекционное заболевание с капельным механизмом передачи, вызываемое дифтерийными токсигенными коринебактериями и характеризующееся местным фибринозным воспалением, преимущественно слизистых оболочек ротоглотки и токсическим поражением сердечно-сосудистой и нервной систем. Название происходит от греческого слова *diphtherion* – пленка.

*Исторические сведения.* Гиппократу были известны эпидемии дифтерии, но первое достоверное описание дифтерии сделал историк и врач Аретей в I в.

н. э. Заболевание описывалось под разными названиями: «египетская или сирийская болезнь», «трахеальная ангина», «удушающая болезнь», «чумная язва глотки», «злокачественная ангина», «болезнь дыхательной трубки».

По-видимому, родина дифтерии – Азия, откуда она проникла в Европу и где затем вызывала обширные эпидемии, наводившие ужас на население. В начале XIX в. дифтерия регистрировалась уже во всех странах мира, в Россию, очевидно, завезена из Румынии, после чего заболеваемость резко и повсеместно повысилась.

Всего лишь чуть более 100 лет тому назад, в переходный период от добактериологической эры к внедрению серотерапии, о дифтерии хорошо высказался во вступительной лекции профессор Берлинского университета А. Baginsky (1902):

«Место, где мы находимся, дифтерийный барак нашей больницы, дает вам уже некоторое понятие о характере болезни, о которой я намерен беседовать с вами. Здесь именно мы путем клинических изысканий способствовали окончательному решению вопроса о значении возбудителя болезни; здесь же, когда Behring после многих лет тяжелого и упорного труда выступил со своим гениальным открытием, со своим специфическим средством, действительность ко-

торого оспаривалась еще более, чем самый возбудитель болезни, мы в самом разгаре борьбы опубликовали наши клинические результаты и тем самым способствовали распространению этого средства среди практических врачей».

В самостоятельную нозологическую форму дифтерия была выделена великим французским врачом P. Bretonneau. Пьер Бретонно выявил связь между отдельными локализациями и характерным признаком (образование пленки). Он же разработал операцию трахеостомии. Его предложение назвать болезнь «дифтеритом» («ложная кожа», «ложная пленка») продержалось до 1846 г., когда Труссо термином «дифтерия» утвердил значение общих явлений в картине болезни.

Возбудитель дифтерии обнаружил в 1883 г. немецкий бактериолог E. Clebs на срезах пленок, полученных из зева больных. Год спустя F. Löffler выделил чистую культуру и изучил некоторые свойства возбудителя. В те же годы (1884 – 1888) Э. Ру и А. Иерсен, получив дифтерийный токсин путем сложных экспериментов на животных, окончательно сняли вопрос об этиологической роли данного микроба при дифтерии, а русский врач И. И. Орловский (1890) обнаружил в крови пациентов антитоксин, что позволило вплотную подойти к созданию противодифтерийной сыворотки,

полученной независимо друг от друга – в России Я. Ю. Бардаховым, во Франции – Э. Ру, в Германии – Е. Вering, Н. Ф. Филатовым и Г. Л. Габрическим (1894) в детской клинике Московского университета. Позднее К. А. Раухфус (1897) снял все вопросы об эффективности этого препарата, показав на большом клиническом материале, что только противодифтерийная сыворотка способна устранить интоксикацию и спасти жизнь пациента.

Параллельно велась работа по специфической профилактике заболевания, и в 1902 г. С. К. Дзержиковский испытал на себе первую вакцину. Заметным событием в изучении дифтерии явилось исследование американского педиатра В. Schick (1912), который предложил внутрикожную реакцию для выявления лиц, восприимчивых к возбудителю дифтерии.

В 1923 г. Г. Рамон предложил иммунизацию анатоксином, что явилось основанием для активной профилактики болезни. Иммунизация привела к резкому снижению заболеваемости. Но с 1990 г. в России из-за дефектов в проведении вакцинопрофилактики дифтерия приобрела эпидемическое распространение, уровень заболеваемости составил до 10 – 20 человек на 100 тыс. населения с летальностью 2 – 4 %.

*Этиология.* Возбудитель дифтерии — *Corynebacterium diphtheria*, или палочка Леффлера,



относится к роду *Corynebacterium*, к группе коринебактерий, патогенных для человека и животных. Название *Corynebacterium* связано с тем, что в морфологическом отношении представители этого рода бактерий имеют зернистые включения в протоплазме и колбовидные утолщения на одном или обоих концах, иногда посередине, напоминающие по форме булаву или дубину. Зерна легко обнаруживаются при помощи простых методов окраски фуксином. При окраске по Нейссеру тело бактерий окрашивается в коричнево-желтый, а скопления полифосфата – в синий цвет.

*C. diphtheriae* – это тонкие, слегка искривленные палочки, выпуклые на концах, не образующие ни спор, ни капсул, ни жгутиков. Важным признаком коринебактерий является их чрезвычайный полиморфизм, нередко обнаруживаются карликовые, гигантские, клиновидные, коккоподобные, сегментовидные, свечеподобные, ветвящиеся формы. Довольно ярким признаком является их расположение в мазках из культур и пленки: густые скопления, напоминающие войлок, и рядом – отдельные особи, расположенные попарно или в виде частокола, что обусловлено бинарным способом деления.

*C. diphtheriae* является аэробом и факультативным анаэробом, быстро растет на средах, содержащих кровь или сыворотку, при температуре 36 – 37 °С при

pH = 7,4 – 7,8. На свернутой лошадиной сыворотке без сахарного бульона или с добавлением бульона колонии дифтерийных палочек обнаруживаются через 8 – 14 ч роста, в то время как сопутствующая флора не успевает развиваться. Оптимальные условия роста имеются в среде Калуберга (кровяной агар с добавлением соли теллура).

Выделяют три культурально-биохимических типа *C. diphtheriae*: *mitis*, *gravis*, *intermedius*, из них наибольшей вирулентностью обладает тип *gravis*. Имеется связь между типом возбудителя и тяжестью вызванного им заболевания. Наиболее патогенным является тип *gravis*, способствующий возникновению тяжелой формы дифтерии с большим количеством осложнений и высокой летальностью (свыше 10 %). Меньшей патогенностью обладает тип *mitis*, вызывая более легкие формы дифтерии и значительно меньшую летальность (до 3 %). Промежуточное положение занимает тип *intermedius*, примыкающий по своим биологическим и патогенным свойствам к типу *gravis*.

Среди людей циркулируют токсигенные и нетоксигенные штаммы клостридий. Дифтерию вызывают лишь токсигенные штаммы, продуцирующие экзотоксины. Токсигенность – явление непостоянное, степень токсигенности различных штаммов может колебаться.

*C. diphtheriae* устойчивы к низким температурам, длительно сохраняются на поверхности сухих предметов. В присутствии влаги и света они быстро инактивируются. При воздействии дезинфицирующих препаратов в рабочих концентрациях гибнут в течение 1 – 2 мин, а при кипячении – мгновенно.

Таким образом, возбудители дифтерии – токсигенные штаммы коринебактерий дифтерии. Они чрезвычайно широко распространены в природе, обладают высокой резистентностью и приспособляемостью к изменяющимся неблагоприятным факторам внешней среды, в силу чего сохраняют высокую потенцию как вида, и поэтому не приходится рассчитывать на их исчезновение. Поэтому грядущее поколение врачей и населения обязательно будет встречаться с возбудителями дифтерии.

Главным фактором, оказывающим патогенное влияние на организм человека, является экзотоксин, действующий как специфический ингибитор фермента, участвующего в сборке полипептидных цепей из аминокислот.

*Эпидемиология.* Изменение отношения к той или иной инфекции хорошо прослеживается на примере дифтерии. От панического страха в прошлом до полного забвения в 70 – 80 гг. XX в., что в результате привело к эпидемии 1991 – 1994 гг., выдвинувшей дифте-

рию в ряды актуальнейших проблем.

Дифтерия относится к числу управляемых инфекций. Принятый в 30-е гг. XX столетия в СССР закон об обязательной иммунизации позволил практически ликвидировать дифтерию. Наиболее полный успех достигается при создании иммунитета у 95 – 97,5 % всего населения. В результате плановой иммунизации против дифтерии детей первых 12 лет, начавшейся с 1959 г., показатель заболеваемости за 5 лет сократился с 41,1 на 100 тыс. населения до 3,0. В дальнейшем заболеваемость снизилась в десятки раз.

Но с 1991 г. в связи с распадом бывшего Союза и резким снижением внимания к противоэпидемической работе ситуация в России расценивается как эпидемически неблагоприятная. Подъем заболеваемости в 1991 – 1994 гг. показал, что дифтерия перестала быть «детской инфекцией», среди заболевших преобладали взрослые, особенно лица в возрасте 25 – 40 лет.

Источником и резервуаром (экологической нишей) дифтерийных бактерий является инфицированный человек, в организме которого возбудители сохраняются, восстанавливаются, накапливаются, а затем выделяются в окружающую среду с тем, чтобы положить начало эпидемическому процессу. В одних случаях контакт возбудителя с макроорганизмом прояв-

ляется в виде клинически выраженного инфекционного процесса, в других – бактерионосительства. Этим в значительной степени определяется интенсивность выделения возбудителя во внешнюю среду. В разгар болезни возбудитель выделяется у всех пациентов, в первую неделю после ликвидации местных изменений – у 98 %, по истечении 2 нед. – у 75 %, через 4 нед. – у 20 %, через 5 – 6 нед. – у 1 – 6 % пациентов. Но иногда возбудитель выделяется в течение многих лет. Серьезную эпидемиологическую угрозу представляют бактерионосители, особенно в неиммунных организованных коллективах. Число случаев носительства токсигенных штаммов дифтерийных бактерий в сотни раз превышает число больных дифтерией. В очагах дифтерии число носителей может достигать 10 % и более от числа здоровых лиц.

Возможно транзиторное носительство, когда токсигенные дифтерийные микроорганизмы выделяются во внешнюю среду в течение 1 – 7 дней, кратковременное – в течение 7 – 15 дней, средней продолжительности – в течение 15 – 30 дней и затяжное – более одного месяца.

Основными путями передачи инфекции являются воздушно-капельный и воздушно-пылевой. Возможно заражение дифтерией через предметы – игрушки, белье и др. Не исключается пищевой путь передачи при

инфицировании продуктов (молоко, крем и т. д.).

Для дифтерии характерна периодичность эпидемий. Причиной периодичности считают накопление восприимчивых контингентов людей и максимальное поражение восприимчивых групп детского населения на определенных территориях. Для дифтерии свойственна также и сезонность. Наибольшее количество больных регистрируется во второй половине сентября, в октябре и ноябре, минимальное – в апреле – августе. При плохой организации профилактических прививок заболеваемость дифтерией увеличивается в несколько раз.

Восприимчивость к дифтерии зависит от уровня антитоксического иммунитета. В настоящее время в связи с активной вакцинопрофилактикой детей болеют преимущественно взрослые и дети старшего возраста, утратившие иммунитет.

В России за последнее десятилетие на фоне устойчиво высоких уровней охвата прививками против дифтерии детей и взрослых отмечаются самые низкие уровни заболеваемости дифтерией за весь период наблюдения. Показатель заболеваемости составляет 0,01 на 100 тыс. населения. В 2010 – 2012 гг. зарегистрированы лишь единичные случаи заболевания дифтерией и бактерионосительства токсигенных коринебактерий дифтерии, в основном среди взрос-

Лых.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* Проникнув в организм человека, возбудитель поселяется в области входных ворот (глотка, полость носа, гортань, изредка – слизистые оболочки глаз, половых органов и кожа), продуцируя экзотоксин. Экзотоксин, проникая в клетки слизистой оболочки, покрывающей миндалины, вызывает их некроз, повышает проницаемость сосудов. Поэтому отечные и некротизированные участки многослойного эпителия пропитываются выходящим из кровяного русла фибрином, формируя пленки, плотно связанные с подслизистым слоем. Так формируется дифтеритическое воспаление. Нередко пленки выходят за пределы миндалин на язычок, мягкое и твердое небо и далее – на заднюю стенку глотки, голосовые связки, трахею. Но так как трахея покрыта однослойным эпителием, рыхло связанным с окружающими тканями, там развивается другая форма воспаления – крупозное, особенностью которой является образование пленки, легко отделяющейся от подлежащих тканей, что может послужить причиной внезапной смерти больного из-за перекрытия такой пленкой дыхательных путей.

В результате действия некротоксина снижается болевая чувствительность и развивается отек тканей в области входных ворот, регионарных лимфатических

узлов и подкожной клетчатки шеи.

В некоторых очень тяжелых «гипертоксических» случаях, заканчивающихся рано летальным исходом, на месте первичной локализации возбудителя воспалительная реакция выражена слабо, но обнаруживается при этом глубокий некроз ткани, пропитанный кровью. При этом происходят кровоизлияния и в другие органы и ткани.

Всасывание токсина в кровь определяет выраженную интоксикацию. Всосавшийся в кровь токсин разносится по всему организму, проникает в клетки, нарушая процессы белкового синтеза и вызывая гибель клеток. Наиболее часто поражаются нервные клетки, двигательные и чувствительные ветви периферических нервов, в процесс вовлекается вегетативная нервная система, мышца сердца, а также дыхательные пути, надпочечники, почки.

Из зоны внедрения возбудителя токсин и биологически активные вещества попадают по лимфатическим путям в окружающие ткани, вызывая их отек, регионарный лимфаденит.

*Клиническая картина.* Инкубационный период колеблется от 2 до 10 дней. Клинически дифтерию классифицируют:

- по локализации;
- по характеру течения;



– по степени тяжести.

По Международной классификации болезней ВОЗ (1997) дифтерию подразделяют на следующие клинические формы по локализации патологического процесса:

- дифтерия глотки;
- дифтерия носоглотки;
- дифтерия гортани;
- дифтерия кожи;
- другая дифтерия;
- дифтерия неуточненная.

Нередко, особенно у взрослых, наблюдается комбинированная дифтерия, когда имеет место сочетание нескольких локализаций, например дифтерия миндалин и дифтерийный ларинготрахеит. Неправильно использовать термин «дифтерия зева», поскольку зев – отдел ротовой полости, а не морфологическая структура. Тяжесть течения дифтерии оценивается по выраженности общего токсикоза, характеру и срокам появления осложнений (табл. 19).

### *Таблица 19*

**Критерии тяжести течения дифтерии при различной локализации патологического процесса**

Локализация	Течение	Критерий тяжести
Миндалины, задняя стенка глотки	Легкое	Токсикоз незначительный. Температура нормальная или субфебрильная. Боль в горле умеренная или отсутствует. Местно: катаральные или островчатые изменения. Гемодинамика не нарушена. Миокардиты редки. Течение доброкачественное
	Средней тяжести	Начало острое, токсикоз (головная боль, разбитость, слабость) умеренный. Боль в горле умеренная. Местно: процесс может быть локализованным, распространенным или даже комбинированным. Бледность, легкий цианоз. Миокардиты средней тяжести. Пульс лабильный. Полиневриты – редко

Локализация	Течение	Критерий тяжести
Гортань и трахея	Тяжелое	Острое начало. Температура высокая в первые дни, затем может падать. Выражена интоксикация (резкая слабость, боли в животе). Боль в горле умеренная. Местно: изменения от островчатых локализованных до комбинированных пленчатых. Часто — ранние миокардиты. Глухие тоны сердца, тахикардия, аритмия, возможна брадикардия. Одышка при малейшей нагрузке. Цианоз, бледность. Может появляться отек на шее различной распространенности. Быстрая отрицательная динамика. Часто — полиневриты, острая почечная недостаточность, ДВС-синдром
	Очень тяжелое, гипертоксические формы	Начало бурное, быстрая динамика, уже на 2–3-и сутки может наступить смерть от ИТШ. Местные явления часто отстают от общетоксических. Нередко быстро развивается ДВС-синдром
	Легкое	Отсутствие клетчатки в гортани ограничивает количество токсина и не способствует интоксикации, поэтому температура субфебрильная, самочувствие нарушено незначительно
	Средней тяжести	Клиническая картина более выражена, у части больных наступает потеря голоса
Передний отдел носа	Тяжелое и очень тяжелое, гипертоксические формы	Общеперитоксикационный синдром выражен нерезко, тяжесть обусловлена выраженной гипоксией вследствие нарушения проходимости дыхательных путей и угрозой полной их обтурации отделившейся пленкой и внезапной смертью. Чем ниже спускается процесс (бронхи, бронхолюлы), тем хуже прогноз. До отхождения пленок больные наблюдаются в реанимации
	Легкое	Интоксикация практически отсутствует. Температура тела нормальная или субфебрильная. Местно: катаральные или пленчатые изменения. Циркуляторных расстройств нет
	Средней тяжести	Интоксикация выражена при распространении процесса на гайморовы пазухи. Повышение температуры тела до 39 °С. Циркуляторных расстройств нет. Отеки под глазами, в области щек
Дифтерия другой локализации	Тяжелое	Интоксикация резко выражена, температура тела выше 39 °С, выражены циркуляторные расстройства и отеки
	Легкое	Интоксикация незначительная. Циркуляторных расстройств нет. Температура нормальная или (реже) субфебрильная
	Средней тяжести	Отек окружающих тканей, регионарный лимфаденит, интоксикация, лихорадка
	Тяжелое	Выраженная интоксикация, температура тела выше 39 °С, выражены циркуляторные расстройства и отеки

С учетом этого выделяют следующие варианты течения дифтерии: субклиническая, легкая, среднетяжелая, тяжелая, гипертоксическая. Как самостоятельный вариант выделяют бактерионосительство.

В клинической характеристике важным признаком является распространенность процесса:

- локализованная дифтерия – налеты не выходят за пределы одного анатомического образования (дифтерия миндалин, дифтерия переднего отдела носа);

- распространенная дифтерия – процесс переходит на окружающие ткани. По характеру поражений дифтерию классифицируют на:

- катаральную, при которой имеется умеренная гиперемия пораженного участка, отек преобладает над гиперемией;

- островчатую, когда на фоне отека и гиперемии видны отдельные, не сливающиеся между собой пленки в виде островков;

- пленчатую, при ней пораженные участки покрыты плотными, сплошными, не снимающимися сероватыми или даже черными (при геморрагической дифтерии) налетами.

Для клиники дифтерии миндалин и при дифтерийном фарингите наиболее характерно преимуще-

ственно острое начало заболевания. При всех формах, кроме субклинической, отмечается общеинтоксикационный синдром, выраженность которого далеко не всегда соответствует тяжести местных проявлений. Отек тканей ротоглотки часто преобладает над гиперемией; боль в горле нередко весьма умеренная, не соответствующая характеру местных изменений (из-за анальгезирующего действия дифтерийного токсина). Характерна определенная динамика изменений на миндалинах и задней стенке глотки от умеренной гиперемии, отека, цианоза, нежных слизистых паутинообразных, легко снимающихся налетов в первые двое суток болезни до появления на 3 – 4-е сутки типичных налетов, плотно спаянных с окружающими тканями, после удаления налетов остается кровоточащая поверхность. К концу 1 – 2-й недели болезни в зависимости от тяжести процесса и качества проводимой терапии налеты или рассасываются, или отторгаются в виде слепка.

У больных голос часто приобретает гнусавый оттенок. При обследовании иногда выявляются увеличенные подчелюстные и шейные лимфатические узлы, умеренно болезненные. У части больных имеется отек клетчатки подчелюстной области от незначительного, ограниченного только подчелюстной областью до обширного, достигающего ключиц. Кожа над

отеком не изменена.

При дифтерийном ларинготрахеите или ларинготрахеобронхите (дифтерийном крупе) начало болезни чаще постепенное, температура тела нарастает медленно, процесс последовательно проходит 3 стадии: катаральную (1 – 2-е сутки), стенотическую (3 – 4-е сутки), асфиктическую, при которой смерть может наступить быстро, внезапно. Уже в первые часы болезни появляется осиплость голоса, затем афония, кашель сначала грубый, лающий, на 3 – 4-е сутки становится беззвучным. У больных быстро нарастают явления дыхательной недостаточности, дыхание шумное, с удлинненным вдохом. Больные часто выглядят испуганными, беспокойными, мечутся в постели.

Изолированные поражения трахеи и трахеобронхиального дерева встречаются крайне редко, обычно имеется сочетание с поражением миндалин и/или задней стенки глотки.

При дифтерии переднего отдела носа в клинической картине на первый план выступают затрудненное носовое дыхание с необильным серозно-слизистым или кровянисто-гнойным отделяемым, а при риноскопии обнаруживаются пленки и/или изъязвления на слизистой оболочке носовых ходов, эрозии, корочки на коже у входа в нос. Для этой формы характерно длительное вялое течение болезни с незначительной

интоксикацией.

Возможна дифтерия с другими локализациями, в частности кожи, половых органов и др., причем в большинстве случаев локализация процесса бывает вторичной и сочетается с одной из вышеописанных форм.

Нередки, особенно у взрослых, сочетанные (комбинированные) формы дифтерии, для которых всегда характерно более тяжелое течение, больший полиморфизм клинических симптомов, более быстрая отрицательная динамика процесса.

Для дифтерии характерны осложнения, они могут развиваться в любой период болезни. Наиболее тяжелое осложнение – инфекционно-токсический шок (ИТШ), он чаще развивается в 1 – 3-и сутки болезни, реже в более поздние сроки, чаще среди непривитых и не получивших своевременно адекватную тяжести болезни терапию.

Во II – III фазах ИТШ может развиваться ДВС-синдром, резко ухудшая прогноз. Возможно и самостоятельное развитие ДВС-синдрома.

Миокардит – характерное для дифтерии и наиболее частое осложнение болезни. Выделяют ранние, развивающиеся на 1 – 2-й неделе болезни, и поздние (3 – 6-я недели) миокардиты. Рано возникающие миокардиты протекают более тяжело.

Миокардит наблюдается как осложнение при всех формах дифтерии, но, по данным эпидемии 1991 – 1997 гг., при локализованной его форме частота не превышала 3 %, а при распространенной его частота приближалась к 20 %.

Нередким осложнением дифтерии является поражение нервной системы, которое может возникать в ранние (1 – 2-я недели) и поздние (4 – 6-я недели) сроки болезни. В случаях ранних осложнений чаще развиваются поражения черепно-мозговых нервов, что проявляется гнусавостью голоса, нарушением глотания, параличом аккомодации, птозом и другими симптомами. В более поздние сроки болезни могут возникать вялые параличи, парезы отдельных групп мышц, в том числе диафрагмы, последние приводят к тяжелым расстройствам, вплоть до остановки дыхания. При тяжелом течении уже на первой неделе может развиваться токсический энцефалит.

Летальность при дифтерии колеблется в пределах 2 – 7 %. Существует четкая корреляция между сроками поступления больного в стационар, началом лечения и исходами.

*Диагностика.* Дифтерия – это прежде всего клинический диагноз. Лабораторное подтверждение имеет значение лишь для атипично протекающих форм. Выделение нетоксигенных штаммов коринебактерий не



может служить основанием для снятия клинического диагноза. Для лабораторного подтверждения болезни используют бактериологический метод – выделение токсигенной культуры дифтерийных бактерий. Кроме того, могут использоваться иммунохимические (материал от больного окрашивают дифтерийным антитоксином, меченым флюоресцином), серологические (РПГА) и аллергологический (проба Шига) методы.

*Дифференциальная диагностика.* Дифтерию миндалин следует дифференцировать с бактериальной ангиной (стрептококковой ангиной, ангиной Симановского – Венсана), кандидозным поражением слизистой оболочки миндалин и полости рта, инфекционным мононуклеозом, паратонзиллитом, паратонзиллярным абсцессом, а также поражением миндалин у больных сифилисом, лейкозом. Дифтерийные назофарингит и фарингит необходимо дифференцировать с такими заболеваниями, как аденовирусная инфекция, менингококковый фарингит, стрептококковый фарингит.

Дифтерийный круп дифференцируют с ложным крупом, развивающимся на фоне различных ОРВИ и чаще всего при парагриппе, гриппе, кори, а также с асфиксией в результате попадания в трахею инородного тела.

Дифтерию носа необходимо дифференцировать со всеми бактериальными и вирусными заболеваниями, сопровождающимися ринореей.

*Лечение.* Больные дифтерией, независимо от тяжести течения и клинической формы, а также все выявленные носители подлежат немедленной госпитализации. Категорически запрещается проводить лечение амбулаторно.

Больным проводится лечение, направленное как на нейтрализацию токсина, так и на бактериальную санацию. Поэтому этиотропное лечение больных включает противодифтерийную сыворотку и антибиотики.

Доза сыворотки определяется тяжестью состояния больного, вводится она внутримышечно или внутривенно с соблюдением правил по введению гетерогенных сывороток, т. е. при полной готовности к возможному развитию анафилактического шока. В связи с этим запрещено вводить сыворотку амбулаторно.

Усредненные разовые дозы сыворотки с учетом тяжести состояния больного приведены в табл. 20.

### *Таблица 20*

**Лечебные разовые дозы противодифтерийной сыворотки**

Состояние	Доза сыворотки
Удовлетворительное	30–40 тыс. ЕД
Средней тяжести	50–80 тыс. ЕД
Тяжелое	90–120 тыс. ЕД
Очень тяжелое (ИТШ, ДВС-синдром)	120–150–200 тыс. ЕД

В случае отсутствия заметного антитоксического эффекта от первого введения сыворотки ее вводят через 8 – 12 ч повторно в той же дозе. В редких случаях возникает необходимость через 8 – 12 ч ввести третью дозу.

Наиболее выраженный эффект серотерапии наблюдается в течение первых суток или даже часов болезни. В случаях локализованных форм болезни обычно бывает достаточно однократного введения противодифтерийной сыворотки. Но при гипертоксических и геморрагических формах, а также при несвоевременной, поздно начатой (на 3-и сутки болезни и позднее) терапии токсических форм дифтерии серотерапия нередко является малоэффективной.

Из антибиотиков предпочтительны эритромицин или пенициллин в обычных дозах, длительность курса антибиотикотерапии – не менее 5 дней.

На фоне этиотропной терапии проводится патогенетическое лечение больных, оно направлено на

уменьшение интоксикации, нормализацию сердечной деятельности, профилактику осложнений. Для дезинтоксикации и улучшения гемодинамики показаны неокомпенсан, реополиглюкин, гемодез, 10 % раствор глюкозы. Вместе с растворами вводят кокарбоксилазу, аскорбиновую кислоту. При токсических формах показаны глюкокортикостероиды, в частности гидрокортизон по 5 – 10 мг/кг или преднизолон по 2 – 5 мг/кг/сут в течение 5 – 7 дней. В целях предупреждения ДВС-синдрома при тяжелом течении болезни показан гепарин.

В борьбе с интоксикацией при токсических формах эффективны плазмаферез, гемосорбция.

При осложнении дифтерии миокардитом показаны АТФ, кокарбоксилаза, антиоксиданты, нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды. При невритах, вялых параличах с первых дней вводят витамин В<sub>1</sub>, стрихнин, прозерин, дибазол. Тяжелые полирадикулоневриты с нарушением дыхания требуют проведения искусственной вентиляции легких, гормонотерапии. В связи с возможностью развития явлений стеноза больные должны быть госпитализированы в палаты с хорошей аэрацией, им дается теплый чай, молоко с содой, проводятся паровые ингаляции с добавлением натрия гидрокарбоната, гидрокортизона (по 125 мг на ингаляцию). При яв-

лениях стеноза вводят эуфиллин, эфедрин, антигистаминные и седативные препараты. В целях уменьшения гипоксии применяют увлажненный кислород через носовой катетер. Если тепловые и отвлекающие процедуры не оказывают терапевтического эффекта, назначают преднизолон в дозе 2 – 5 мг/кг/сут до купирования стеноза. В случае прогрессирования явлений стеноза показана срочная назофарингеальная интубация, а при ее затруднении вследствие отека тканей глотки или гортани и при нисходящем крупе – трахеостомия с удалением фибриновых пленок с помощью электроотсоса.

Больным назначается строгий постельный режим в течение 3 – 4 нед. при токсических формах, а в случаях развития осложнений – 5 – 7 нед. и более.

Лечение больных с тяжелым течением дифтерии желательно проводить в отделении (блоке) реанимации или интенсивной терапии.

Больные выписываются после выздоровления и при наличии трех отрицательных результатов контрольного бактериологического исследования после лечения. После выписки необходимо наблюдение кардиолога не менее 3 – 4 нед., чтобы вовремя распознать поздние осложнения.

*Профилактика.* Дифтерия – управляемая инфекция. Вакцинация, начиная с детского возраста с по-

следующей (после 16 лет) ревакцинацией каждые 10 лет, является надежным методом профилактики. Достижение достаточного уровня иммунной прослойки (90 – 95 % популяции), прежде всего в организованных коллективах, является главным показателем эффективности профилактической работы. Разработанные методы иммунологического скрининга позволяют выявлять серонегативных лиц, которые подлежат дополнительной вакцинации. Противопоказания к проведению прививок против дифтерии крайне ограничены.

## **6.7. Листериоз**

Листериоз (син.: листереллез, болезнь реки Тигр, невреллез, гранулематоз новорожденных) – природно-очаговая инфекционная болезнь человека и животных. Основным источником и резервуаром возбудителя инфекции признаны объекты внешней среды и природные субстраты, в которых листерии способны размножаться. Листериоз характеризуется множественностью источников возбудителя инфекции, многообразием факторов и путей его передачи, а также разнообразной клинической картиной. У человека эта инфекция протекает в виде острого сепсиса (с поражением центральной нервной системы, миндалин,

лимфатических узлов, печени, селезенки) или в хронической форме. Опасным является листериоз у беременных, нередко приводящий к развитию патологии беременности, внутриутробной гибели плода или смерти новорожденного в первые дни жизни.

*Исторические сведения.* Изучение листериоза как инфекционной болезни началось чуть более 100 лет назад, когда в 1892 г. во Франции впервые эта болезнь была обнаружена у кроликов. Позже появились сообщения об аналогичном заболевании и у других животных. Интерес к листериозу возрос после нескольких вспышек «пищевого» листериоза у людей в конце 80-х гг. XX в. (США, Канада, Мексика, Швейцария, Великобритания), употреблявших в пищу молоко, сыры, мясные продукты, квашеную капусту. Летальность при этом достигала 33 %.

В нашей стране листериоз животных регистрируется с 1956 г., а листериоз человека – только с 1992 г.

*Этиология.* Возбудитель листериоза *Listeria monocytogenes* (в качестве инфекционного агента открыт в 1924 г.) – полиморфная грамположительная мелкая палочка (длина 0,5 – 2,0 мкм; ширина 0,3 – 0,5 мкм) с закругленными концами, аэроб. Листерии растут в виде гладких колоний. Капсул и спор не образуют.

Род *Listeria* (назван в 1940 г. в честь основателя хирургической антисептики Джозефа Листера – D.

Lister, 1827 – 1912 гг.) включает два патогенных (*L. monocytogenes*, *L. ivanovii*,) и четыре апатогенных вида (*L. innocua*, *L. welshimeri*, *L. seeligeri*, *L. grayi*). Выделено 18 сероваров этого рода бактерий, различают три основных серовара, объединенных в две серогруппы. Серовары 1-й, 3-й и 4-й имеют подтипы а, b, с, d, е. Наиболее часто встречаются серовары 1, 1/2а, 4а и 4b. В настоящее время в мире 90 % всех случаев заболеваний вызывают возбудители типов 4b, 1b, 1а. Выделены бактериофаги, которые используют при лабораторной диагностике для идентификации листерий.

Листерии устойчивы во внешней среде. Они длительно сохраняются в испражнениях, почве, воде, соломе, зерне (до нескольких лет), во льду. Листерии живут в достаточно широком температурном диапазоне (3 – 45 °С), т. е. хорошо сохраняются в условиях хранения продуктов в холодильнике.

Листерии инактивируются под воздействием солнечных лучей, быстро погибают при нагревании (при температуре 100 °С в течение 5 – 10 мин), под воздействием обычных дезинфицирующих веществ в рабочих концентрациях (0,5 – 1,0 % раствор формалина, 3 – 5 % раствор хлорамина). Листерии являются внутриклеточными паразитами.

**Эпидемиология.** Листерииоз встречается во всех



странах мира. В России его регистрация и учет введены в 1992 г. Сегодня в стране листериоз имеет широкое распространение, эпизоотическая ситуация по нему в стране остается напряженной. Показатель заболеваемости людей составляет 0,03 – 0,04 на 100 тыс. населения. В Москве за последнее десятилетие XX в. отмечается почти трехкратный рост показателя заболеваемости – от 0,11 в 1992 г. до 0,29 в 2001 г.

Возможность инфицирования связана также с завозом мяса, птицы, сыра, овощей из-за рубежа. Так, Управлением Госсельхознадзора по Приморскому краю и Сахалинской области в конце 2012 г. не допущен ввоз в Российскую Федерацию и, соответственно, дальнейшая реализация 24 т мяса птицы из Бразилии по причине заражения листериями.

Резервуаром инфекции в природе являются многие виды (более 90) диких и синантропных грызунов, птиц, рыб, моллюсков, насекомых и клещей. Листерии – частый компонент фекальной микрофлоры многих млекопитающих. Традиционным источником инфекции для человека служат сельскохозяйственные животные и грызуны. Листериозом страдают свиньи, мелкий и крупный рогатый скот, лошади, кролики, реже кошки и собаки, а также домашняя и декоративная птица (гуси, куры, утки, индюшки, голуби, попугаи и ка-

нарейки).

При листериозе имеет место многообразие механизмов передачи возбудителя инфекции: алиментарный, контактный, аспирационный, трансплацентарный. Основных путей заражения два: алиментарный (т. е. микробы попадают в организм человека с пищей, ими же загрязненной); внутриутробный (врожденный листериоз). Меньшее значение имеет заражение при контакте человека с больными животными. При внутриутробной передаче возбудителя он проникает через плаценту и в результате контакта новорожденного с родовыми путями родильницы.

В родильных отделениях в случае нарушения противоэпидемического режима возможно заражение листериями новорожденных детей при контакте с инфицированными предметами ухода и медицинским инструментарием.

К группе повышенного риска заражения листериями относятся: беременные, новорожденные, а также лица с ослабленной иммунной системой.

*Патогенез.* Входными воротами инфекции чаще является слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта. Возможно проникновение возбудителя через кожу (кожная форма), миндалины, о чем свидетельствуют случаи развития специфического тонзиллита и поражения регионарных лимфатических узлов.

Трансплацентарная передача инфекции приводит к генерализованной форме листериоза у плода. В некоторых случаях возникает здоровое носительство листерий. Для развития манифестной формы инфекции большое значение имеет состояние иммунной системы: возникновению болезни способствуют состояния, подавляющие иммунную систему (лица, длительно получающие кортикостероиды, иммунодепрессанты, больные новообразованиями, диабетом, цитомегаловирусной и ВИЧ-инфекцией). При попадании возбудителя в кровь возникает острое лихорадочное заболевание. В дальнейшем происходит фиксация возбудителя в ретикулоэндотелиальной системе (печень, селезенка, лимфатические узлы) и в нервной системе с развитием менингитов и менингоэнцефалитов. Листерии могут длительно сохраняться в почках, что имеет значение для внутриутробного заражения плода. Листериозом заболевают преимущественно дети первого года жизни и лица в возрасте старше 55 лет. У переболевших развивается стойкий постинфекционный иммунитет.

Для врожденного листериоза характерен гранулематозный процесс, который носит генерализованный характер и рассматривается как гранулематозный сепсис.

*Клиническая картина.* Инкубационный период про-

должается 2 – 4 нед. Листериоз у людей характеризуется клиническим полиморфизмом, что связано с множественностью путей проникновения листерий в организм человека.

Клиническое течение листериоза отличается разнообразием. В зависимости от преимущественной локализации патологического процесса выделяют следующие формы болезни: 1) ангинозно-септическую; 2) глазожелезистую; 3) железистую; 4) нервные формы (менингиты, менингоэнцефалиты, энцефалиты, психозы); 5) тифоподобную; 6) листериоз беременных; 7) листериоз новорожденных (септическое течение).

По течению различают острые, подострые и хронические формы. МКБ-10 классифицирует листериоз на следующие формы:

- кожный листериоз;
- листериозный менингит и менингоэнцефалит;
- листериозная септицемия;
- другие формы листериоза;
- листериоз неуточненный.

Острые формы начинаются внезапно, с ознобом повышается температура тела, появляются симптомы общей интоксикации (головная боль, бессонница, боли в мышцах, раздражительность), исчезает аппетит. Заболевание нередко протекает с экзантемой

(крупнопятнистая или эритематозная сыпь, сгущающаяся в области крупных суставов; на лице иногда образуется фигура бабочки). При бубонных формах, кроме названных симптомов, отмечают увеличение и болезненность лимфатических узлов (углочелюстных, шейных, подмышечных, мезентериальных).

При нервных формах листериоза появляются менингеальные симптомы (эта форма наблюдается у 75 % детей с бактериологически подтвержденным листериозом). Выявляются симптомы Кернига, Брудзинского, ригидность мышц затылка. Цереброспинальная жидкость вытекает под давлением, отмечается цитоз и небольшое увеличение количества белка. Содержание сахара и хлоридов не изменяется. Могут наблюдаться симптомы энцефалита.

Иногда в клинической картине листериоза на первый план выступают симптомы острого гастроэнтерита, острого пиелита, острого эндокардита. При острых формах листериоза нередко увеличиваются печень и селезенка. Длительность лихорадки варьирует от 3 дней до 2 нед.

Из клинических форм листериоза можно отметить относительно благоприятно протекающий *листериоз кожи*, преимущественно у ветеринарных работников и других лиц, постоянно контактирующих с животными. Для кожного листериоза характерно развитие первич-

ных кожных аффектов, что имеет место при попадании возбудителя на поврежденную кожу. Первичный кожный аффект проходит стадии метаморфоза: пятно – папула – везикула – пустула – язва.

При этом отмечают боль, жжение, иногда – зуд. Начиная со стадии папулы первичный кожный аффект может увеличиваться в размерах, достигая нескольких сантиметров в диаметре. При вскрытии пузыря образуется плоская влажная язва, приобретающая при подсыхании коричнево-геморрагический (до черного) цвет. Из гноя пустул можно выделить листерии.

Нередки смешанные формы течения листериозной инфекции, принято различать наличие двух очагов как смешанную форму, трех и более – как септическую.

Описаны такие редкие формы, как эндокардит, уретрит у мужчин, изолированные абсцессы, энцефаломиелит, листериозная природа которых диагностируется только с помощью бактериологических и серологических тестов.

Среди различных форм листериоза выделяют *листериоз беременных*. Обследование матерей, у которых дети больны врожденным листериозом, показало, что у большинства из них во время беременности не было типичных проявлений листериозной ин-

фекции. Болезнь у них обычно протекает атипично или стерто без определенной клинической картины, по типу гриппа, острых респираторных вирусных заболеваний, ангины, диареи, пиелита, затруднения мочеиспускания. При этом изменения со стороны крови отсутствуют. Допускается возможность длительного обитания листерий во влагалище с повторной заболеваемостью. У значительного числа болеющих беременных регистрируется мертворождение. Поэтому рождение мертвого плода должно вызвать подозрение на листериоз.

Установлено, что далеко не во всех случаях бактерионосительство листерий у женщин приводит к внутриутробному инфицированию плода.

При врожденном листериозе инфицирование плода чаще происходит в последние месяцы беременности или во время родов при аспирации и заглатывании околоплодных вод с находящимися в них листериями. В случаях инфицирования в ранние сроки беременности или наступает самопроизвольный аборт, или рождается ребенок с врожденными пороками. При заражении во второй половине беременности рождается ребенок с признаками врожденного листериоза, клиника которого не отличается строгой специфичностью.

У плодов и новорожденных развивается септиче-

ская (эту форму у новорожденных также называют септико-гранулематозной) форма болезни, в основе которой лежит септико-гранулематозный процесс с узелковыми перерождениями – листериомами печени, легких и других внутренних органов, а также зева, гортани, пищевода. При распространении инфекции на головной мозг развиваются гнойный менингит и гидроцефалия.

У новорожденных, больных листериозом и появившихся на свет преждевременно, болезнь обычно не распознается. Клинически листериоз у них проявляется расстройствами дыхания и кровообращения, наблюдаются рвота, слизистый стул, розеола-папулезная сыпь, гнойный менингит, который завершается смертью.

У грудных детей листериоз начинается в виде респираторной инфекции: повышается температура тела, появляются насморк, кашель, формируется мелкоочаговая бронхопневмония.

В случае выздоровления после перенесенного заболевания у детей иногда остаются расстройства деятельности периферической и центральной нервной системы.

Учитывая роль листериоза матери в развитии патологии ребенка, исключительно важна ранняя диагностика заболевания у беременной. При часто повторя-



ющихся ангинах, воспалении яичников, шейки матки, при наличии в прошлом нескольких выкидышей или мертворождений, при патологическом течении беременности необходимо обследование на листериоз.

Хронический листериоз имеет маловыраженные клинические проявления, при обострениях заболевания появляется кратковременная лихорадка с катаральными явлениями, довольно часто диспептические расстройства или (иногда) симптоматика хронического пиелонефрита.

*Диагностика.* С учетом формы болезни проводят бактериологическое исследование крови, цереброспинальной жидкости, слизи из носоглотки и зева, отделяемого конъюнктивы, пунктатов лимфатических узлов, околоплодных вод, плаценты и т. д., а также биологического материала, взятого от трупов погибших. Посевы рекомендовано делать в первые 7 – 10 сут болезни.

«Золотым стандартом» диагностики врожденно-го листериоза традиционно считают бактериологическое исследование. Предварительное заключение при этом можно получить быстро – на основании бактериоскопии окрашенных по Граму мазков осадка ликвора, амниотической жидкости, трахеобронхиального аспирата и других биологических жидкостей. Однако при этом необходимо проводить дифференциация-

цию между листериями, стрептококками и коринебактериями. Окончательное бактериологическое заключение, подтверждающее листериоз, основано на выделении *Listeria monocytogenes* из посевов. При этом следует подчеркнуть, что на обычных средах листерии колонизируют слабо. Поэтому разработана питательная среда для выделения и культивирования листерий, а также микротест-система биохимической идентификации листерий для диагностики листериоза у людей.

Для диагностики врожденного листериоза используются молекулярно-биологические методы, в частности ПЦР. Можно использовать и серологические методы идентификации листериозной инфекции, но в последние годы такие традиционные серологические тесты, как РПГА, РСК, РА, все реже используют для верификации врожденного листериоза, в то время как ИФА с определением в «парных сыворотках» специфических антител в IgM- и IgG-классах считают перспективным методом диагностики.

**Дифференциальный диагноз.** В связи с клиническим полиморфизмом листериоза и отсутствием патномоничных и высокоспецифичных клинических признаков дифференциальная диагностика затруднена. Болезнь в первую очередь необходимо дифференцировать с ангинами кокковой этиологии, инфекци-

онным мононуклеозом, острыми респираторными вирусными инфекциями, гнойными менингитами, заболеваниями крови. Бубонные формы дифференцируют от инфекционного мононуклеоза, острого токсоплазмоза, болезней крови. Нервные формы протекают чаще в виде тяжелых гнойных менингитов. Их необходимо дифференцировать от менингококкового, пневмококкового, стафилококкового и других гнойных менингитов. При листериозе, кроме поражения мозговых оболочек, могут быть другие проявления этой инфекции – поражение лимфатических узлов, характерная картина крови. Листериоз беременных нужно дифференцировать от вялотекущих пиелонефритов, пиелоциститов другой этиологии. Врожденный листериоз дифференцируют от пневмоний, острых респираторных заболеваний, пилороспазма. Для листериоза характерны диссеминированные узелковые элементы экзантемы, желтуха, высокая лихорадка, нарушение кровообращения. При диагностике учитываются и эпидемиологические предпосылки.

*Лечение.* Госпитализация больных листериозом (а в отдельных случаях и листерионосителей) проводится по клиническим и эпидемиологическим показаниям. Медикаментозную терапию проводят в соответствии с клинической формой листериоза. При менингите и менингоэнцефалите назначают ампициллин в сочета-

нии с гентамицином или акамицингом. Альтернативные препараты – амоксициллин, ко-тримоксазол и меронем. Курс лечения – 3 нед.

Цефалоспорины, даже 4-го поколения, хлорамфеникол, фторхинолоны считаются малоэффективными против листерий.

Зачастую даже длительная и интенсивная терапия эффективными (*in vitro*) антибиотиками не приводит к полной санации от возбудителя листериоза, поэтому большое значение в успешной терапии септического течения листериоза имеет неспецифическое и специфическое иммуностимулирующее воздействие.

Патогенетическую терапию проводят по общепринятым принципам. В тяжелых случаях назначают глюкокортикостероидные, антигистаминные препараты, проводят дезинтоксикационную терапию. При глазной форме местно применяют 20 % раствор сульфацила натрия (альбуцида), 1 % гидрокортизоновую эмульсию.

Терапия хронических форм при обострении такая же, как и острых.

В целом на сегодня лечение больных листериозом не всегда успешно, так как диагноз обычно устанавливается поздно, а листериям свойственно быстрое распространение и поражение ЦНС, куда доступ лекарств затруднителен.

*Прогноз* неблагоприятный у детей до одного года жизни и у взрослых старше 60 лет, а также у лиц с тяжелой сопутствующей патологией (рак, СПИД и другие заболевания, сопровождающиеся стойким угнетением иммунной системы). Прогноз более благоприятный у взрослых без тяжелой сопутствующей патологии. *Профилактика* листериоза заключается в проведении ветеринарно-санитарных и санитарно-гигиенических мероприятий в населенных пунктах, в животноводческих хозяйствах и на предприятиях по переработке продуктов животного происхождения. Противоэпидемические мероприятия предусматривают раздельное содержание сырых и готовых к употреблению продуктов, обязательную термическую обработку мясных и молочных блюд, бактериологическое обследование работников пищеблоков, агропромышленных комплексов, мясомолочных комбинатов.

Беременные или лица из группы риска должны отстраняться от работы, связанной с уходом за животными или полученными от них сырьем и продуктами. Они должны остерегаться употреблять сырые или недостаточно термически обработанные молочные и мясные продукты, а также немытые и подвергающиеся гниению овощи. Людям с высоким риском развития листериоза необходимо избегать некоторых пищевых продуктов и деликатесов, например готовых салатов,

мяса и сыров. А скоропортящиеся пищевые продукты высокого риска инфицирования листериями должны храниться только в холодильнике с использованием в короткий период времени после приготовления.

## 6.8. Болезнь легионеров

Болезнь легионеров (син. легионеллез) – острое инфекционное заболевание, обусловленное *Legionella pneumophila*, характеризуется лихорадкой, выраженной общей интоксикацией, тяжелым течением, поражением легких, центральной нервной системы и органов пищеварения.

*Исторические сведения.* В 1976 г. состоялся конгресс организации «Американский легион», который проходил в Филадельфии. Из 4400 участников конгресса у 182 возникло острое респираторное заболевание с тяжелой пневмонией, 29 больных умерли. Как выяснили позже – причина была в кондиционерах. На следующий год Дж. У. Макдейд и К. К. Шепард (США) выделили из легочной ткани человека, умершего во время этой вспышки, неизвестную ранее грамотрицательную палочку, этиологическая роль которой была доказана наличием в крови погибшего специфических антител к микроорганизму. С легкой руки репортеров заболевание получило название «болезнь ле-

гионеров».

Как показал ретроспективный анализ, вспышка болезни легионеров во многом напоминала вспышки лихорадочных заболеваний в 1965 г. в Вашингтоне, в 1968 г. в городе Понтиак (США), в 1973 г. в городе Бенидорм (Испания). Изучение сывороток больных, хранившихся в CDC (США), позволило доказать, что возбудителями этих вспышек были различные виды легионелл.

В 1978 г. на Международном симпозиуме по болезни легионеров возбудитель нового заболевания был назван *Legionella pneumophila*.

В 1982 г., согласно рекомендациям ВОЗ, термин «болезнь легионеров» решено было сохранить лишь за эпидемическими заболеваниями, вызванными *L. pneumophila*, а заболевания, вызываемые другими видами легионелл, называть «легионелла-инфекция» или «легионелла-пневмония». Термин «легионеллезы» объединяет все формы заболеваний, обусловленные микроорганизмами из семейства *Legionellaceae*.

**Этиология.** Возбудитель относится к семейству *Legionellaceae*. В настоящее время уже известно более 30 видов и сероваров легионелл и выдвигается предложение разделения их на роды. Наиболее широко используется классификация Бреннера (1982),

по которой выделяется 9 видов легионелл: *Legionella pneumophila*, *L. bozemanii*, *L. micdadei*, *L. dumoffii*, *L. gormanii*, *L. longbeache*, *L. jordanis*, *L. wadsworthii*, *L. oakridgensis*. Для человека патогенны 7 видов, болезнь легионеров вызывает вид *L. pneumophila*, который разделяется на 7 серогрупп.

Легионеллы – грамотрицательные бактерии длиной 2—3 мкм и шириной 0,3—0,9 мкм; но встречаются бактерии длиной до 20 мкм. Стандартная среда для выделения легионелл – агар BCYE-альфа. Для выделения легионелл используют также морских свинок и куриные эмбрионы.

Легионеллы устойчивы во внешней среде, в жидкостях возбудитель сохраняется 100—150 дней, в дистиллированной воде – 2—4 мес., в водопроводной воде —до 1 года. Они быстро погибают под воздействием 0,125 % раствора глютаральдегида, 1 % раствора формалина, 70 % спирта. Для дезинфекции воды используют гипохлорид кальция в концентрации 3,3 мг свободного хлора на 1 л. Легионеллы высокочувствительны к эритромицину, левомицетину, ампициллину, доксициклину, аминогликозидам, рифампицину, цефокситину, менее чувствительны к тетрациклину, метициллину, а пенициллин и цефалоспорины в клинических условиях никакого действия не оказывают.



У легионелл имеется антигенное родство с возбудителем орнитоза, что приводит к трудностям в дифференцировании орнитоза и легионеллеза.

*Эпидемиология.* Будучи сапрофитами, легионеллы широко распространены во внешней среде. Местом естественного обитания легионелл являются пресные открытые водоемы с теплой водой, где они существуют в ассоциации с фотосинтезирующими сине-зелеными водорослями и водными амебами. Температурный оптимум среды – от 40 до 60 °С, однако легионеллы существуют и при температуре воды от 6 до 63 °С.

Заражение человека происходит в основном при вдыхании мельчайших капелек инфицированной воды, которые образуются в распылителях воздушных кондиционеров, душевых установках, других водяных распылителях: гидромассажных устройствах, в том числе популярной джакузи.

Чаще всего вспышки наблюдаются в гостиницах и стационарах, особенно среди больных с резко сниженным иммунитетом (в психиатрических больницах, центрах гемодиализа, отделениях реанимации, центрах по трансплантации органов и тканей). Группой риска заболевания легионеллезом являются лица пожилого возраста, курильщики, хронические алкоголики, наркоманы. Заболевания встречаются преимуще-

ственно с июля по сентябрь.

*L. pneumophila* — единственный возбудитель атипичных пневмоний, для которого отсутствуют данные о носительстве и персистенции.

Вспышки болезни легионеров встречаются в США (до 180 – 220 заболевших в год), Великобритании, Испании, Италии, Франции. В 2007 г. вспышка легионеллеза была зарегистрирована в городе Верхняя Пышма Свердловской области, когда заболело 202 человека, из них 197 пациентов были госпитализированы. Спорадические случаи болезни выявлены во всех странах мира. В США показатель заболеваемости составляет 0,5—1,5 % всех больных острыми пневмониями.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* Воротами инфекции служат слизистые оболочки респираторного тракта, патологический процесс развивается в терминальных и респираторных бронхиолах, а также альвеолах. Легочный инфильтрат состоит из макрофагов и полиморфно-ядерных клеток, которые располагаются в альвеолярных промежутках вместе с большим количеством фибрина. Возбудитель, вызывая воспалительно-геморрагические и некробиотические изменения, гибнет, освобождая эндотоксин. Часто клеточный инфильтрат некротизируется. Освобождающийся при распаде микробов эндотоксин обу-

словливает поражение ряда органов и систем, в тяжелых случаях может развиваться инфекционно-токсический шок, протекающий с дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностью, гипоксией, респираторным ацидозом. Инфекционно-токсический шок (ИТШ) может стать непосредственной причиной смерти больных. Иногда наблюдается диссеминированное внутрисосудистое свертывание (синдром ДВС), протекающее с нарушением микроциркуляции и геморрагическим синдромом. В связи с падением артериального давления и нарушением микроциркуляции в таких случаях развивается острая почечная недостаточность с азотемией, анурией и уремической комой.

В результате действия легионелл и их эндотоксинов поражаются желудочно-кишечный тракт и центральная нервная система (энцефалопатия), возможно развитие эндокардита, абсцесса легкого.

При патоморфологическом исследовании выявляются очаговые и сливные участки консолидации легких, нередко с абсцессом, плевральным выпотом. Лобарные абсцедирующие пневмонии и фибринозный плеврит характерны для тяжелых форм легионеллеза. В ткани легкого, медиастинальных лимфатических узлах, селезенке, костном мозге, печени, почках выявляются легионеллы.

*Клиническая картина.* Различают две клинические

формы легионеллеза: а) собственно болезнь легионеров и б) лихорадку Понтиак и лихорадку Форт-Брагг. В большинстве случаев отмечается тяжелое течение болезни, реже наблюдаются средней тяжести и легкие формы, которые клинически мало чем отличаются от других бактериальных пневмоний.

При болезни легионеров инкубационный период длится 2—10 сут (чаще 5—7 дней). Начало заболевания обычно острое. У больного в течение первых 2—3 дней повышается температура тела до максимального уровня и развивается интоксикационный синдром. Быстрое повышение температуры тела сопровождается потрясающим ознобом, более медленное – познабливанием. Нарастают общая слабость, разбитость, мышечные боли. С первых дней отмечаются мучительный кашель, колющие боли в груди, усиливающиеся при кашле и дыхании. Кашель вначале сухой, в дальнейшем начинает отделяться мокрота слизисто-гнойного или гнойного характера. Появляется одышка, частота дыхания достигает 30—40 в минуту и более. Иногда больных беспокоят боли в животе, появляются рвота и жидкий стул. Больные жалуются на головокружение, при поражении нервной системы возможны бред, расстройства сознания. Кожа обычно бледная, иногда наблюдается геморрагическая сыпь.

С первых дней болезни отмечается относительная

брадикардия, которая сменяется тахикардией (до 120 в минуту и более), снижается артериальное давление, границы сердца умеренно расширены влево, тоны сердца приглушены.

Со 2—4-го дня болезни присоединяются кашель со слизисто-гнойной или кровянистой мокротой, одышка, боли в груди. Дыхание учащено, при обследовании выявляется укорочение перкуторного звука над пораженными долями легкого. Аускультативно выявляются очаги притупления над легкими, влажные мелкопузырчатые хрипы, шум трения плевры. Пневмония может быть односторонней или двусторонней, чаще имеет долевой, реже очаговый характер. Обычно поражаются нижние доли легких, особенно правая. В тяжелых случаях наблюдаются абсцедирующая пневмония, экссудативный плеврит. Возможно течение болезни с картиной диффузного бронхоолита или альвеолита.

Язык сухой, обложен буроватым налетом, живот мягкий при пальпации, болезненный в эпигастральной и пупочной областях. Печень и селезенка не увеличены.

Количество мочи резко уменьшено (до анурии). Отмечаются расстройства сознания различной степени, галлюцинации, нарушения координации движений, мозжечковая атаксия, дизартрия.

В случаях тяжелого течения болезни легионеров быстро нарастает дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность, развивается инфекционно-токсический шок. Смерть наступает к концу 1-й недели болезни. При более длительном течении появляется острая почечная недостаточность.

В периферической крови у больных легионеллезом отмечаются нейтрофильный лейкоцитоз (до  $10\% \cdot 10^9/\text{л}$  –  $15\% \cdot 10^9/\text{л}$ ) со сдвигом влево, лимфопения, тромбоцитопения, резкое повышение СОЭ (до 60 мм/ч и более).

При биохимическом исследовании выявляется повышенное содержание остаточного азота и активности аминотрансфераз, понижен уровень альбумина, выявляются гипоксия, респираторный ацидоз. Количество мочи уменьшено; в осадке мочи – эритроциты, лейкоциты, цилиндры, как правило, имеет место протеинурия. При рентгенологическом обследовании рано выявляются инфильтративные и интерстициальные изменения в легких; очаги пневмонии имеют тенденцию к слиянию, образуя обширные зоны затемнения. Обычно захватывается целая доля. Может быть выпот в полость плевры.

При тяжелом течении болезни легионеров нередко развивается инфекционно-токсический шок со смертельным исходом в первую неделю заболевания. При

благоприятном течении болезни признаки интоксикации постепенно исчезают, воспалительные же очаги в легких рассасываются медленно в течение 4—6 нед. и более. Иногда развивается гнойный плеврит или абсцесс легкого.

Возможны легкое и средней тяжести течение болезни, которое не отличается от других бактериальных пневмоний. При легких формах болезни пневмония иногда выявляется лишь томографически.

Хотя улучшение физикальных данных и рентгенологической картины начинается с конца 2-й недели заболевания, полное восстановление наступает иногда лишь через 2 мес.

**Прогноз.** При отсутствии адекватного этиотропного лечения летальность достигает 20 %, при лечении — 5—10 %.

**Диагностика.** Эксперты ВОЗ в 2002 г. разработали стандарт, позволяющий верифицировать легионеллез у больных с острой инфекцией нижних дыхательных путей:

- при выделении культуры легионелл из отделяемого респираторного тракта или легочной ткани;
- в случаях 4-кратного и более нарастания титра специфических антител к *L. pneumophile* в реакции непрямой иммунофлюоресценции;
- при выявлении растворимого антигена *L.*

*pneumophile* серогруппы 1 в моче в ИФА или иммунохроматографическим методом.

При отсутствии парных сывороток диагностическими считаются высокие титры (1: 128 и выше) при однократном исследовании.

Для диагностики легионеллеза также используют ПЦР, в качестве образцов для исследования берут материал из нижней части респираторного тракта. При этом специфичность метода не выше уровня, полученного при прямой иммунофлюоресценции.

*Дифференциальная диагностика.* Болезнь легионеров необходимо дифференцировать прежде всего со стафилококковыми и пневмококковыми пневмониями, тяжелыми формами легочного орнитоза, со всеми этиологическими вариантами атипических пневмоний, вызванных микоплазмами, хламидиями, *C. burnetii* (возбудитель лихорадки Ку).

О болезни легионеров необходимо думать при развитии тяжелой пневмонии в необычный сезон, например в конце лета у мужчин среднего или пожилого возраста, особенно при наличии предрасполагающих факторов. В пользу легионеллеза говорят такие симптомы, как высокая лихорадка, отсутствие предшествующего поражения верхних отделов респираторного тракта (ринита, фарингита, ларингита), диарея, нарушение функций центральной нервной системы,



печени, гематурия, отрицательные результаты обычных бактериологических исследований. Немаловажную роль играет отсутствие выраженного терапевтического эффекта от применения антибиотиков, обычно используемых для лечения больных пневмониями (пенициллина, стрептомицина, тетрациклинов).

*Лечение.* Наиболее эффективным этиотропным средством является эритромицин, который назначают перорально в суточной дозе 2,0 г 4 приема. В тяжелых случаях, когда прием препарата внутрь малоэффективен или невозможен, прибегают к внутривенному введению его растворимой формы – эритромицина фосфата по 0,2 г 3—4 раза в день. При улучшении состояния переходят на пероральный прием препарата. При очень тяжелых формах заболевания эритромицин лучше вводить внутривенно в суточной дозе 2,0—4,0 г. Лечение эритромицином продолжают не менее 3 нед., так как при ранней отмене антибиотика возможны рецидивы.

Кроме эритромицина в качестве этиотропного препарата могут быть использованы фторхинолоны.

При тяжелых формах болезни целесообразно дополнительно к эритромицину использовать рифампицин в суточной дозе 0,6—1,2 г или левомицетин в дозе 4,0 г в сутки парентерально в виде левомицетина сукцината.

Наряду с этиотропной терапией используют комплекс патогенетических средств, направленных на коррекцию водно-электролитных расстройств, кислотно-основного состояния, газообмена.

При развитии инфекционно-токсического шока вводят коллоидные и кристаллоидные растворы, глюкокортикостероиды. Назначают диуретики – фуросемид (лазикс). При острой почечной недостаточности проводят гемосорбцию, гемодиализ. В случаях прогрессирующей острой дыхательной недостаточности прибегают к искусственной вентиляции легких. Необходимы массаж грудной клетки, меры, направленные на разжижение и эвакуацию мокроты.

Профилактика направлена на санитарную охрану водоисточников и обеззараживание воды, используемой для душевых установок и кондиционеров, дезинфекцию систем кондиционирования, душевых помещений и установок. В целях профилактики внутрибольничных вспышек инфекции требуется тщательная стерилизация больничного оборудования, особенно приборов, используемых в диагностике и терапии болезней органов дыхания. При возникновении вспышек легионеллеза в лечебных учреждениях временно приостанавливают плановые операции, гемодиализ, пересадку органов.

Специфическая профилактика легионеллеза не

разработана.

## ВОПРОСЫ К ГЛАВЕ

### ***Менингококковая инфекция***

1. Дайте определение менингококковой инфекции.
2. Приведите основные характеристики менингококка и расскажите о его устойчивости во внешней среде. Какие серогруппы менингококка вызывают эпидемические вспышки?
3. Назовите основные звенья патогенеза менингококкового менингита и менингококцемии и опишите патоморфологические изменения в органах-мишенях при этих состояниях.
4. Перечислите группы риска по менингококковой инфекции.
5. Изложите классификационную схему менингококковой инфекции.
6. Дайте определение менингококковому синдрому, синдрому энцефалита.
7. Опишите возможные изменения со стороны кожных покровов при менингококцемии.
8. Сформулируйте полный клинический диагноз при менингококковой инфекции, приведите пример.
9. Перечислите возможные осложнения менингококковой инфекции. Что такое синдром Уотерхауса –

Фридериксена?

10. С какими инфекционными и неинфекционными болезнями следует проводить дифференциальную диагностику при менингококковом менингите и менингококцемии?

11. Какие лабораторные и инструментальные методы верификации диагноза следует назначать больному при подозрении на менингококковую инфекцию? Составьте план обследования больного. Каково место серологического метода исследования в диагностике менингококковой инфекции?

12. Перечислите показания и противопоказания для проведения спинномозговой пункции. Какие изменения спинномозговой жидкости можно выявить при менингококковом менингите?

13. Назовите показания для госпитализации больных менингококковой инфекцией.

14. Перечислите препараты для лечения менингококкового менингита и менингококцемии и обоснуйте назначенную терапию. Приведите дозировку препаратов, используемых на догоспитальном этапе и в стационаре.

15. Опишите эпидемиологические звенья (источник инфекции, механизм и пути передачи, восприимчивые контингенты) при менингококковой инфекции. К какой группе инфекционных болезней относится ме-

нингококковая инфекция? 16. Составьте план противоэпидемических мероприятий социального и личного характера в очаге менингококковой инфекции.

17. Расскажите о специфической профилактике менингококковой инфекции.

### ***Дифтерия***

1. Дайте определение дифтерии.

2. Изложите классификационную схему дифтерии.

3. Приведите основные характеристики коринобактерий дифтерии, значимые для клиники, прогноза и последствий дифтерии, и расскажите об их устойчивости во внешней среде.

4. Назовите основные звенья патогенеза дифтерии и опишите патоморфологические изменения слизистой оболочки ротоглотки.

5. Какие патогенетические эффекты дифтерийного токсина вы знаете?

6. Выделите ведущие синдромы и симптомы у больных дифтерией ротоглотки.

7. Сформулируйте полный клинический диагноз при дифтерии, приведите пример.

8. Перечислите возможные осложнения при дифтерии.

9. С какими инфекционными и неинфекционными болезнями следует проводить дифференциальную диагностику при дифтерии?

10. Чем отличается клиническая картина стрептококковой ангины и дифтерии?
11. Какие лабораторные и инструментальные методы верификации диагноза следует назначать при дифтерии?
12. Приведите принципы забора материала для лабораторного исследования при дифтерии.
13. На консультации каких специалистов необходимо записать больного дифтерией?
14. Назовите показания для госпитализации больных с подозрением на дифтерию.
15. Перечислите препараты для терапии дифтерии и обоснуйте назначенную терапию.
16. Какие свойства противодифтерийной сыворотки должен знать врач?
17. Опишите эпидемиологические звенья (источник инфекции, механизм и пути передачи, восприимчивые контингенты) при дифтерии.
18. Какие профилактические мероприятия проводят при дифтерии?

## **Глава 7. БОЛЕЗНИ, ВЫЗВАННЫЕ СПИРОХЕТАМИ, РИККЕТСИЯМИ, ХЛАМИДИЯМИ И МИКОПЛАЗМАМИ**

В группе бактерий выделяют три основные фор-

мы: кокки (шаровидные или овальные), палочки (в том числе спорообразующие – бациллы) и спиралевидные. Спиралевидные бактерии в свою очередь подразделяются на вибрионы, спирохеты и спириллы. Спирохеты подразделяются на роды: *Treponema*, *Borella*, *Leptospira* и *Spirillum*.

Род *Treponema* представлен возбудителями сифилиса, фрамбезии и эндемического сифилиса.

Боррелиозы представлены тифом возвратным вшивым, иксодовым клещевым боррелиозом (болезнью Лайма).

Род лептоспир составляют 202 патогенных серовара, которые по антигенным свойствам подразделены на три серогруппы. Типовой вид лептоспир – *L. interrogans*, вызывающие безжелтушные лептоспирозы (лептоспироз помона, болотная лихорадка, австралийский лептоспироз и др.) и желтушный лептоспироз, возбудителем которого является *L. icterohaemorrhagiae*.

Род *Spirillum minus* включает возбудителя «болезни укуса крыс» (содоку).

## **7.1. Тиф возвратный вшивый**

Тиф возвратный вшивый (*Typhus recurrens*) (син.: вшивый возвратный тиф, эпидемический (вшивый)

возвратный тиф; возвратная лихорадка, возвратный спирохетоз) – острое инфекционное заболевание, вызываемое спирохетами с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя, характеризуется острым началом, приступообразной лихорадкой, общей интоксикацией, увеличением печени и селезенки. В настоящее время в нашей стране не регистрируется.

*Исторические сведения.* Эпидемический возвратный тиф впервые описан в 1739 г. под названием «пятидневная лихорадка с возвратами». В 1868 г. О. Обермейер открыл возбудителя болезни, отнесенного к спирохетам и в 1875 г. названного *Spirochaeta obermeieri*. Этиологическая роль спирохет Обермейера при возвратном тифе была доказана в опытах самозаражения Г. Н. Минха (1874), О. О. Мочутковского (1875) и И. И. Мечникова (1881). Тогда же было высказано предположение о передаче возбудителя через вшей. Ф. П. Макки (1907) в Индии, Ш. Николь и Л. Блайрот (1912) в Тунисе окончательно доказали роль вшей в передаче возбудителей болезни.

В прошлом широко распространенный эпидемический возвратный тиф в настоящее время регистрируется в основном в ряде стран тропической зоны Азии, Африки и Южной Америки.

*Этиология.* Возбудителем является спирохета *Borrelia recurrentis Obermeieri*, она относится к семей-



ству *Treponemataceae*, роду *Borrelia*, имеет длину 20 – 40 мкм, толщину 0,3 – 0,4 мкм и извитое тело с 5 – 6 завитками. Боррелии способны к поступательным, вращательным и сгибательным движениям, грамотрицательны, хорошо окрашиваются анилиновыми красителями.

Боррелии патогенны для белых мышей, крыс, обезьян. Растут на питательных средах, содержащих асцитическую жидкость или сыворотку и кусочки тканей, и на развивающихся куриных эмбрионах, строгие аэробы. Чувствительны к пенициллину, антибиотикам тетрациклиновой группы, левомицетину, эритромицину.

*Эпидемиология.* Тиф возвратный эпидемический – антропонозная трансмиссивная инфекция, единственный источник и резервуар возбудителя – больной человек. Переносчиками служат платяные вши (головные и лобковые большого эпидемиологического значения не имеют), которые могут передавать инфекцию через 5 дней после заражения и сохраняют способность заражать в течение 4 нед. Предполагается участие носителей спирохет в поддержании популяции возбудителя.

Заражение человека возвратным эпидемическим тифом происходит в результате втирания в кожу гемолимфы раздавленных вшей при расчесывании места

куса насекомого. Возможно заражение вследствие попадания гемолимфы вшей на слизистые оболочки.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* После проникновения в организм спирохеты интенсивно размножаются в клетках системы мононуклеарных фагоцитов. Затем спирохеты поступают в кровь, возникают спирохетемия и токсемия, определяющие начало клинических проявлений болезни. Под воздействием антител образуются агрегаты из спирохет, нагруженных тромбоцитами, которые задерживаются в капиллярах и вызывают расстройство микроциркуляции во внутренних органах. Тяжесть состояния больного и повреждений органов и тканей зависит от количества циркулирующих спирохет. Может развиваться тромбогеморрагический синдром.

В ответ на инфекцию в организме синтезируются антитела, под влиянием которых основная масса спирохет погибает, наступает период апирексии. Но небольшое количество спирохет нового антигенного варианта сохраняется в крови или в тканях. Этот антигенный вариант образуется спонтанно при генетических мутациях. Спирохеты нового антигенного варианта размножаются и примерно через 7 дней количество достигает уровня, достаточного для развития нового приступа.

Морфологические изменения наиболее четко вы-

ражены в селезенке, печени, костном мозге. Селезенка значительно увеличена, капсула ее уплотнена, часто с разрывами и фибринозными наложениями. Пульпа селезенки переполнена кровью, в ней определяются многочисленные миллиарные некрозы, а иногда и инфаркты. В очагах некроза обнаруживаются спирохеты. Печень увеличена, в ее паренхиме обнаруживаются некротические очаги, мелкие очаги некроза имеются и в костном мозге. В почках отмечается картина паренхиматозного нефрита с поражением эпителиальных клеток извитых канальцев. В миокарде, эндокарде и нервных узлах сердечной мышцы выявляются дистрофические изменения, возможно развитие очагов некроза.

В динамике инфекционного процесса формируется иммунитет против нескольких рас спирохет, происходит их элиминация и наступает клиническое выздоровление.

*Клиническая картина.* Инкубационный период колеблется от 3 до 14 дней (чаще 7 – 8 дней). В клинической картине заболевания характерно чередование лихорадочных приступов с периодами апирексии. Болезнь может протекать в легкой, средней тяжести и тяжелой формах.

Приступ заболевания чаще начинается остро, обычно в первую половину дня. У больного появляется

ся озноб, иногда потрясающий, сменяющийся затем ощущением жара, головная боль. Температура тела уже в 1-й день болезни поднимается до 39 °С и выше, достигая максимума на 2 – 3-й день болезни. Больные жалуются на боли в мышцах, особенно нижних конечностей, резкую слабость, тошноту, нередко появляется рвота.

Характерен внешний вид больного: кожа лица гиперемирована, склеры инъецированы. В дальнейшем гиперемия лица сменяется его бледностью, что обусловлено анемией. Иногда появляются высыпания на коже в виде розеол, петехий, крупнопятнистых элементов.

При обследовании выявляются выраженная тахикардия, понижение артериального давления, глухость сердечных тонов. Частота пульса достигает 140 – 150 уд./мин.

Выявляется увеличенная печень, нередко развивается желтуха.

У больных отсутствует аппетит; может быть тошнота, рвота, понос. Язык сухой, покрыт белым или желтоватым налетом. За счет увеличения селезенки в первые дни болезни возможны тупые боли в левом подреберье. Болезненность селезенки выражена на высоте приступа и обусловлена переполнением ее кровью; продолжительная болезненность мо-

жет быть вызвана развитием периспленита или (иногда) инфаркта.

Первый приступ продолжается чаще всего 5 – 8 дней, после чего следует безлихорадочный период длительностью 7 – 14 дней; за ним возникают новые приступы с безлихорадочными интервалами. Всего бывает не более пяти лихорадочных приступов, причем каждый последующий приступ короче предыдущего, а период апиреksии, наоборот, продолжительнее.

К концу каждого приступа в течение 4 – 6 ч происходит критическое снижение температуры с обильным потоотделением. Иногда падению температуры предшествует предкритический ее подъем с ухудшением общего состояния больного, усилением болей и тахикардии. При первом лихорадочном приступе температурная кривая всегда постоянного типа, при повторных приступах она может быть постоянной, ремиттирующей и неправильной.

У 10 – 15 % больных на высоте приступа появляются менингеальные симптомы.

Гемограмма характеризуется нейтрофильным лейкоцитозом со сдвигом формулы влево, анэозинофилией и тромбоцитопенией.

При анализе в моче обнаруживаются повышенное содержание белка, выщелоченные эритроциты, лей-

коциты, небольшое количество гиалиновых цилиндров. Во время приступов выявляется олигурия с высокой (а после кризиса – полиурия с низкой) относительной плотностью мочи.

*Осложнения.* При возвратном тифе в качестве осложнения в основном выступают менингиты, ириты, иридоциклиты, увеиты, разрыв селезенки, синовиты.

*Прогноз* при эпидемическом сыпном тифе благоприятный, при своевременном лечении летальность не превышает 1 %, до введения в практику антибиотиков летальность достигала 30 % и выше.

*Диагностика.* Диагноз возвратного эпидемического тифа устанавливают по данным клинической картины: острое начало, лихорадка, критическое падение температуры тела с обильным потоотделением в конце приступа, раннее и значительное увеличение селезенки, увеличение печени, выраженный общетоксический синдром, появление рецидивов лихорадки у больных из эпидемического очага инфекции.

Дифференциальный диагноз проводят с малярией, гриппом, лептоспирозом, брюшным и сыпным тифами, эндемическим возвратным тифом, крупозной пневмонией, сепсисом.

Лабораторная диагностика включает обнаружение спирохет в толстой капле и мазках крови, взятых на

высоте лихорадочной реакции, окрашенных по Романовскому – Гимза.

*Лечение.* Больные подлежат обязательной госпитализации в инфекционный стационар. Назначают пенициллин (500 000 ЕД через 4 ч в течение 5 – 7 дней), левомицетин (по 0,5 г через 6 ч в течение 5 – 7 дней), ампициллин (по 1 г через 6 ч в течение 7 дней), тетрациклиновые препараты (по 0,3 – 0,4 г через 6 ч в течение 5 – 7 дней).

С учетом степени тяжести болезни применяют инфузионную дезинтоксикационную и симптоматическую терапию, проводят лечение осложнений. Разрыв селезенки требует срочного оперативного лечения.

*Диспансеризация.* Реконвалесцентов выписывают не ранее 15 дней после последнего приступа. После выписки за ними ведется медицинское наблюдение с термометрией в течение 2 нед.

*Профилактика.* Во время эпидемий осуществляется выявление и госпитализация всех лихорадящих больных. Контактные лица подвергаются санитарной обработке, и за ними устанавливается медицинское наблюдение с ежедневной термометрией в течение 25 дней после госпитализации.

В целях ликвидации педикулеза в очагах инфекции по эпидемическим показаниям обязательно проводится санитарная обработка всего населения.

## 7.2. Тиф возвратный эндемический

Тиф возвратный эндемический (*Typhus recurrens endemicus*) (син.: клещевой возвратный тиф, клещевой боррелиоз, клещевая возвратная лихорадка, клещевой рекурренс, американский возвратный тиф, африканский возвратный тиф) – острое инфекционное природно-очаговое трансмиссивное заболевание из группы зоонозов, вызываемое боррелиями, проявляющееся лихорадочными рецидивирующими приступами и явлениями общей интоксикации.

*Исторические сведения.* Почти полтора столетия назад (1857) Д. Ливингстон установил связь рецидивирующего лихорадочного заболевания людей в Южной Африке с укусами домашних клещей. В 1904 г. Ф. Росс и А. Милие обнаружили спирохеты в крови сельских жителей Уганды, заболевших возвратной лихорадкой после укуса орнитодоровых клещей. Дж. Даттон, Дж. Тодд (1905) и Р. Кох (1906) экспериментально доказали передачу спирохет в Уганде и Конго клещом *Ornithodoros moubata*.

Е. П. Джунковский в 1912 г. в мазках крови больных солдат русской армии в Иране обнаружил новый вид возбудителя и описал его под названием *Spirochaeta persica*. В. И. Магницкий (1922) впервые установил на-



личие заболеваний клещевым боррелиозом в Восточной Бухаре (Таджикистан), Н. И. Латышев в 1926 г. подтвердил роль клещей в передаче инфекции в опыте самозаражения путем кормления на себе орнитодоровых клещей, собранных в домах, где имелись случаи болезни.

*Этиология.* Возбудитель эндемического возвратного тифа относится к роду *Borrelia*. Известно около 30 видов боррелий, из которых более половины патогенны для человека. По морфологии они представляют собой вид штопорообразных, заостренных на концах спиралей с 4 – 12 и более завитками, их размер – (8 – 50) % (0,25 – 0,4) мкм. Размножаются боррелии поперечным делением.

Боррелии во внешней среде сохраняются непродолжительное время. Плохо растут на питательных средах. При окраске по Романовскому прокрашиваются в фиолетовый цвет. Возможно культивирование боррелий на искусственных питательных средах.

*Эпидемиология.* Эндемический возвратный тиф – это трансмиссивное природно-очаговое заболевание, оно эндемично практически для всех районов с умеренным, субтропическим и тропическим климатом, встречается на всех континентах, за исключением Австралии. Природные и антропоургические очаги клещевого боррелиоза распространены во многих стра-

нах Южной Европы, Азии, Африки и Америки. На Азиатском континенте заболевание регистрируется в Афганистане, Индии, Израиле, Иордании, Иране, Ираке, Западном Китае, Ливане, Пакистане, Саудовской Аравии, Сирии, Турции и др. В Европе – в Испании, Португалии, странах Балканского полуострова. В Америке – в южных штатах США, Венесуэле, Колумбии, Мексике, Гватемале, Панаме и др.

Эндемический возвратный тиф встречается на территории РФ в Краснодарском крае, в соседних странах – Узбекистане, Киргизии, Таджикистане, Грузии, Армении, Азербайджане, Южной Осетии, Абхазии, на юге Украины.

В Африке эта инфекция распространена повсеместно, высок уровень заболеваемости на востоке континента.

Резервуаром инфекции в природе и переносчиками являются аргасовые клещи рода *Alectorobius* (прежнее название — *Ornithodoros*), у которых установлена трансовариальная передача боррелий.

Механизм заражения – трансмиссивный, через укус инфицированного клеща с его слюной или коксальной жидкостью, выделяемой при кровососании.

Для возвратного эндемического тифа характерна сезонность с повышением заболеваемости в летний период года, изредка наблюдаются случаи болезни

в зимнее время. Основной контингент больных составляют приезжие лица, так как местное население обычно переносит заболевание в раннем возрасте, приобретая резистентность к последующему заражению.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* Патогенез тифа возвратного эндемического близок к патогенезу тифа возвратного эпидемического. Попадая в ранку в месте присасывания клеща, боррелии оттуда с током крови разносятся по всему организму, оседая в различных внутренних органах, где интенсивно размножаются и спустя некоторое время выходят в периферическую кровь. Этой фазой определяется клиническая картина болезни. Ответная иммунная реакция организма ведет к образованию антител, которые совместно с другими факторами иммунитета обеспечивают массовую гибель боррелий. Из последних в кровь поступает большое количество пирогенных веществ, которые обуславливают развитие лихорадочного приступа.

Часть боррелий, оказавшихся резистентными к вырабатываемым антителам, определяют развитие следующего приступа лихорадки. При повторных рецидивах лихорадки формируется иммунитет, идет элиминация возбудителя и наступает выздоровление.

В результате заболевания вырабатывается видо-

специфический иммунитет, в связи с чем возможны повторные заболевания, вызванные другими видами боррелий.

*Клиническая картина.* Инкубационный период продолжается 6 – 10 дней. На месте присасывания клеща всегда отмечается первичный аффект: через несколько минут появляются гиперемия, побагровение кожи и образуется узелок диаметром до 1 мм. Через сутки узелок превращается в темно-вишневую папулу, окруженную красно-синим геморрагическим кольцом диаметром до 3 см. Кольцо в течение 2 – 3 сут бледнеет, контуры его размываются, затем оно исчезает. Папула приобретает розовый цвет и сохраняется на протяжении 2 – 4-х нед., иногда до 2 мес. Иногда из-за выраженного зуда при расчесах присоединяется вторичная инфекция, ведущая к образованию длительно незаживающей язвы.

Характерное проявление болезни – приступ острой лихорадки. Обычно заболевание развивается внезапно. Во время приступа температура тела повышается до 39 – 40 °С. Из-за интоксикации появляются головные и мышечные боли, бессонница, исчезает аппетит. Больные проявляют беспокойство, иногда бредят. Лицо гиперемировано, с желтушным оттенком.

В зависимости от степени выраженности признаков интоксикации и органических расстройств наблюда-

ются чаще встречающиеся легкие и средней тяжести формы, реже – тяжелые. Первый приступ длится от нескольких часов до 2 – 6 дней, заканчивается критическим падением температуры и интенсивным потоотделением.

Заболевание протекает с чередованием приступов лихорадки и периодов апирексии. Через 1 – 8 дней развивается второй приступ длительностью от 4 – 8 ч до 4 – 8 сут. За ним следуют дальнейшие приступы, число которых достигает 8 – 10 и более. Продолжительность каждого последующего приступа сокращается, а апирексии – удлиняется. В целом болезнь длится 1 – 2 мес.

*Прогноз* благоприятный, возвратный эндемический тиф обычно заканчивается полным выздоровлением. Редко наблюдаются летальные исходы, они обусловлены кровоизлияниями в головной мозг.

*Диагностика.* Клиническая диагностика основывается на эпидемиологическом анамнезе, данных осмотра кожных покровов (обнаружение зудящих папул в местах присасывания клещей), симптоматике болезни, а именно наличие характерных лихорадочных приступов, сменяющихся периодами апирексии.

Заболевание дифференцируют от малярии, эпидемического (вшивого) возвратного тифа. Для подтверждения диагноза кровь больного, взятую во время

приступа и в период апирексии, исследуют на наличие боррелий по той же методике, что и при возвратном тифе вшивом. Серологические методы малоэффективны. *Лечение.* Больному назначается этиотропная терапия: антибиотики тетрациклинового ряда (по 0,3 г 4 – 6 раз в сутки), левомицетин (по 2 г/сут) до стойкого снижения температуры. По показаниям проводится дезинтоксикационная, симптоматическая терапия.

*Профилактика.* Специфическая профилактика не разработана. В очагах болезни проводится комплекс мероприятий по борьбе с клещами и грызунами, принимаются меры по защите людей от нападения и присасывания клещей.

### **7.3. Иксодовый клещевой боррелиоз**

Иксодовый клещевой боррелиоз (син. болезнь Лайма) – бактериальное инфекционное заболевание из группы трансмиссивных природно-очаговых болезней, вызванное микроорганизмами рода *Borrelia*, характеризующееся поражением кожи, нервной системы, опорно-двигательного аппарата, сердца со склонностью к хроническому или латентному течению. С 1992 г. входит в официальный перечень нозологических форм, распространенных в России.

*Исторические сведения.* Первое описание клиники болезни датируется 1922 г., а в 1944 г. A. Wannwarth в Германии наблюдал больных с эритемой, болями и парестезиями на месте присасывания клещей и с последующим развитием у них неврологических нарушений в виде менингита, пареза лицевой мускулатуры и радикулита. Как нозологическая форма болезнь Лайма известна с 1975 г., когда A. Steere описал воспалительную артропатию, связанную с присасыванием иксодовых клещей у группы жителей города Лайма (отсюда и произошло название болезни) штата Коннектикут (США). В 1982 г. W. Burgdorfer выделил из клещей *Ixodes dammini* боррелий, оказавшихся возбудителями так называемой хронической мигрирующей эритемы, или болезни Лайма.

В России целенаправленные исследования по изучению боррелиоза начали проводиться с 1984 г., впервые болезнь Лайма была верифицирована в 1985 г., и в 1991 г. включена в официальный перечень нозологических форм и обязательной регистрации. В связи с открытием в последние годы новых генотипов боррелий группы *B. burgdorferi*, также передающихся иксодовыми клещами, в нашей стране стало широко употребляться новое название болезни – иксодовый клещевой боррелиоз, или Лайм-боррелиоз.

*Этиология.* Возбудитель – спирохета (борре-

лия) *Borrelia burgdorferi*, относится к семейству *Spirochaetaceae*, роду *Borrelia*. *B. burgdorferi* – грамотрицательная подвижная бактерия. Родовое название было дано в честь французского микробиолога А. Borrel, изучавшего в начале XX в. эту разновидность спирохет. Одна из боррелий, *Borrelia burgdorferi*, названа в честь W. Burgdorfer, который вместе с А. Barbour в 1982 г. выделил культуру этих бактерий от пациента с болезнью Лайма. В 1984 г. Рассел Джон установил принадлежность выделенного возбудителя к роду *Borrelia*.

Микроб имеет длину от 10 до 30 мкм, поперечный размер составляет 0,20 – 0,25 мкм. Сначала полагали, что возбудителем болезни Лайма является одна-единственная боррелия — *Borrelia burgdorferi*. Однако некоторые различия в белковом составе изолятов боррелий из различных природных очагов позволили предположить, что иксодовый клещевой боррелиоз этиологически неоднороден. В настоящее время известно более 30 видов боррелий, вызывающих заболевание у животных и человека, которые передаются иксодоидами клещами. В том числе выделено более 10 геномных групп комплекса *Borrelia burgdorferi*, которые неравномерно распределены по земному шару. На сегодня установлена патогенная роль четырех геновидов боррелий из группы *B. burgdorferi*: *B.*



*burgdorferi* s. s. (Северная Америка, Европа), *B. garinii* (Евразия), *B. afzelii* (Евразия), *B. miyamotoi* (Япония) – в возникновении заболевания у человека. В последние годы доказана патогенность еще ряда геновидов — *B. lusitaniae* (Европа, Северная Африка, Азия), *B. valaisiana* (Евразия, Англия, Швеция), *B. yaponica*, *B. tanukii*, *B. turdae* (Япония), *B. sinica*, *B. andersonii* (Китай).

*B. burgdorferi in vitro* культивируются только в среде, обогащенной аминокислотами, витаминами, альбумином бычьей и кроличьей плазмы и другими веществами.

Боррелии – строгие анаэробы. Они имеют поверхностные, жгутиковый и цитоплазматический антигены.

Инактивирующим действием на боррелии обладают формалин, фенол, этиловый спирт и другие дезинфицирующие вещества, а также ультрафиолетовое излучение.

**Эпидемиология.** Иксодовый клещевой боррелиоз – природно-очаговое заболевание, его природные очаги приурочены главным образом к лесным ландшафтам умеренного климатического пояса, что связано с ареалом тех видов клещей, которые служат основными переносчиками возбудителя. Сегодня иксодовый клещевой боррелиоз по уровню распространенности

занимает одно из первых мест среди природно-очаговых зоонозов, причем Россия является самым большим ареалом болезни в мире, заболевания регистрируются на 68 административных территориях страны. С момента введения государственной регистрации в 1992 г. число выявленных случаев возросло с 2477 до 7862 в 2000 г. Высокий уровень заболеваемости этой инфекцией устойчиво регистрируется в Сибирском, Уральском, Приволжском и Северо-Западном федеральных округах. В 2008 г. в стране было зарегистрировано 7696 случаев, в том числе у 756 детей, показатель заболеваемости на 100 тыс. населения составил 5,42. В 2009 г. заболеваемость увеличилась на 24 %, в том числе на 30 % у детей до 14 лет. Показатель заболеваемости ныне – свыше 6 на 100 тыс. населения.

В природных очагах естественные носители боррелий – различные виды диких грызунов, белохвостых оленей и др., всего прокормителями клещей в природных очагах являются более 200 видов диких позвоночных, из них около 130 – мелкие млекопитающие и 100 видов птиц. Клещи могут передавать боррелии от животного к животному и к человеку. Естественная восприимчивость людей считается высокой. Но больной не заразен для окружающих.

В качестве переносчиков боррелий основное эпи-

демиологическое значение имеют клещи *Ixodes ricinus*, *I. persulcatus*, кроме того, возбудителя способны передавать некоторые виды клещей из родов *Amblyomma*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis*, *Rhipicephalus*. Инфицированность клещей боррелиями в природных очагах может составлять от 10 до 70 % и более. На северо-западе РФ у 5 – 6 % людей, пострадавших от нападения клещей, развивается клиника острого боррелиоза. Многолетние наблюдения за уровнем инфицированности клещей выявили, что в среднем около 20 % клещей в Московском регионе заражены боррелиями (от 23 % в 2003 г. до 17 – 18 % в 2010 – 2012 гг.). Очевидно, рост заболеваемости связан с ростом частоты контактов населения с клещами в природе.

Общность переносчиков для клещевого боррелиоза, клещевого энцефалита и эрлихиоза обуславливает возникновение случаев смешанной инфекции, которая может достигать 15 %. От 7 – 9 до 24 – 50 % клещей в эндемичном очаге могут быть инфицированы одновременно двумя или тремя разными боррелиями.

Заражение происходит преимущественно в мае – августе. Восприимчивость людей к возбудителю высокая, возможно, абсолютная. В эндемических районах серопозитивные лица составляют 40 % населе-

ния. Болеют обычно люди активного возраста, чаще мужчины.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* Подобно сифилису, болезнь Лайма имеет фазовое течение, патогенетически можно выделить три стадии, хотя не обязательно, чтобы заболевание проходило через каждую стадию. Первые две стадии можно рассматривать как раннюю фазу инфекционного процесса, а третью – как позднюю фазу болезни.

В первой стадии в месте присасывания клеща в ответ на инокуляцию боррелий развивается первичный аффект – воспалительно-аллергические изменения кожи, приводящие к возникновению эритемы с относительно продолжительной локальной персистенцией возбудителя. Первая стадия болезни не сопровождается существенным нарушением состояния больного и определяет замедленный иммунный ответ, в эту фазу происходит сенсibilизация организма к боррелиям. Клинически эта стадия характеризуется «ползучей» эритемой.

В случае прогрессирования болезни происходит гематогенное или лимфогенное диссеминирование боррелий от места внедрения на другие участки кожи (дочерние эритемы), в различные органы и ткани. При периневральном распространении возбудителя в патологический процесс вовлекается нервная систе-

ма. Генерализация инфекции сопровождается лихорадкой, общей интоксикацией и проявлениями органических поражений. Формируется иммунный ответ и развиваются иммунопатологические реакции. В воспалительной реакции может принять участие система комплемента, в результате чего образуется мощный фактор воспаления C5a с хемотаксическим и вазодилатирующим действием.

В ответ на инфекцию происходит выработка гуморального и клеточного иммунного ответа, в крови обнаруживаются специфические IgM, затем IgG. Возможен гипериммунный ответ, поддерживающий воспалительные изменения в органах и тканях, накопление иммунных комплексов определяет симптомы, характерные для иммунокомплексной патологии. Формирование гиперчувствительности замедленного типа проявляется появлением лимфоплазматических инфильтратов в коже, подкожной клетчатке, лимфатических узлах, селезенке, периферических ганглиях, мозге. По мере прогрессирования заболевания аутоиммунные механизмы становятся все более значимы в патогенезе.

Во второй стадии происходит диссеминация боррелий из первичного очага, т. е. кожи, в различные органы с преимущественным поражением нервной системы, сердца, суставов. Обычно на 4 – 6-й неделе бо-

лезни лихорадка и эритема угасают или исчезают вообще. Но в эту стадию развиваются: а) ранние неврологические проявления; б) проявления со стороны сердца в виде миокардита с атриовентрикулярной блокадой различной степени, перикардита, панкардиты; в) множественные эритематозные поражения; г) конъюнктивит, ирит, хориоидит, панофтальмит, отек сосков зрительного нерва; д) артралгии, миалгии, иногда миозит, панникулит; е) увеличение печени, гепатит легкой формы, генерализованная лимфаденопатия, гематурия, протеинурия, водянка яичек. Стадия 3 – это поздние проявления болезни, когда через месяцы и годы после заражения могут развиваться такие виды патологии, как хронический атрофический акродерматит, артрит и поздние неврологические синдромы (хронический нейроборрелиоз, энцефалит и энцефаломиелит, церебральный васкулит, полинейропатия).

При морфологическом исследовании в пораженных органах и тканях (в коже, подкожной клетчатке, лимфоузлах, селезенке, миокарде, мозге, периферических ганглиях и др.) выявляются клеточные инфильтраты из лимфоцитов, плазматических клеток и эозинофилов, тромбоз и реканализация капилляров и венул, а также боррелии, свободно лежащие в межклеточном пространстве, вокруг сосудов и располо-

женные внутри эндотелиальных клеток, макрофагов и фибробластов. При нейроборрелиозе гистологически выявляются периваскулярные лимфоидные инфильтраты малых периневральных и эндоневральных сосудов среднего размера.

При исследовании биоптата синовии при хронических формах артритов выявляются волосистая гиперплазия, депозит фибрина, образование новых сосудов и лимфоплазматические инфильтраты.

Чаще всего при иксодовом клещевом боррелиозе развиваются такие патологические процессы, как миокардит, кардиомиопатия, аритмия, артрит, артралгия, менингит, нейропатия и поражение лицевого нерва.

*Клиническая картина.* На кафедре инфекционных болезней Военно-медицинской академии, имеющей большой практический опыт по изучению болезни Лайма, разработана клиническая классификация болезни (Лобзин Ю. В., Антонов В. С., 1996).

Формы болезни: латентная, манифестная.

I. По течению: острое, подострое, хроническое. II. По клиническим признакам:

1. Острое и подострое течение: а) эритемная форма, б) безэритемная форма с преимущественным поражением нервной системы, сердца, суставов.

2. Хроническое течение: а) непрерывное, б) реци-

дивирующее с преимущественным поражением нервной системы, суставов, кожи, сердца.

III. По тяжести: тяжелая, средней тяжести, легкая.

IV. Признаки инфицированности: серонегативная, серопозитивная.

*Инкубационный период* продолжается 3 – 32 дня. Клиническая картина довольно полиморфна. По течению выделяют острую (продолжительность болезни до 3 мес.), подострую (от 3 до 6 мес.) и хроническую (сохранение симптомов более 6 мес.) формы. В свою очередь, при остром и подостром течении выделяют эритемную форму (при наличии мигрирующей эритемы) и безэритемную (при наличии лихорадки, интоксикации, но без эритемы).

При остром и подостром течении в зависимости от выраженности симптомов классифицируют легкую, средней тяжести, тяжелую формы болезни. В качестве оценочных тестов тяжести болезни учитывается не только выраженность клинических проявлений, но и наличие органных поражений. Прослеживается зависимость тяжести течения болезни Лайма от длительности заболевания.

В первую стадию заболевания, длящуюся до 4 – 5 нед., чаще наблюдаются недомогание, лихорадка, мышечные боли. В месте присасывания клеща, чаще в области шеи, талии, ягодиц, бедер, появляет-



ся и постепенно увеличивается в размерах (от 3 до 50 см и более) покраснение, окруженное валиком, – мигрирующая эритема, которая наблюдается у большинства больных (70 %), служит важным диагностическим признаком болезни Лайма. Центральная часть эритемы бледнеет, иногда приобретает синюшный оттенок. В коже можно обнаружить боррелии. Место поражения сопровождается неприятными ощущениями, нередко болями и зудом. Эритема может сопровождаться регионарным лимфаденитом, лимфатические узлы увеличены, незначительно болезненны при пальпации. Лимфангита не бывает.

У четверти больных выявляется увеличение печени, повышается уровень активности печеночных ферментов АЛТ и АСТ.

При естественном течении, т. е. без лечения, эритема сохраняется 2 – 3 нед., затем исчезает.

Как правило, наряду с эритемой в первой стадии заболевания у больных имеется умеренно выраженный синдром общей интоксикации в виде недомогания, головной боли, общей слабости, лихорадки, длящейся 2 – 7 дней (не более 15 дней). У части больных на этой стадии заболевание заканчивается, эритема через несколько недель, реже месяцев бесследно исчезает, при достаточном иммунном ответе организма наступает полная элиминация возбудителя.

При большой дозе инфекта, высокой вирулентности возбудителя, недостаточной силе иммунного ответа процесс переходит во вторую стадию. Генерализация инфекции клинически сопровождается симптомами общей инфекционной интоксикации и поражения различных органов, в процесс вовлекаются лимфатические узлы, печень, селезенка, сердце, мышцы, суставы, почки, головной мозг с вовлечением в воспалительный процесс мозговых оболочек. Поэтому во второй стадии болезни (на 4 – 5-й неделе заболевания) в результате диссеминации боррелий в различные органы и ткани клинические проявления довольно полиморфны и зависят от преимущественной локализации возбудителя. Наиболее типичны менингеальный, невритический и кардиальный синдромы. Продолжается эта стадия в течение одного или нескольких месяцев.

Для неврологических проявлений болезни Лайма больше всего характерны: а) серозный менингит с длительно сохраняющимся лимфоцитарным плеоцитозом и повышением содержания белка в цереброспинальной жидкости, б) энцефалит или энцефаломиелит с пара- и тетрапарезами, в) парезы лицевого, глазодвигательных и других черепных нервов, наблюдаемые у половины больных, г) невралгии, полирадикулоневрит.

Менингит как синдром болезни Лайма проявляется головной болью различной интенсивности, от слабой до мучительной, тошнотой, рвотой, светобоязнью, повышенной чувствительностью к звуковым раздражителям, болями при движении глазных яблок. Имеется умеренная ригидность затылочных мышц, но другие оболочечные симптомы выявляются относительно редко. Брюшные рефлексы снижены или отсутствуют. Спинномозговая жидкость прозрачная, давление ее в пределах нормы, часто наблюдается умеренный лимфоцитарный плеоцитоз (в пределах 100 – 300 клеток в 1 мкл) на фоне повышенного содержания белка (до 0,66 – 1,0 г/л) и нормальной или несколько повышенной концентрации глюкозы.

Примерно у половины больных с неврологическими расстройствами развиваются невриты черепных нервов. Чаще поражается VII пара, нередко с парезом лицевых мышц, но парез лицевых мышц не достигает степени полного паралича. Возможно вовлечение в патологический процесс V пары черепных нервов, что проявляется онемением и парестезиями пораженной половины лица, болями в области уха и нижней челюсти. Могут поражаться глазодвигательные нервы с нарушением конвергенции, зрительные – с нарушением зрения, слуховые – с нарушением слуха, реже языкоглоточный и блуждающий нервы.

Проявления воспаления черепных нервов, как правило, носят нестойкий характер и довольно быстро исчезают после этиотропной терапии.

Клиника нарушений со стороны периферических нервов наблюдается у трети больных с неврологической симптоматикой поражения периферической и центральной нервных систем. Проявляется поражение периферических нервов нейропатией кожных веточек нервов, или как поражение нерва на периферии, или в нервном сплетении с характерными для данного вида патологии признаками. У больных возникают корешковые расстройства по чувствительному типу в шейном, грудном, поясничном отделах позвоночника или двигательному – радикулоневриты, поли-, мононевриты, плечевые плекситы и др. Возможны смешанные типы нейропатий. При обследовании выявляется слабость определенных групп мышц и снижение рефлексов. У больных с парезами мышц может развиваться мышечная атрофия.

Любой из приведенных выше симптомов поражения нервной системы может быть единственным в клинике болезни Лайма и проявляться без эритемы и признаков общей интоксикации.

Для болезни Лайма характерны кардиальные нарушения. Клиника поражения сердца обычно манифестирует на 5 – 6-й неделе от начала заболева-

ния. Больные предъявляют жалобы на неприятные ощущения и боли в области сердца, сердцебиение, одышку, головокружение. При обследовании выявляется брадикардия, увеличение размеров сердца, приглушение сердечных тонов, расщепление 1 тона, систолический шум на верхушке сердца. На ЭКГ обнаруживаются изменения дистрофического характера, а также определяется атриовентрикулярная блокада, степень которой может меняться неоднократно в течение болезни. Выявляются внутрижелудочковые нарушения проводимости по ножкам пучка Гиса, уширение комплекса *QRS*, экстрасистолия. В некоторых случаях развиваются более выраженные диффузные поражения сердца – миоперикардит. Эти нарушения сохраняются в течение 6 нед.

Для второй стадии болезни также характерны поражения опорно-двигательного аппарата в виде болей в мышцах, костях, суставах, но без признаков воспаления суставов. Первые воспалительные изменения в суставах после инфицирования появляются в сроки от нескольких дней до одного-двух лет. В  $\frac{2}{3}$  случаев вовлечение суставов в патологический процесс отмечается в первые 3 мес. заболевания, в последующем первичное поражение суставов боррелиозного генеза наблюдается значительно реже. Обычно артрит проявляется в виде моноили олигоартрита, чаще крупных

суставов, в половине случаев это коленные суставы, в  $\frac{1}{3}$  случаев – плечевые, у каждого четвертого-пятого больного – локтевые и голеностопные. Реже поражаются мелкие суставы кистей и стоп. Поражение одного сустава отмечается у трети больных, чаще имеется одновременное поражение двух-трех суставов (до 40 %). С одинаковой частотой наблюдается как одностороннее, так и симметричное поражение суставов.

Клиническая картина суставного синдрома зависит от тяжести болезни в целом и качества проводимого до развития суставной патологии лечения. Сначала появляется артралгия. О развивающемся артрите свидетельствует появление отека периартикулярной клетчатки на фоне боли в области сустава (из-за которой ограничивается его подвижность). Обычно интенсивность воспалительных изменений выражена умеренно, экссудативный компонент представлен слабо, массивного выпота в полость суставов не отмечается. Возможна гиперемия кожи с локальным повышением температуры в месте пораженного сустава, однако и в этих случаях болевой синдром выражен умеренно. У трети больных с суставным синдромом воспалительный процесс вовлекаются и периартикулярные ткани, что может проявляться тендинитами, тендовагинитами, миозитами. Суставной синдром по своему характеру напоминает реактивный артрит. По

мере прогрессирования его выраженность нарастает, проявляя отчетливую тенденцию к хронизации и сходство по течению с аутоиммунным ревматоидным артритом.

Возможен безэритемный вариант болезни Лайма, когда симптомы второй стадии появляются без предшествующей эритемы.

Третья, поздняя стадия болезни Лайма проявляется в сроки от нескольких месяцев до нескольких лет от начала заболевания. Для этой стадии характерно развитие прогрессирующего хронического воспаления в коже, суставах или нервной системе, реже в других органах, приводящее к атрофическим и дегенеративным изменениям в этих органах. Возможно непрерывное или рецидивирующее течение с периодами ремиссии.

При суставном синдроме наблюдается вовлечение в процесс преимущественно крупных суставов – коленных и локтевых, реже мелких – межфаланговых, височно-челюстных. Пораженные суставы отечны, болезненны, кожа над суставами обычно не изменена. Артриты склонны к рецидивирующему течению.

Неврологические нарушения имеют разнообразные проявления, чаще это энцефалит, полинейропатии, длящиеся несколько лет. Возможны поражения ЦНС от астеновегетативного синдрома до психиче-

ских нарушений, энцефалопатии. Чаще поражение центральной нервной системы проявляется длительно сохраняющейся головной болью, быстрой утомляемостью, снижением памяти, нарушением сна, что укладывается в клинику астеновегетативного синдрома. Но возможно и развитие симптомов энцефаломиелита, рассеянного склероза, могут развиваться психические нарушения, эпилептиформные припадки. У части больных отмечаются поражения черепных нервов со стойкими нарушениями функции. Парез черепных нервов также обычен, как и при остром боррелиозном поражении нервной системы, однако отмечается преимущественное поражение вестибулокохлеарного нерва. В хронической стадии при поражении черепных нервов развиваются стойкие нарушения функций зрения, слуха, глотания.

Энцефалопатия рассматривается как одно из проявлений хронического течения боррелиоза. Можно полагать, что энцефалопатия является исходом субклинического боррелиозного энцефалита и замечается уже позже, когда острые явления болезни Лайма прошли.

Проявления энцефалопатии нередко выступают на первый план среди других симптомов. Примерно в половине случаев они проявляются синдромом пирамидной недостаточности или рассеянной органиче-



ской симптоматикой. Сопровождается энцефалопатия мозжечковыми нарушениями, пароксизмальными расстройствами сознания, астеническим синдромом и интеллектуально-мнестическими расстройствами. У этих больных могут возникать изменения психики в виде депрессии, раздражительности или паранойи.

В случаях поражения периферической нервной системы наблюдаются полирадикулоневриты, полинейропатия. Чаще это радикулоневриты шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника с нарушением чувствительности и двигательными расстройствами. В зонах иннервации пораженных нервов наблюдается атрофия мышц. У больных хроническая радикулонейропатия проявляется болями или нарушением функции в шейном, грудном или люмбосакральном сегментах. При развитии хронической радикулонейропатии больные часто жалуются на корешковые боли или дистальные парестезии в конечностях, реже на боли в области туловища. У больных полинейропатией могут быть симптомы нарушения чувствительности по типу носков, перчаток, как симметричные, так и односторонние.

Так как острый энцефалит или менингит боррелиозной этиологии клинически не всегда распознается, лечение не проводится и, как следствие, развивается прогрессирующий энцефаломиелит или церебровас-

кулярный нейроборрелиоз, выявляемые уже в хронической стадии болезни. У этих больных при ЭЭГ часто выявляются патологические изменения, подтверждающие многоочаговый характер поражения нервной системы. Чаще имеются легкие диффузные изменения корковой ритмики со снижением регулярности  $\alpha$ -ритма, сглаженность зональных различий, умеренное увеличение индекса медленноволновых компонентов  $\theta$ - и  $\delta$ -диапазона, выраженные диффузные нарушения биоэлектрической активности на диэнцефально-стволовом уровне. При более углубленном обследовании, на компьютерной томографии и МРТ, у ряда больных выявляются признаки атрофии коры головного мозга, дилатации желудочковой системы мозга, арахноидит. МРТ выявляет неопределенные воспалительные изменения в веществе головного и спинного мозга в половине случаев.

Поражение кожи в третьей стадии болезни Лайма может быть изолированным или в сочетании с признаками поражения других органов и систем. Чаще у больных наблюдается лимфаденоз кожи Беферштедта (лимфоцитомы), хронический атрофический акродерматит, склеродермоподобные изменения. Клинически одиночная и диссеминированная формы лимфаденоза кожи представляют собой изменения в виде пастозных, синюшно-красного цвета узелков или

бляшек, болезненных при пальпации, с появлением регионарного лимфаденита. Лимфоцитомы чаще локализируются на лице, мочке уха, сосках молочной железы. Сохраняются они длительно, до нескольких месяцев, разрешаются без атрофии.

Патология со стороны сердца проявляется миокардитом, панкардитом.

*Прогноз.* Несмотря на возможность длительного течения болезни, прогноз при болезни Лайма благоприятный. Так как иммунитет при болезни Лайма нестерильный, возможна реинфекция.

*Диагностика.* Диагноз устанавливается с учетом эпидемиологического анамнеза (нападение клеща) и по данным клинической картины: лихорадочной реакции, кольцевидной мигрирующей эритемы с последующим возникновением неврологических, кардиальных или суставных нарушений. Более сложна клиническая диагностика при безэритемных формах заболевания. Дифференциальный диагноз проводят с аллергическим дерматитом, коллагенозами, менингеальной формой клещевого энцефалита, серозными менингитами вирусной этиологии.

По данным клиницистов, целенаправленно занимающихся болезнью Лайма, правомерен клинико-эпидемиологический диагноз. Наиболее информативными проявлениями клинической картины являются

следующие:

I. *Мигрирующая эритема*: 1) присасывание клеща, нападение кровососущих насекомых; 2) посещение лесной местности или лесопарковой зоны даже в пределах территории города; 3) появление гиперемии обычно через 5 – 10 (или позже) дней в месте бывшего присасывания клеща с наличием, как правило, первичного аффекта в центральной части эритемы; 4) эритема округлой формы с диаметром больше 3 – 5 см; 5) эритема часто имеет кольцевидный вид с кольцами просветления и гиперемии кожи; 6) медленное центробежное увеличение размеров эритемы или длительное сохранение ее размеров (дни и недели); 7) субъективные признаки воспаления в месте локализации эритемы выражены незначительно; 8) синдром инфекционной интоксикации, как правило, выражен незначительно; 9) появление симптомов, свидетельствующих о поражении различных органов, на фоне сохраняющейся эритемы или после ее исчезновения (при выявлении у больных характерной мигрирующей эритемы диагноз клещевого боррелиоза правомочен на основании клинических данных без лабораторного подтверждения).

II. *Поражение нервной системы*: 1) основной признак при остром и подостром вариантах болезни Лайма – (псевдо)корешковые боли, усиливающиеся но-

чью; 2) последовательное развитие проявлений – болевого синдрома, нарушений чувствительности и затем парезов; 3) течение с отсутствием болевого синдрома типично при преимущественном вовлечении в патологический процесс центральной нервной системы; 4) многоочаговость основных неврологических симптомов с акцентом на периферическую нервную систему (при остром и подостром течении); 5) часто симптомы поражения ЦНС при остром и подостром течении обусловлены инфекционной интоксикацией (тошнота, нарушения сна, явления менингизма, раздражительность, утомляемость); 6) синдром хронической инфекционной интоксикации (немотивированная постоянная слабость, редко – эпизодическое повышение температуры тела, познабливание, снижение работоспособности); 7) хроническое прогрессирующее течение наблюдается примерно у одного из 10 больных; 8) возникновение проявлений энцефалопатии без выявляемых воспалительных изменений головного мозга – сомнительно для боррелиозной этиологии.

### III. Поражение опорно-двигательного аппарата:

1) артралгии – первая стадия суставного синдрома;  
2) острое начало суставного синдрома: при артритах раннего периода чаще в течение первых 3 – 4 мес. и при развитии суставного синдрома позднего пери-

ода – через 4 и более месяцев после присасывания клеща или возникновения мигрирующей эритемы; 3) суставной синдром в виде моно- или олигоартрита (коленный сустав поражается в 50 % случаев), имеется ассоциация места присасывания клеща и пораженного сустава; 4) наличие выпота в сустав с изменением его контуров, болевой синдром выражен незначительно, сочетание интра- и периартикулярного воспаления; 5) продолжительность обострений от нескольких дней до месяцев (обычно несколько недель) с периодами ремиссий от нескольких дней до недель; 6) эпизодические преходящие обострения в течение недель более типичны, чем хроническое прогрессирующее течение; 7) наблюдается частое наличие других внесуставных проявлений боррелиоза.

*IV. Кардиологические проявления болезни:* 1) симптомы поражения сердца, появившиеся впервые после присасывания клеща (боли в области сердца, сердцебиение, перебои в работе сердца, одышка при нагрузке и в покое, изменения на электрокардиограмме); 2) острое начало в первые несколько недель после инфицирования (присасывания иксодового клеща); 3) нарушения проводимости с атриовентрикулярной блокадой 1 – 3-й степени, трепетанием предсердий и нарушением внутрижелудочковой проводимости; 4) относительно короткая продолжительность со-

хранения симптомов (от 3 дней до 6 нед.); 5) мало-симптомное течение – часто при хроническом течении болезни.

*Лабораторная диагностика.* Культуры боррелий от больного человека выделяются с трудом, материалом для исследования является цереброспинальная или синовиальная жидкость. Прямыми микроскопическими методами исследований можно обнаружить возбудителей в различных материалах: спинномозговой жидкости, крови, синовиальной жидкости, биоптатах тканей. Однако концентрация боррелий в биосредах очень низкая, поэтому часто микроскопические методы не позволяют обнаружить их в исследуемом материале даже после обогащения центрифугированием. В связи с этим отрицательные результаты микроскопических исследований не исключают присутствие боррелий в организме обследуемого. Низкая диагностическая ценность прямой микроскопии ограничивает ее широкое использование у больных.

Для лабораторной диагностики иксодового клещевого боррелиоза используют ПЦР, позволяющую определить геновид боррелий.

Из серологических методов используют РНГА, ИФА и иммунный блотинг. Специфичность и чувствительность всех этих тестов различна, что порой вызывает необходимость использования их в комбинации. Ан-

титела у больных обнаруживаются обычно на 3 – 6-й неделе от начала заболевания.

*Лечение.* Больные со средней и тяжелой степенью тяжести подлежат госпитализации в инфекционные отделения. Проводится этиотропная терапия, для этих целей используют антибиотики тетрациклинового ряда, цефалоспорины и полусинтетические пенициллины. При остром и подостром течении назначаются доксициклин по 0,1 г 2 раза в сутки на протяжении 10 – 14 дней. Препарат выбора – амоксициллин по 0,375 г 3 раза в сутки также в течение 10 – 14 дней.

При наличии симптомов поражения нервной системы, сердца, суставов проводят лечение больных пенициллином по 500 000 ЕД 8 раз в сутки или цефалоспорины III поколения – цефтриаксоном, цефобидом, цефоперазоном. При наличии противопоказаний к лечению пенициллином используют левомецетина сукцинат по 0,5 – 1,0 г 3 раза в сутки внутримышечно.

При хроническом течении терапию проводят цефалоспорины III поколения (например, цефтриаксон в дозе 1 – 2 г 1 раз в сутки внутримышечно или внутривенно в течение 14 – 28 дней) или пенициллином, который назначают по 1 – 2 млн ЕД 8 раз в сутки на протяжении 14 – 28 дней.

В зависимости от тяжести и клинических прояв-



лений заболевания проводится также симптоматическая и патогенетическая терапия: по показаниям применяют анальгетики, нестероидные противовоспалительные средства или глюкокортикостероиды, дезинтоксикационные и диуретические средства.

В целях дезинтоксикации парентерально вводят глюкозо-солевые изотонические растворы. Общий объем вводимой жидкости не должен превышать в среднем 40 мл/кг массы тела больного в сутки. Для дегидратации головного мозга при менингоэнцефалитических формах назначают мочегонные – лазикс (фуросемид) по 2 – 4 мл 1 % раствора 2 – 3 раза в сутки, реоглюман и др.

При выраженных головных и радикулярных болях используют внутримышечные и внутривенные введения баралгина, максигана, анальгина. В случае появления признаков отека и набухания головного мозга обязательно назначают глюкокортикостероиды: в расчете на преднизолон – по 2 мг/кг массы тела больного в сутки.

При поражении нервной системы большое значение имеет патогенетическая терапия: для улучшения микроциркуляции в тканях и ускорения процессов ремиелинизации – сосудистые средства, антиоксиданты, а также препараты, стимулирующие обменные процессы в нервной ткани, нестероидные противо-

воспалительные средства, анальгетики, препараты, улучшающие нервно-мышечную проводимость, иммуномодуляторы, при тяжелом поражении ЦНС – коротким курсом кортикостероиды, плазмаферез, симптоматические средства, массаж, физиотерапию на различных этапах болезни.

Всем больным при выявлении признаков поражения сердца и суставов назначаются препараты калия, рибоксин в средних терапевтических дозах. На протяжении всего периода комплексного этиопатогенетического лечения проводится десенсибилизирующая и общеукрепляющая терапия.

Диспансерное наблюдение за переболевшими осуществляется в течение двух лет после перенесенного заболевания в кабинетах инфекционных заболеваний (КИЗ) поликлиник.

*Профилактика.* Активная иммунопрофилактика отсутствует. Профилактические мероприятия направлены на ограничение численности клещей в природных очагах. Личная профилактика включает предупреждение присасывания клещей с использованием защитной одежды в природном очаге боррелиоза, применение репеллентов, само- и взаимоосмотры с целью поиска клещей на теле. С момента наползания клеща на одежду человека до начала кровососания проходит 1 – 2 ч. У человека клещ присасывается

чаще всего в области шеи, груди, подмышечных впадин, паховых складок, т. е. в местах с тонкой кожей и обильным кровоснабжением. В целях уменьшения риска заболевания в случае нападения клеща рекомендуется проведение экстренной антибиотикопрофилактики, для чего применяют препараты пролонгированного пенициллина (экстенциллин), цефалоспорины III поколения, амоксициллин или доксициклин.

## 7.4. Лептоспироз

Лептоспироз (син.: болезнь Васильева – Вейля (иктерогеморрагический лептоспироз), водная лихорадка) – острое инфекционное заболевание, характеризующееся лихорадкой, общей интоксикацией, поражением почек, печени, нервной системы.

*Исторические сведения.* Лептоспироз известен с 1886 г., когда задолго до открытия возбудителя А. Вейль (1886) в Германии описал клинику 4 случаев острых желтушных заболеваний, отнеся их к abortивным формам брюшного тифа. Ученик С. П. Боткина Н. П. Васильев (1888) с 1883 г. наблюдал 17 больных, четко описал клинику и отнес их к инфекционным желтухам. Он писал: «...типичность лихорадочной кривой, одновременность заболевания печени, селезенки, почек и мозга, резкое участие в заболевании все-

го организма, наконец, известная однородность условий (пол, возраст, время года), располагающих к заболеванию, – все это заставляет заключить, что это не местное страдание, не заболевание того или иного органа, а острая инфекционная болезнь». В последующем заболевание получило название «болезнь Васильева – Вейля» как наиболее тяжелая форма лептоспироза, а более легкие варианты стали называть водной лихорадкой. В последние годы в связи с унификацией терминологии на международном уровне вся группа получила одно название – лептоспироз, а в отечественной литературе вместо болезни Васильева – Вейля стали пользоваться термином «иктерогеморрагический лептоспироз».

Впервые лептоспиры описали японские ученые А. Инадо и А. Идо, в 1914 г. выделившие спирохету из органов экспериментально зараженной морской свинки, а также печени умершего человека. Они назвали ее *Spirochaeta icterohaemorrhagiae*, а в 1917 г. Н. Noguchi отнес своеобразные, нежные микроорганизмы к особому роду и назвал их лептоспирами (*leptos* – нежный, *spira* – завиток).

**Этиология.** Возбудители лептоспироза – спиралевидные подвижные микроорганизмы, относящиеся к роду *Leptospirae*, семейству *Spirochaetales*. Род лептоспир объединяет паразитические и сапрофи-

тические виды. В 1962 г. по предложению экспертов ВОЗ все патогенные лептоспиры объединены в один вид — *Leptospira interrogans* (табл. 21), в который входят различные серологические варианты. Известно свыше 200 серологических вариантов (сероваров) патогенных лептоспир, различающихся антигенными свойствами и объединяемых в 23 серологические группы. Наиболее часто выделяют серовары: *L. pomona*, *L. grippityphosa*, *L. hebdomadis*, *L. tarassovi*, *L. canicola*, *L. serjoe*, *L. icterohaemorrhagiae*.

Лептоспиры представляют собой спиралеподобные микробы длиной 6 – 12 мкм и в поперечнике 0,2 мкм, обладают подвижностью. Они довольно устойчивы во внешней среде, сохраняясь в открытых водоемах до одного месяца и более, во влажной почве – до 270 дней. Лептоспиры моментально погибают при кипячении.

## Таблица 21

### Основные серовары *L. interrogans*

Серовар	Заболевание
<i>Hebdomadis</i>	Японская семидневная лихорадка
<i>Pomona</i>	Лептоспироз помона (болезнь свинопасов, болезнь Буше – Гзеля)
<i>Grippityphosa</i>	Болотная (водная) лихорадка
<i>Australis</i>	Австралийский лептоспироз А и В
<i>Canicola</i>	Собачий лептоспироз
<i>Autumnalis</i>	Осенняя лихорадка форта Брэгг

На территории нашей страны выделены лептоспиры 13 серологических групп 27 серотипов, наиболее часто встречаются *Pomona*, *Hebdomadis*, *Canicola*, *Tarasovi*, *Grippotyphosa*.

**Эпидемиология.** Источником лептоспир являются млекопитающие, земноводные, пресмыкающиеся и птицы. Подразделяют природные и антропоургические очаги лептоспироза. Природные очаги распространены в пределах пойм рек, болот, сырых лесов, где обитают грызуны, насекомоядные, парнокопытные и хищники. Наиболее часто хозяевами лептоспир являются полевки, ондатры, мыши, крысы, хомячки, зараженность которых может достигать 60 % и более. У животных формируется хронический лептоспироз с длительным (до 6 мес.) выделением лептоспир с мочой.

Человек заражается при работе в воде, например при выращивании риса, уборке овощей, стирке белья, а также при купании, питье воды. Чаще заболевают дератизаторы, лица, работающие на заболоченных лугах, работники животноводческих ферм, боен, доярки, пастухи, ветеринары, исследователи, имеющие дело с лабораторными животными. Способствующие заражению деятельность и отдых человека определяют сезонность заболевания – июнь – август. В России в последние годы лептоспироз в основном встречается

ся в регионах рисоводства, особенно на Кубани.

Имеет место также пищевой путь передачи лептоспир от сельскохозяйственных животных, в частности с молоком.

Человек является биологическим тупиком – больной не является источником инфекции.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* Проникая в организм через микротравмы кожи и слизистые оболочки ротовой полости, носа, глаза, желудочно-кишечного тракта, лептоспиры преодолевают барьер лимфатических узлов, заносятся в различные ткани и органы, преимущественно в печень, легкие, селезенку, почки, центральную нервную систему, где происходит их размножение. Известно, что лептоспиры образуют токсические факторы. Среди последних выделяют эндо- и экзотоксиноподобные вещества, а также ферменты гемолизин, фибрилизин, плазмокоагулазу, липазу. Гемолизин лептоспир вызывает гемолиз эритроцитов. Действие лептоспир и их токсинов ведет к деструктивным и некротическим поражениям паренхимы печени, повреждению эпителия почечных канальцев, коркового и подкоркового вещества почек, что приводит к нарушению процессов мочеобразования с развитием олигурии и возможностью уремии и гибели больного в тяжелых случаях от уремической комы. Острая почечная недостаточность – основная

причина смерти больных.

Примерно в 10 – 30 % случаев лептоспиры преодолевают гематоэнцефалический барьер и, проникая в центральную нервную систему, индуцируют развитие менингита.

Характерным для лептоспироза является поражение скелетных мышц, особенно икроножных, под влиянием микробов и их токсинов в них образуются focальные некротические и некробиотические изменения.

Начало клинических проявлений болезни связано с проникновением лептоспир и их токсинов в кровь. Лептоспиры могут быть обнаружены в крови уже в первую неделю болезни, их находят и в спинномозговой жидкости даже в случаях, протекающих без менингита.

*Клиническая картина.* Инкубационный период продолжается от 4 до 14 дней. Заболевание начинается внезапно, среди полного здоровья. У больного появляется озноб, температура тела быстро повышается до 39 – 40 °С, его беспокоят сильная головная боль, боли в мышцах (особенно икроножных), из-за которых больной передвигается с трудом. В процесс могут вовлекаться мышцы бедра и поясничной области, пальпация их очень болезненна. Иногда миалгия сопровождается резко выраженной гиперестезией кожи.

При объективном обследовании можно обнаружить



гиперемии и одутловатость лица, гиперемии кожи шеи и верхних отделов грудной клетки – так называемый симптом «капюшона». Отмечается также инъекция сосудов склер, однако других признаков конъюнктивита нет. У больных уменьшается количество мочи. По клиническому течению различают легкие, средней тяжести и тяжелые формы болезни.

При легкой форме лептоспироза лихорадка держится 2 – 3 дня, интоксикация выражена умеренно, заболевание протекает без поражения органов.

Средней тяжести формы лептоспироза характеризуются развернутой картиной болезни, выраженной лихорадкой, однако без желтухи и других критериев тяжелых форм лептоспироза.

Тяжелые формы могут протекать с преобладанием желтухи и/или геморрагического синдрома. Интенсивность желтухи колеблется от субиктеричности склер до интенсивно-желтого окрашивания кожи и слизистых оболочек. Но иногда тяжелые формы с острой почечной недостаточностью могут не сопровождаться желтухой или геморрагиями.

Обычно температура тела держится высокой 5 – 9 дней, затем снижается, но у 10 – 60 % больных через 3 – 12 дней возникает вторая волна лихорадки, обычно короче первой. После снижения температуры у части больных долгое время наблюдают субфебрилитет.

В случаях тяжелого течения болезни с 3 – 5-го дня появляется желтушность склер, а затем и кожи. У  $1/4—1/2$  больных появляется полиморфная сыпь. Ее элементы располагаются на коже туловища и конечностей. Она похожа на сыпь при кори, краснухе или скарлатине, а при развитии геморрагического синдрома преобладает петехиальная сыпь. Возможно развитие тромбогеморрагического синдрома, который проявляется помимо петехиальной сыпи кровоизлияниями в кожу на местах инъекций, носовыми кровотечениями, кровоизлияниями в склеры.

При тяжелом течении нередко имеются признаки раздражения мозговых оболочек, в крови – увеличение лейкоцитов (нейтрофильный лейкоцитоз), увеличение СОЭ, в моче – белок, эритроциты.

В связи с интоксикацией выявляются нарушения функции сердечно-сосудистой системы: наблюдается брадикардия, гипотензия, приглушение тонов сердца, на ЭКГ – признаки диффузного поражения миокарда. При более тяжелых формах может отмечаться развернутая клиническая картина специфического лептоспирозного миокардита.

Почти у всех больных к 4 – 5-му дню болезни выявляется увеличение печени, у половины больных увеличивается селезенка.

При тяжелом течении лептоспироза имеют место

признаки поражения центральной нервной системы в виде выраженного менингеального синдрома. Клинические проявления менингита подтверждаются и лабораторными исследованиями: в цереброспинальной жидкости отмечается цитоз, чаще в пределах 400 – 500 клеток в 1 мкл с преобладанием нейтрофилов, но возможны у части больных и изменения ликвора, как при гнойном менингите, с количеством клеток до 3 – 4 тыс. в 1 мкл и более также с преобладанием нейтрофилов.

Поражение почек относится к характерным проявлениям лептоспироза. В результате этого у больных резко снижается количество мочи вплоть до анурии, в моче появляется белок (1 г/л и более), а при микроскопии осадка мочи обнаруживаются гиалиновые и зернистые цилиндры, клетки почечного эпителия. За счет нарушения функции почек в крови увеличивается содержание остаточного азота, мочевины, креатинина. При тяжелом течении болезни может развиться уремия, за счет чего развивается язвенное поражение толстой кишки, появляются судороги, расстройства сознания, вплоть до развития уремической комы.

В период ранней реконвалесценции, чаще на 5 – 10-й день нормальной температуры тела, возможен рецидив болезни с возобновлением основных клинических проявлений.

Осложнения при лептоспирозе могут быть обусловлены самими лептоспирами (менингиты, энцефалиты, полиневриты, миокардиты, ириты, иридоциклиты, увеиты) или наслоившейся вторичной бактериальной инфекцией (пневмония, отиты, пиелиты, паротиты).

*Диагностика.* В диагностике помогают общеклинические лабораторные исследования (нейтрофильный лейкоцитоз, повышение СОЭ, изменения мочи, повышение количества билирубина, остаточного азота и др.).

Лабораторно поставленный диагноз подтверждают обнаружением возбудителя в крови, моче, спинномозговой жидкости (при наличии менингеальных симптомов), а также выявлением нарастания титров специфических антител в парных сыворотках.

Обнаружение возбудителя в крови возможно с помощью прямой микроскопии в темном поле или с 7 – 8-го дня при наличии менингеальных симптомов микроскопии осадка мочи и цереброспинальной жидкости. Но этот метод чаще дает отрицательные результаты, особенно если больной уже находится на этиотропной терапии.

Предпочтение отдается не бактериоскопическому, а бактериологическому исследованию – посеву крови, мочи, ликвора. В качестве среды можно использовать 5 мл воды с добавлением 0,5 мл сыворотки кро-

ви кролика.

В современной практике наиболее широко и успешно используют ПЦР в диагностике лептоспироза.

Из серологических методов возможно применение реакции микроагглютинации лептоспир (в парных сыворотках нарастание титра в 4 раза и более), микроагглютинации на стекле, ИФА.

*Дифференциальный диагноз.* При установлении диагноза проявлениями, характерными для лептоспироза, служат: лихорадка, внешний вид больного, боли в мышцах, желтуха, поражение почек. Тяжелые формы заболевания необходимо дифференцировать:

- желтушные формы – с вирусными гепатитами;
- при наличии выраженного тромбогеморрагического синдрома – с геморрагическими лихорадками, сепсисом, риккетсиозами;
- при выраженной почечной патологии – с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом;
- при наличии менингеального синдрома – с серозными (паротитный, энтеровирусный, туберкулезный, орнитозный, лимфоцитарный хориоменингит) и гнойными (менингококковый, пневмококковый, стрептококковый и др.) менингитами.

*Лечение.* Основные методы лечения больных – антибиотикотерапия и введение специфического противолептоспирозного гамма-глобулина; применяют

также комплекс витаминов, обязательно включающий аскорбиновую кислоту и Р-витаминные препараты. Из антибиотиков наиболее эффективным является пенициллин, при его непереносимости можно использовать антибиотики тетрациклиновой группы (доксциклин), цефалоспорины (цефтриаксон при лептоспирозном менингите), хлорамфеникол.

Назначают пенициллин в дозе 6 000 000 – 12 000 000 ЕД/сут, при тяжелых формах, протекающих с менингеальным синдромом, дозу увеличивают до 16 000 000 – 24 000 000 ЕД/сут. При непереносимости пенициллина назначают антибиотики тетрациклинового ряда, хлорамфеникол или цефалоспорины, например цефтриаксон при лептоспирозном менингите.

В тяжелых случаях, при острой почечной недостаточности используют маннитол или лазикс. При нарастании интоксикации показаны глюкокортикостероиды коротким курсом. При отсутствии эффекта от консервативного лечения проводят гемодиализ.

*Диспансеризация.* Переболевшие лептоспирозом в течение 6 мес. находятся под медицинским наблюдением с повторными исследованиями крови и мочи 1 раз в 2 мес.

*Профилактика.* Профилактика заболеваний людей лептоспирозами включает мероприятия, исключая доступность пищевых продуктов для грызу-

нов; борьбу с крысами, недопущение животных к водоисточникам, используемым для бытовых нужд. Рекомендуется купание в чистых водоемах, использование резиновых сапог при работе на заболоченной местности. Нельзя употреблять воду из открытых водоемов.

## **7.5. Содоку (болезнь укуса крыс) и стрептобациллез**

Содоку и стрептобациллез – два сходных по клинической картине заболеваний.

*Этиология.* Содоку (синонимы: болезнь от укуса крыс, лихорадка от укуса крыс) – острое инфекционное заболевание, возбудитель – спирохета *Spirillum minus*. Стрептобациллез – острое инфекционное заболевание, возбудитель которого *Streptobacillus moniliformis*.

*Эпидемиология.* Основной резервуар обеих нозологических форм – крысы. От человека к человеку заболевание не передается.

*Патогенез.* На месте внедрения образуется первичный аффект. Затем возбудитель проникает в кровь, гематогенно заносится в органы ретикулоэндотелиальной системы, где он фиксируется и обуславливает повторную генерализацию инфекционно-

го процесса.

*Клиническая картина.* Инкубационный период длится 10 – 14 дней. В начале заболевания одновременно с появлением симптомов интоксикации на месте укуса возникает первичный аффект, представляющий собой вначале плотный болезненный инфильтрат, на котором образуются пузырь, а затем язва. Развиваются лимфангит и регионарный лимфаденит. Характерны озноб, лихорадка, адинамия, боли в мышцах. Температура тела – 39 – 40 °С, лихорадка сохраняется в течение 5 – 7 дней, затем критически с проливающим потом падает. Через 3 – 7 дней приступ повторяется. Без лечения число приступов от 6 до 20 и более, заболевание может затянуться на несколько месяцев.

Заболевание, вызываемое стрептобациллой, имеет некоторые отличия: очень короткий инкубационный период (чаще 1 – 3 дня), у  $\frac{3}{4}$  больных на 1–3-й день болезни появляется макулезная сыпь. У половины больных в процесс вовлекаются крупные суставы (артриты, артралгии). Осложнения – абсцессы мозга, абсцессы мягких тканей.

*Лечение.* Назначают пенициллин по 800 000 – 1 200 000 ЕД/сут в течение 7 – 10 дней. При непереносимости пенициллина используют тетрациклин (по 0,3 – 0,4 г 4 раза в сутки в течение 7 – 10 дней) или эритро-



мицин (по 0,5 г 4 раза в сутки в течение 5 – 7 дней), при осложнении эндокардитом дозу пенициллина повышают до 16 – 20 млн ЕД/сут.

*Прогноз.* При отсутствии этиотропной терапии летальность была от 6 до 10 %. При современной терапии прогноз благоприятный.

*Профилактика.* При укусах крыс назначать тетрациклин (0,25 г 4 раза в день в течение 5 сут).

## 7.6. Хламидиозы

Как показывает опыт XX в., имеет место периодическая смена интересов к тому или иному заболеванию. Это связано или с появлением нового возбудителя (ВИЧ, вирусы Марбург, Эбола), или повышенной заболеваемостью инфекциями, вызванными какими-либо особыми типами известных микроорганизмов (кишечная палочка O157), или быстрым нарастанием числа больных (хламидийная инфекция, сифилис, туберкулез, группа герпесвирусных инфекций).

Хламидиоз широко распространен (в спорадических случаях или вспышках заболевания) среди сельскохозяйственных животных и птиц, которые часто становятся источником заражения людей, особенно работников животноводческих хозяйств и птицеферм.

Хотя хламидии широко распространены среди на-

селения, в настоящее время они не рассматриваются в качестве условно-патогенных микроорганизмов, входящих в состав факультативной микрофлоры нормального биоценоза слизистых оболочек. По степени опасности для человека хламидии относят теперь к абсолютным паразитам – они наделены всеми атрибутами патогенных микроорганизмов.

Семейство *Chlamydiae* длительное время относили к крупным вирусам, но после того, как была доказана их способность самостоятельно синтезировать нуклеиновые кислоты, белки и липиды, возбудителей отнесли к бактериям. Хламидии – мелкие граммотрицательные кокковидные бактерии размером 250 – 1500 нм (0,25 – 1 мкм). Представители рода *Chlamydiae* и вызываемая ими патология человека приведены в табл. 22. Каждый из возбудителей вызывает заболевания определенных органов или систем, но чаще глаз, суставов, кишечника, нервной системы, органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, мочеполовых органов.

## Таблица 22

### Представители рода *Chlamydiae*

Вид	Вид патологии у человека
<i>C. trachomatis</i>	Известно 20 заболеваний, из них: – трахома и паратрахома; – урогенитальный хламидиоз; – пневмония новорожденных; – венерическая лимфогранулема
<i>C. psittaci</i>	Орнитоз
<i>C. pneumoniae</i>	ОРЗ Пневмония Атеросклероз Саркоидоз Бронхиальная астма
<i>C. pecorum</i>	Открыты в 1993 г., вызывают заболевания у животных: полиартриты, энцефалиты, кератоконъюнктивиты, пневмонии, энтериты, маститы животных

Хламидии существуют в трех формах: а) элементарных телец – внеклеточные формы (являются высокозаразной формой возбудителя); б) ретикулярных телец – вегетативные формы (внутриклеточные, размножающиеся); в) цитоплазматических включений.

В настоящее время, согласно статистике, ежегодно хламидиозом в мире болеет 100 млн человек, а число инфицированных хламидиями людей на всем земном шаре, по самым скромным подсчетам, достигает одного миллиарда. Так, по данным экспертов ВОЗ, урогенитальный хламидиоз является одним из самых распространенных заболеваний, передающихся половым путем. По разным данным, от 5 до 15 % молодых сексуально активных людей поражены хламидийной инфекцией. В дерматовенерологи-

ческих диспансерах России урогенитальный хламидиоз встречается в 2 – 3 раза чаще, чем гонорея. Широкое распространение хламидийной инфекции связано прежде всего с бессимптомным течением заболевания.

Проникая через слизистую оболочку, хламидии размножаются и накапливаются в эпителиальных клетках, обуславливая местные воспалительные изменения. Патологический процесс распространяется на новые участки, а так как хламидии и их токсины могут проникать в кровь, образуются новые очаги инфекции. Клинически хламидиозы примерно у половины больных протекают скрыто, субклинически, хотя обусловленный ими патологический процесс выявляется в таких органах, как дыхательные пути, половые органы, центральная нервная система, кишечник, глаза и эндотелий.

Особенностью вызванного хламидиями патологического процесса является и то, что он самостоятельно не останавливается, протекая латентно. Однако для хламидиозов также характерно острое и хроническое течение манифестной инфекции. Нередко при хламидиозе выявляется смешанная инфекция, сочетание с другими возбудителями. Так, при орнитозе часто выявляются пневмококки, стрептококки, стафилококки, бактероиды, микоплазмы, возбудители ОРВИ,

при урогенитальных формах – трихомонады, гарднереллы, микоплазмы, уреоплазмы, вирусы герпеса I и II типа, цитомегаловирусы.

Находясь внутри клеток, хламидии практически недоступны для воздействия на них антибиотиков или других лекарственных средств.

*C. trachomatis* инфицирует эпителий слизистых оболочек урогенитального тракта, носоглотки и конъюнктивы глаз, вызывая воспалительные заболевания с высоким потенциалом к хронизации и развитию многочисленных осложнений. Полагают, что в 50 – 80 % случаев нарушения репродуктивной сферы вызваны смешанными инфекциями, среди которых, кроме хламидий, наиболее часто встречаются микоплазмы и уреоплазмы.

Предполагается, что *C. trachomatis* может облегчить передачу ВИЧ-инфекции при вагинальных и ректальных половых контактах.

*C. pneumoniae* является возбудителем острых респираторных заболеваний и пневмоний у человека. В половине случаев заболевание протекает в латентной форме, т. е. без каких-либо существенных проявлений. Вместе с тем заболевание может протекать в виде острого назофарингита, острой пневмонии, хронически протекающих заболеваний.

*C. pecorum* описана недавно, изолирована от овец,

крупного рогатого скота, имеет сходство с *C. psittaci*. Роль в патогенезе заболеваний человека пока неизвестна.

Трахома, как патология глаз, является предметом изучения в офтальмологической клинике. Урогенитальные хламидиозы изучаются в клинике кожно-венерических болезней. Среди видов патологии, вызываемой хламидиями, в инфекционный стационар госпитализируются больные орнитозом.

### 7.6.1. Орнитоз

Орнитоз (син. пситтакоз) – острое инфекционное заболевание группы зоонозов, характеризующееся лихорадкой, симптомами интоксикации, преимущественным поражением легких, нервной системы и гепатолиенальным синдромом.

*Исторические сведения.* Впервые заболевание описано в 1876 г. Т. Юргенсоном, наблюдавшим случай острой инфекции человека при заражении от попугая. В 1892 г. в Париже наблюдалась эпидемия тяжелого легочного заболевания, заражение которым произошло от попугаев, импортированных из Буэнос-Айреса. С 1895 г. по предложению французского ученого А. Моранжа болезнь называют пситтакозом (от *psittakos* – попугай). Так как позже было выяснено, что источником инфекции могут быть не толь-

ко попугаи, но и многие другие виды птиц, заболевание получило другое название – орнитоз (от лат. *ornis*, *ornithos* – птица).

В 1930 г. А. С. Колис в Англии, В. Левинталь в Германии и Р. Д. Диль в США обнаружили возбудителя у больных попугаев в клетках системы мононуклеарных фагоцитов и серозном экссудате. В том же году С. П. Бедсон и др. описали некоторые его свойства и показали этиологическую связь с заболеваниями человека и птиц.

**Этиология.** Возбудитель орнитоза — *Ch. psittaci* относится к роду *Chlamydia*, семейству *Chlamydiaceae*. Хламидии имеют кокковидную форму, диаметр 0,30 — 0,45 мкм и являются облигатными внутриклеточными паразитами. Они содержат ДНК и РНК, культивируются на куриных эмбрионах, а также путем заражения экспериментальных животных. Хламидии чувствительны к некоторым антибиотикам (тетрациклины, левомицетин, эритромицин). Сравнительно невысока устойчивость возбудителя: погибает при нагревании выше 70 °С, температура 60 °С разрушает его за 10 мин, при комнатной температуре он сохраняется около 36 ч, при –20 °С больше 6 мес., при –75 °С – больше года. На скорлупе яиц в инкубаторе выживает не более 3 дней, в кале птиц сохраняется до 3 – 4 мес.

*Ch. psittaci* чувствительны к глицерину и эфиру,

которые разрушают хламидий в течение нескольких дней, 0,1 % раствор формальдегида быстро инактивирует микроб, 0,5 % раствор фенола разрушает его за 24 – 36 ч. Ультрафиолетовые лучи действуют на этого возбудителя губительно.

**Эпидемиология.** Резервуаром и источником возбудителя являются более чем 150 видов птиц. Наибольшее значение в распространении *Ch. psittaci* имеют домашние (утки и индюшки особенно), комнатные (волнистые попугайчики) и городские (голуби) птицы. В естественных условиях у птиц инфекция обычно протекает в латентной форме, в неволе или других неблагоприятных обстоятельствах у них возникает манифестное заболевание. Дикие птицы могут служить источником заражения домашних птиц, что приводит к возникновению вторичных антропогенных очагов орнитоза. Зараженность голубей иногда превышает 50 %. Птицы выделяют возбудителя с фекалиями и носовым секретом. Период заразительности птиц – недели и месяцы.

Механизм передачи орнитоза аэрогенный. Основные пути заражения – воздушно-капельный и воздушно-пылевой. Инфицирование человека происходит при контакте с больными птицами. Заболевают в основном лица, профессионально связанные с птицей, т. е. работники птицефабрик, мясокомбинатов,



зоомагазинов, зоопарков, а также охотники, любители экзотических птиц и посетители зоомагазинов.

Заражения здорового человека от больного не наблюдается. Бывают случаи внутрилабораторного инфицирования. Восприимчивость к орнитозу высокая.

Для заболевания характерна весенняя и осенняя сезонность. Спорадические заболевания могут возникать на протяжении всего года.

Перенесенная болезнь оставляет нестойкий иммунитет, в связи с чем описаны повторные заболевания.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* Возбудитель проникает в организм человека преимущественно через слизистые оболочки органов дыхания, локализуется в эпителии мелких бронхов и бронхиол, а затем попадает в интерстициальную ткань, где размножается и накапливается. В дальнейшем хламидии поступают в кровь, обуславливая лихорадку, симптомы общей интоксикации, а фиксация хламидий в органах ведет к поражению нервной системы, печени, селезенки, сердечной мышцы, надпочечников. Во внутренних органах патоген может длительно сохраняться, вызывая при реактивации рецидивы болезни.

Морфологические исследования обнаруживают признаки катарального трахеобронхита и гиперплазию перибронхиальных лимфатических узлов, в лег-

ких – участки инфильтрации, интерстициальные изменения и ателектазы. Морфологически выявляют экссудацию жидкости в альвеолы. В экссудате содержатся мононуклеары и клетки слущенного эпителия. В альвеолярной и интерстициальной ткани обнаруживают значительное количество одноядерных элементов. В других внутренних органах наблюдаются полнокровие, отек, дистрофические изменения, пролиферация клеток системы мононуклеарных фагоцитов, иногда встречаются фокальные некрозы.

*Клиническая картина.* Инкубационный период при орнитозе длится 6 – 17 дней, чаще составляя 8 – 12 дней.

Для клиники орнитоза характерен полиморфизм симптомов. По течению выделяют острый и хронический орнитоз. А. П. Казанцев (2000) острый орнитоз классифицирует на следующие формы: типичный (пневмонический) и атипичный, протекающий по типу менингопневмонии, орнитозного менингита, орнитоза без поражения легких, а также в виде орнитозного гепатита и орнитозного эндокардита. Хронический орнитоз автор классифицирует на варианты, протекающие в виде пневмонии, и хронический орнитоз без поражения легких.

В большинстве случаев орнитоз протекает с различными сочетаниями симптомов вышеуказанных ва-

риантов, и поэтому выделять их вряд ли целесообразно.

Обычно (в 85 – 90 % случаях) заболевание начинается остро с повышения температуры тела до высоких цифр и явлений общей интоксикации. Лихорадка держится на высоком уровне до двух недель и дольше. За счет интоксикации развиваются такие симптомы, как слабость, вялость или возбуждение, головная боль, суставные боли, бессонница, головокружение, тошнота, рвота.

За счет специфического хламидийного поражения респираторного тракта вначале появляется сухой кашель с другими симптомами трахеобронхита. Больного беспокоит ощущение раздражения в ротоглотке, изменяется тембр голоса. При физикальном обследовании грудной клетки выслушиваются сухие хрипы. В дальнейшем появляется влажный кашель с мокротой, одышка, цианоз и усиливаются физикальные изменения в легких. Возможно развитие признаков бронхиальной обструкции, в силу чего у детей раннего возраста иногда отмечается синдром крупа. Развивается пневмония, которая в начале болезни не имеет типичных клинических проявлений, но к концу первой недели появляются выраженные воспалительные очаговые, сегментарные и сливного характера изменения, локализующиеся преимущественно в нижних отделах

легких. В этот период перкуторно выявляется укорочение легочного звука, а при аускультации – ослабление дыхания и крепитирующие хрипы. В случаях когда процесс в легких обусловлен только хламидиями, т. е. нет присоединившейся бактериальной флоры, изменения в легких выражены скудно и пневмония имеет атипичный характер. Если же активизируется бактериальная флора дыхательных путей, развиваются очаговые или сегментарные пневмонии с выраженной клинической и рентгенологической картиной.

По клиническим проявлениям и данным рентгенологической картины орнитозные пневмонии сходны с такими небактериальными пневмониями, как цитомегаловирусная, микоплазменная, пневмоцистная, криптоспоридиозная, гистоплазмозная.

При орнитозе поражение сердечно-сосудистой системы проявляется глухостью сердечных тонов, брадикардией, при тяжелом течении – тахикардией. Артериальное давление снижается.

Поражение желудочно-кишечного тракта обуславливает снижение аппетита, вплоть до полной анорексии, наблюдаются запор или понос. Язык у больных за счет интоксикации утолщен, обложен серым налетом, края языка чистые, видны отпечатки зубов – отек языка за счет ваготонии. К концу 1-й недели заболевания у большинства больных наблюдается увеличе-

ние печени, у каждого третьего – селезенки.

В крови определяется лейкопения или нормальное количество лейкоцитов, анэозинофилия; СОЭ обычно повышена.

Период выздоровления при орнитозе сопровождается астенией, иногда анемией. В 10—20 % случаев описаны обострения и рецидивы.

При *менингопневмонии* у больных наряду с пневмонией выражены признаки поражения ЦНС в виде резкой головной боли, рвоты, ригидности затылочных мышц, положительных симптомов Кернига и Брудзинского.

*Менингеальная форма* (орнитозный серозный менингит) встречается редко, у больных выявляют менингеальные симптомы и интоксикацию. В цереброспинальной жидкости определяются небольшой плеоцитоз, умеренное увеличение содержания белка.

Орнитоз без поражения легких протекает с умеренной лихорадкой, болями в горле, мышечными болями, увеличением печени и селезенки. Наблюдается у 3—5 % больных.

Хронические формы орнитоза развиваются у 10 % больных. Заболевание длится 3 – 5 лет и протекает в виде хронической пневмонии с симптомами бронхита или без пневмонии с интоксикацией, поражением различных органов и систем, астенизацией.

Прогноз, как правило, благоприятный. Летальность – 2 – 3 %. Возможны рецидивы и переход в хронические формы.

*Диагностика.* Во время эпидемических вспышек среди профессиональных групп населения диагностика орнитоза нетрудна и базируется на характерной клинической картине с учетом эпиданамнеза.

Диагноз орнитоза подтверждают с помощью лабораторных исследований. Основными методами верификации диагноза хламидиоза являются ПЦР, посев материала от больных, РИФ, ИФА и др. Выделение возбудителя из крови и мокроты осуществляется на куриных эмбрионах, культурах тканей или путем заражения животных. Однако эти исследования сложны и не всегда доступны.

*Дифференциальная диагностика.* Проводится с гриппом и другими острыми респираторными заболеваниями, пневмониями различной этиологии, Кулихорадкой, микоплазмозом, инфекционным мононуклеозом, бруцеллезом, туберкулезом легких, а при менингеальной форме болезни – с серозными менингитами другой этиологии.

*Лечение.* Из этиотропных средств используют антибиотики. Наиболее эффективны тетрациклиновые препараты. Назначают тетрациклин по 0,4 – 0,5 г 4 раза в день в течение всего лихорадочного периода

и 5 – 7 дней после нормализации температуры тела или доксициклин по 0,1 г 2 раза в сутки в том же режиме. В тяжелых случаях антибиотики применяют парентерально. Наряду с этим проводят дезинтоксикационную терапию, включающую внутривенное введение кристаллоидных и коллоидных растворов. В некоторых случаях показаны глюкокортикостероиды.

Из средств патогенетической терапии важными компонентами являются оксигенотерапия и бронхолитики. Широко используют симптоматические средства. В лечении больных орнитозным менингитом, кроме того, для дегидратации применяют салуретики (фуросемид, или лазикс, этакриновую кислоту, или урегит) и осмотические диуретики (маннит, или маннитол). При хроническом течении болезни рекомендуются витаминотерапия, общеукрепляющие средства, лечебная физкультура (дыхательная гимнастика).

При затяжном и хроническом течении назначают вакцинотерапию. После выписки из стационара реконвалесцент должен находиться под диспансерным наблюдением врача кабинета инфекционных заболеваний в течение 6 мес.

*Осложнения.* Миокардит.

*Диспансеризация.* Переболевшие орнитозом находятся под медицинским наблюдением в течение 2 лет. Осмотры переболевшего проводятся через 1, 3, 6 и

12 мес.

**Профилактика.** При орнитозе профилактика включает санитарно-ветеринарные мероприятия в птицеводческих хозяйствах и на предприятиях, занимающихся обработкой пуха и пера птиц; карантинные меры при ввозе извне декоративных и хозяйственных птиц в страну; регулирование численности голубей и ограничение контакта с ними.

Эффективных средств для специфической профилактики орнитоза у людей нет.

## 7.6.2. Пневмохламидиоз

Пневмохламидиоз – инфекционное заболевание, вызываемое *Ch. pneumoniae*, характеризующееся лихорадкой, интоксикацией, поражением органов дыхания, преимущественно легких.

**Исторические сведения.** В 1965 г. на Тайване из отделяемого конъюнктивы больного ребенка впервые был выделен возбудитель пневмохламидиоза – *Ch. pneumoniae*. В 1983 г. в США из материала ротоглотки больного острым респираторным заболеванием выделен неизвестный микроб, изучение которого позволило установить идентичность обоих микроорганизмов. В последующем установлено, что вновь выявленный микроорганизм относится к хламидиям.

**Этиология.** Возбудитель пневмохламидиоза



*Chlamydomphila pneumoniae* входит в род *Chlamydomphila*, в семейство *Chlamydiaceae*, в порядок *Chlamydiales*. Она малоустойчива во внешней среде, чувствительна к тетрациклинам и макролидам. Антигены к *Ch. pneumoniae* вступают в перекрестные реакции с антигенами *Ch. trachomatis* и *Ch. psittaci*. *Ch. pneumoniae* является этиологическим фактором 10 – 17 % пневмоний и 3 – 8 % бронхитов.

**Эпидемиология.** Пневмохламидиоз относится к облигатным антропонозам. Источником *Ch. pneumoniae* является больной пневмохламидиозом человек, реконвалесцент после перенесенного заболевания, а также здоровый носитель микроба (носительство может продолжаться до 1 года и более). Восприимчивость к пневмохламидиозу поголовная и повсеместная. Основной путь передачи инфекции – воздушно-капельный. Наиболее эффективно заражение с помощью влажной мелкодисперсной фазы аэрозоля на расстояниях до 1,5 – 2 м. В условиях скученности людей реализация этого пути происходит во время ночного сна. Заболеваемость носит спорадический или эпидемический характер, охватывая до 10 % численности организованных коллективов. Сезонность не характерна. Чаще всего болеют взрослые люди.

**Патогенез и патологоанатомическая картина.** Сведения о патогенезе очень ограничены. Установ-

лено, что хламидии проникают в организм здорового человека через дыхательные пути и внедряются в эпителиальные клетки глотки, бронхов, легких. Инфекционный процесс определяется внутриклеточным механизмом существования микроба. В случае персистенции хламидий размножение их замедляется, а функциональное состояние инвазированных эпителиальных клеток сохраняется. Образующиеся при их делении дочерние клетки могут также быть инвазированными пневмохламидиями. При угнетении защитных сил организма человека персистентное существование микробов сменяется цитоцидным – хламидии интенсивно размножаются, разрушают инвазированные ими клетки эпителия и вызывают воспалительный процесс слизистых оболочек дыхательных путей или собственно легких. При этом хламидии проникают в кровь и разносятся по всему организму. Их токсины и продукты распада поврежденных тканей обуславливают интоксикацию, а циркулирующие в крови хламидии способны также поражать эндотелий сосудов и эндокард. Лечение больных способствует переходу цитоцидного существования хламидий в персистентное, т. е. формируется вторичная латенция инфекционного процесса. Правда, этот процесс обычно нестойкий и может смениться цитоцидным с манифестацией клинических симптомов. Забо-

левание приобретает хроническое течение с поражением дыхательных путей и развитием астматического синдрома. Нередко обусловленный хламидиями воспалительный процесс тканей дыхательных путей осложняется вторичной бактериальной инфекцией. В организме человека *Ch. pneumoniae* склонна к образованию ассоциаций с вирусами и их компонентами (грипп, РС-инфекция, парагрипп), а также с возбудителями внебольничной пневмонии и *M. pneumoniae*.

*Клиническая картина.* Пневмохламидиоз протекает в латентной и в манифестной формах. Латентная форма инфекционного процесса может быть первичной и вторичной (после перенесенного заболевания).

По характеру течения клинически выраженный пневмохламидиоз может быть острым или хроническим. Острый протекает в виде респираторного заболевания по типу ринофарингита, ринофаринготрахеита, ринофаринготрахеобронхита или пневмонии. Хронический пневмохламидиоз чаще всего является смешанной инфекцией, протекая в сочетании со стафилококковой, пневмококковой и другой инфекцией с картиной хронического бронхита с астматическим компонентом, хронической пневмонии, бронхиальной астмы и в отдельных случаях – эндокардита и коронарной болезни. Пневмоническая форма характеризуется острым началом, лихорадкой до 38,5 – 40,0 °С,

выраженной интоксикацией, проявляющейся резкой общей слабостью, головной болью, анорексией, мышечно-суставными болями. В  $1/4$  случаев отмечаются также явления ринофарингита или ринофаринготрахеита. Рентгенологически пневмония характеризуется очаговым поражением легких. В периферической крови регистрируется нейтрофильный лейкоцитоз с числом лейкоцитов в пределах  $10 - 20 \times 10^9/\text{л}$ . Длится пневмония в течение 2 – 4 нед.

Хронический пневмохламидиоз чаще всего протекает в виде рецидивирующих бронхитов и пневмоний, сочетающихся с явлениями бронхоспазма или приступами бронхиальной астмы. Одновременно возможно поражение сердечно-сосудистой системы – пневмохламидийный эндокардит, пневмохламидийное поражение эндотелия сосудов с последующими атеросклеротическими их изменениями.

*Осложнения.* Аллергизация организма антигенами *Ch. pneumoniae* ведет к развитию астматического бронхита и бронхиальной астмы, а частые рецидивы хронической пневмонии ведут к пневмосклерозу и развитию хронической дыхательной недостаточности. Поражение эндотелия сосудов хламидиями является предпосылкой развития общего атеросклероза и атеросклероза венечных артерий, обуславливающих

коронарную болезнь.

**Диагностика.** Для верификации диагноза пневмохламидиоза используют реакцию иммунофлюоресценции, ПЦР или выделение возбудителя в культуре клеток. В настоящее время «золотым стандартом» обнаружения считается диагностическое выделение возбудителя на культуре клеток *in vitro*. Исследуемый материал при поражении верхних дыхательных путей и легких – соскоб из слизистой оболочки носоглотки, мокрота, при эндокардите – кровь или фрагменты тканей клапанов сердца, получаемые при оперативном вмешательстве. Более широко используют при лабораторной диагностике серологические методы: РСК, микроиммунофлюоресцентный метод («золотой стандарт» в серологии). Наиболее результативна диагностика с использованием комбинации метода «парных сывороток» (четырёхкратное увеличение титра антител к *Ch. pneumoniae*) и ПЦР. **Дифференциальный диагноз.** Пневмохламидиоз следует дифференцировать с гриппом и другими острыми респираторными заболеваниями. От гриппа его отличают особенности проявлений ринита, наличие нейтрофильного лейкоцитоза. Клинически дифференцировать пневмохламидиоз и другие острые респираторные заболевания практически невозможно. Клиника пневмонической формы пневмохламидиоза также

имеет большое сходство с пневмониями, характерными для орнитозной, микоплазменной, пневмококковой пневмоний.

*Лечение.* Этиотропная терапия осуществляется тетрациклином по 0,5 г 4 раза в сутки, доксициклином по 0,1 г 2 раза в сутки, эритромицином по 0,5 г 4 раза в сутки, сумамедом по 0,5 г 2 раза в сутки или клацидом по 0,5 г 2 раза в сутки на протяжении 10 – 14 сут.

Патогенетическая терапия включает дезинтоксикацию, также назначают бронхолитики, витамины, кислород, противовоспалительные, антигистаминные и симптоматические средства.

*Прогноз.* В случаях нерационального лечения развивается хроническая форма болезни с клиникой хронического астматического бронхита, хронической пневмонии, бронхиальной астмы. При эндокардите возможно формирование порока сердца с сердечно-сосудистой недостаточностью, при поражении эндотелия – венечных артерий (коронарная болезнь).

*Диспансеризация.* Реконвалесценты после пневмонической формы пневмохламидиоза подлежат наблюдению врача-терапевта в течение 6 мес.

*Профилактика* пневмохламидиоза разработана недостаточно. Вакцинопрофилактика неразработана. Показано, что однократный прием азитромицина (сумамед) в дозе 1500 мг оказывает достоверное про-

филактическое действие на возбудителей инфекции нижних дыхательных путей (острый бронхит, пневмония). В профилактике заболевания большое значение имеет соблюдение правил санитарно-гигиенического режима в коллективах и правил личной гигиены.

## 7.7. Микоплазмы

*Микоплазменные инфекции* (син. микоплазмоз) — группа широко распространенных в мире инфекционных болезней, характеризующихся преимущественным поражением органов дыхания, суставов и мочеполовой системы, возбудителями которых являются микоплазмы. В практике инфекциониста значение в основном имеет респираторный микоплазмоз, вызванный *Mycoplasma pneumoniae*.

*Исторические сведения.* В 1944 г. М. Итон [и др.] при изучении первичных атипичных пневмоний выделили из мокроты больных возбудителя, названного впоследствии агентом Итона. Длительное время его считали вирусом, лишь в 1963 г. он был определен как *Mycoplasma pneumoniae*.

*Этиология.* В современной научной классификации царство «Бактерии» включает класс «Микоплазмы» семейства *Mycoplasmataceae*. Это семейство подразделяется на 2 рода.

Род *Mycoplasma* включает около 100 видов, среди которых основные:

- *Mycoplasma hominis*;
- *Mycoplasma genitalium*;
- *Mycoplasma species*;
- *Mycoplasma pneumoniae*. Род *Ureaplasma* (2 вида):
- *Ureaplasma urealyticum*;
- *Ureaplasma parvum*.

Микоплазмы занимают промежуточное положение между вирусами и бактериями. С вирусами их сближает способность проходить через фильтры, с бактериями – возможность культивирования на бесклеточных средах. В настоящее время известно около 40 видов микоплазм, выделенных от человека и животных. Несколько видов патогенны для людей, в том числе *Mycoplasma pneumoniae*, которая является одной из причин атипичной пневмонии и других респираторных заболеваний (пневмомикоплазмоз), и *Mycoplasma genitalium*, которая, как считается, участвует в развитии тазовых воспалительных заболеваний (урогенитальный микоплазмоз).

Размеры микоплазм – 100 – 250 нм, они характеризуются значительным полиморфизмом (встречаются шаровидные, кольцевидные, нитевидные формы). Микоплазмы грамотрицательны, содержат ДНК и РНК, являются факультативными анаэробами. Рас-



тут на средах с добавлением дрожжевого экстракта, лошадиной или свиной сыворотки, хорошо развиваются и в некоторых тканевых культурах. Микоплазмы быстро погибают при нагревании, облучении ультрафиолетовыми лучами и воздействии дезинфицирующих средств.

*Эпидемиология.* Источником респираторного микоплазмоза является больной человек или носитель микоплазм. Заражение происходит воздушно-капельным путем, постоянно встречаясь на протяжении всего года с максимальным подъемом в осенне-зимние месяцы (в крупных городах каждые 3 – 7 лет возникают эпидемии микоплазменной инфекции). Ее эпидемиологическая особенность – отличие от других респираторных инфекций – распространяется медленно, даже в пределах одной семьи.

Восприимчивость к заболеванию наблюдается во всех возрастных группах, но чаще болеют дети школьного возраста, а также лица 15 – 30 лет.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* Входными воротами инфекции являются дыхательные пути. Основной патологический процесс развивается в слизистых оболочках носоглотки, гортани, трахеи, бронхах и в альвеолярной ткани. Заболевание, по-видимому, носит генерализованный характер. У больных иногда наблюдается поражение печени, су-

ставов. Микоплазмы могут обнаруживаться в лимфатических узлах и костном мозге.

При патологоанатомическом исследовании определяются признаки острого бронхита и бронхиолита, очаги пневмонии, участки ателектазов, эмфизема легких. Гистологически отмечается инфильтрация стенок бронхов и бронхиол макрофагами, лимфоцитами и плазматическими клетками с распространением инфильтрации на перибронхиальную ткань и стенки альвеол. Выражен некроз эпителиальных клеток; альвеолы заполнены экссудатом или отечной жидкостью. *Клиническая картина.* На сегодня отсутствует общепринятая классификация микоплазмоза. Классификация ВОЗ (1978) предполагает выделение микоплазменной пневмонии как отдельной формы. Согласно классификации С. В. Прозоровского (1977), выделяют следующие клинические формы микоплазмоза:

- острое респираторное заболевание (ринит, фарингит, трахеит и т. д.);
- микоплазменная пневмония;
- внереспираторные формы заболевания (менингит, менингоэнцефалит, миокардит, артрит, поражение кожи, гемолитическая пневмония);
- сочетанные формы заболевания (микоплазменно-бактериальные и микоплазменно-вирусные).

По степени тяжести различают легкое, средней сте-

пени тяжести и тяжелое течение респираторного микоплазмоза.

Инкубационный период продолжается 4 – 25 дней, чаще 7 – 14 дней. Различают две основные клинические формы респираторной микоплазменной инфекции: 1) острое респираторное заболевание, протекающее в виде фарингита, ринофарингита, ларингофарингита и бронхита; 2) острая пневмония.

*Острое респираторное заболевание.* Обычно сопровождается умеренно выраженной интоксикацией организма. Больные отмечают незначительную слабость, познабливание, иногда небольшую головную боль. Температура тела нормальная или субфебрильная. Больных беспокоят боли в горле, насморк, кашель. При осмотре обнаруживаются инъекции сосудов склер и конъюнктив, диффузная гиперемия мягкого неба, дужек, задней стенки глотки. Может быть зернистость слизистой оболочки мягкого неба и умеренное увеличение миндалин, небольшое увеличение подчелюстных и шейных лимфатических узлов. При аускультации определяются жесткое дыхание и непостоянные сухие хрипы. Длительность заболевания – 1 – 2 нед.

Осложнения (отит, синусит) встречаются довольно редко и обусловлены обычно сочетанием микоплазменной и бактериальной инфекций.

*Острая микоплазменная пневмония.* Заболевание начинается остро, возникают озноб, слабость, миалгии и артралгии, головная боль. Температура повышается до 38 – 39 °С. В первые дни болезни появляется сухой упорный, иногда приступообразный, в ряде случаев изнуряющий кашель. В дальнейшем он становится влажным с выделением небольшого количества слизисто-гноной мокроты. При осмотре отмечаются бледность кожных покровов, иногда полиморфная экзантема с преимущественной локализацией вокруг суставов. Сосуды склер и конъюнктив инъецированы. Артериальное давление снижено, тоны сердца приглушены, на верхушке иногда выслушивается негрубый систолический шум.

Перкуторные изменения в легких очень скудные. Аускультативно определяются жесткое дыхание, рассеянные сухие и на ограниченном участке мелкопузырчатые хрипы. Пневмония чаще односторонняя и выявляется в нижних долях. На рентгенограмме выявляются интерстициальные, очаговые, субдолевые изменения.

У части больных наряду с пневмонией развивается экссудативный плеврит. В этом случае рентгенологически обнаруживается очаговая инфильтрация, усиление бронхососудистого рисунка, утолщение междолевой плевры или плевральный выпот. Чаще пора-

жается правое легкое с вовлечением в процесс 1 – 10 сегментов. Рентгенологические изменения сохраняются более длительно, чем клинические симптомы заболевания.

Поражение пищеварительной системы проявляется ухудшением аппетита, метеоризмом, возможным возникновением рвоты, диареи. У части больных увеличивается печень, реже селезенка.

В гемограмме – умеренный лейкоцитоз, нейтрофилия; СОЭ увеличена. Длительность заболевания 3 – 4 нед.

*Прогноз благоприятный.* При тяжелых пневмониях и при наличии осложнений прогноз серьезный.

*Диагностика.* Микоплазма как возбудитель респираторных заболеваний диагностируется достаточно редко из-за отсутствия стандартизированных специфических диагностических тестов. Для постановки окончательного диагноза лучшим методом является выделение возбудителя из мокроты, крови, плевральной жидкости, однако растут микоплазмы очень медленно, ответ можно получить только через несколько недель, поэтому диагностическая польза от культурального исследования незначительна.

Для выявления антител используют следующие методы: РСК, РНГА и ИФА. Кровь для исследований берут до 6-го дня болезни и спустя 10 – 14 дней. Однако

определение уровня повышения титров IgM и IgG к *M. pneumoniae* также не является достаточно эффективным, так как иммунный ответ, связанный с образованием данных иммуноглобулинов, часто задерживается и необходимое для верификации диагноза нарастание титра антител (в 4 раза) можно определить, если кровь исследуется с интервалом в 2 – 4 нед.

*Дифференциальный диагноз* проводят с орнитозом, Ку-лихорадкой, туберкулезом. Острое респираторное заболевание, вызванное микоплазмами, не имеет специфических симптомов. При остром развитии его дифференцируют с гриппом; при постепенном, в случаях сочетанного поражения верхних и нижних дыхательных путей – с респираторно-синцитиальной инфекцией. При подозрении на микоплазменную пневмонию необходимо учитывать скудость физикальных проявлений при этой болезни, наличие изнурительного кашля, отсутствие эффекта от пенициллинотерапии.

*Осложнения:* асептический менингит, менингоэнцефалит, перикардит, миокардит. Все они встречаются достаточно редко.

*Лечение.* Большая часть больных микоплазменной пневмонией не требует госпитализации и лечится амбулаторно, с благоприятным прогнозом. Больных госпитализируют по клиническим показаниям. При ре-

спираторной микоплазменной инфекции наряду с патогенетической, иммунорегулирующей и симптоматической терапией используют антибиотики. Наиболее эффективными этиотропными средствами являются тетрациклины (0,25 г 4 раза в сутки), эритромицин (0,5 г 3 раза в сутки), канамицин, применяемые в течение 6 – 8 дней. Существует мнение, что иногда курс лечения нужно продолжить до 2 – 3 нед., поскольку клиническое улучшение не всегда сопровождается освобождением организма от возбудителя. Однако при поражении только верхних дыхательных путей можно ограничиться симптоматическими средствами. При многоморфной эритеме, миелите, энцефалите необходимо назначение кортикостероидов, при артритях к лечению добавляют нестероидные противовоспалительные препараты.

*Прогноз* обычно благоприятный, но может быть серьезным при развитии тяжелых осложнений.

*Профилактика.* Больных пневмомикоплазмозом при острой респираторной форме заболевания изолируют на 5 – 7 дней на дому, при пневмонии – на 2 – 3 нед. Специфическая профилактика не разработана.

## **7.8. Риккетсиозы**

*Риккетсиозы* — группа в прошлом широко распро-

страненных острых трансмиссивных инфекционных заболеваний, вызываемых внутриклеточными паразитами – риккетсиями и характеризующихся лихорадкой, интоксикационным синдромом, генерализованным васкулитом и сыпью.

Американский ученый Х. Т. Риккетс (H. T. Ricketts) в 1909 г. открыл возбудителя лихорадки Скалистых гор. Позже Риккетс погиб, изучая сыпной тиф в Мехико. От сыпного тифа погиб и чешский микробиолог S. Prowazek, в 1913 г. обнаруживший возбудителя сыпного тифа в нейтрофилах крови больных. Бразильский ученый, ученик С. Провачека бразилец Г. Роха Лима (Henrique da Rocha Lima) в 1916 г. выявил возбудителя сыпного тифа в виде мелких включений в эпителиальных клетках вшей и назвал его риккетсией Провачека (*Rickettsia prowazekii*).

Хотя впервые выделили сыпной тиф в самостоятельную нозологическую форму русские врачи Я. Д. Щировский (1811) и Я. И. Говоров (1812), а за рубежом И. Франк (1885), это не стало достоянием мировой медицинской общественности. Из открытых позже более чем 40 видов риккетсий большинство непатогенны для человека.

Триб *Rickettsiae* подразделяется на три рода: *Rickettsia*, *Rochalimea*, *Coxiella*. Почти все возбудители риккетсиозов входят в род *Rickettsia*.



Согласно МКБ-10, выделяют следующие риккетсиозы:

1. Сыпной тиф:

– эпидемический вшивый тиф, вызываемый *Rickettsia prowazekii* и *R. Canada*;

– рецидивирующий тиф (болезнь Брилля);

– эндемический сыпной тиф;

– лихорадка цуцугамуши. 2. Пятнистая лихорадка:

– пятнистая лихорадка (клещевые риккетсиозы);

– пятнистая лихорадка (Скалистых гор), вызываемая *Rickettsia rickettsii*;

– пятнистая лихорадка (марсельская лихорадка), вызываемая *Rickettsia conorii*;

– пятнистая лихорадка (клещевой сыпной тиф Северной Азии), вызываемая *Rickettsia siberica*;

– пятнистая лихорадка (австралийский клещевой риккетсиоз), вызываемая *Rickettsia australis*;

– другие пятнистые лихорадки. 3. Лихорадка Ку.

4. Другие риккетсиозы:

– окопная лихорадка;

– осповидный (везикулярный) риккетсиоз, вызываемый *Rickettsia akari*.

К роду *Rochalimea* относятся возбудители волынской, или окопной, лихорадки (*R. quintana*) и клещевого пароксизмального риккетсиоза (*R. rutchkovskyi*). В последние годы выделен новый вид рохалимий —

*Rochalimaea henselae*, которая вызывает своеобразное заболевание у ВИЧ-инфицированных людей. К роду *Coxiella* относится только возбудитель лихорадки Ку (*Coxiella burnetii*).

Риккетсии занимают промежуточное положение между вирусами и бактериями. По форме они могут быть кокковидными (до 0,1 мкм в диаметре), короткими палочковидными (1—1,5 мкм), длинными палочковидными (3—4 мкм) и нитевидными (10 мкм и более). Риккетсии неподвижны, грамотрицательны, спор не образуют. Они имеют поверхностную структуру в виде белковой оболочки, протоплазму и ядерную субстанцию в виде хроматиновых зернышек. Размножаются риккетсии внутриклеточно, преимущественно в эндотелии, на искусственных питательных средах не растут. Культивируют риккетсии на куриных эмбрионах или в тканевых культурах.

### **7.7.1. Эпидемический сыпной тиф и болезнь Брилля**

Болезнь Брилля (син. болезнь Брилля – Цинссера) – повторный, рецидивный, спорадический сыпной тиф.

Эпидемический сыпной тиф (*Typhus exanthematicus*) (син.: тиф сыпной вшивый, тиф ев-

ропейский сыпной; военный тиф, голодный тиф, тюремная лихорадка, лагерная лихорадка) – острое антропонозное заболевание, риккетсиоз, характеризующийся циклическим течением, стойкой лихорадкой, интоксикационным синдромом, розеолезно-петехиальной экзантемой, гепатолиенальным синдромом. Способность риккетсий сохраняться в организме переболевшего в течение многих лет определяет поздние рецидивы – болезнь Брилла.

*Исторические сведения.* Сыпной тиф относится к древнейшим инфекциям человека, он был известен античным врачам. В России его первым описал С. П. Боткин (1867). О. О. Мочутковский (1845 – 1903) в опыте самозаражения кровью сыпнотифозного больного в 1876 г. доказал инфекционную природу болезни, а Д. В. Попов в том же году описал характерные гранулемы в головном мозге погибшего от сыпного тифа (узелки Попова).

В мировую литературу сыпной тиф вошел как самостоятельная нозологическая форма после работ Х. Т. Риккетса (1871 – 1910), обнаружившего в 1909 г. микробов в крови больного мексиканским сыпным тифом, и С. Провачека (1875 – 1915), в 1913 г. обнаружившего их в крови больного сыпным тифом в Сербии. Оба первооткрывателя погибли от сыпного тифа.

Американский исследователь Н. Е. Брилл в 1910 г.

впервые описал заболевание, напоминающее эпидемический сыпной тиф, но не связанное с контактами с заболевшими, завшивленностью и другими эпидемиологическими факторами, характерными для сыпного тифа. В 1934 г. Цинссер выдвинул гипотезу о том, что данное заболевание является рецидивом ранее перенесенного сыпного тифа. В 1955 – 1965 гг. было доказано наличие риккетсии Провачека в лимфатических узлах от двух умерших, перенесших за 20 лет до смерти эпидемический сыпной тиф. В 1934 г. американский бактериолог Х. Цинссер (H. Zinsser) предложил название «болезнь Брилля». В 1952 г. W. Loeffler и H. Mooser предложили название болезнь Брилля – Цинссера.

**Этиология.** Возбудители сыпного тифа — *Rickettsia prowazekii* (распространена во всех странах мира) и *R. canada* (встречающаяся в Северной Америке). Риккетсия Провачека крупнее других риккетсий и представляет собой мелкий ((0,2 – 0,3) % (0,2 – 1,0) мкм) неподвижный, не образующий спор и капсул плеоморфный микроорганизм; грамтрицательный, окрашивается по Романовскому – Гимзе. Риккетсии Провачека быстро гибнут во влажной среде, но длительно сохраняются в фекалиях вшей. Они хорошо переносят низкие температуры, гибнут при кипячении за 30 с. Погибают под действием обычно при-

меняемых дезинфицирующих средств (лизол, фенол, формалин).

Риккетсия Провачека обладает гемолизинами и эндотоксинами, имеет соматический термостабильный антиген, сходный с таковым у *R. mooseri*, и термолабильный видоспецифический антиген, отличающийся от антигенов *R. mooseri* и других риккетсий.

В организме человека риккетсии паразитируют в цитоплазме эндотелиальных и мезотелиальных клеток. Они высокочувствительны к антибиотикам (тетрациклины, левомицетин, эритромицин, рифампицин).

**Эпидемиология.** Эпидемический сыпной тиф – трансмиссивный антропоноз. Источником инфекции и резервуаром возбудителей является человек, больной эпидемическим сыпным тифом или болезнью Брилля – Цинссера, в период риккетсиемии – в течение последних 1 – 2 дней инкубационного периода, двух недель лихорадочного периода и 1 – 2 дней (до 7 – 8 дней) апиреksии, т. е. на протяжении около 3 нед.

Механизм заражения – трансмиссивный, переносчики риккетсий – вши, в основном платяные, реже головные, которые выделяют риккетсии с фекалиями спустя 4 – 5 дней после инфицирующего кровососания и на протяжении всей своей жизни (14 – 17 дней).

Из трех видов вшей, паразитирующих на человеке, наибольшую роль в распространении сыпного ти-

фа играет платяная вошь, головная и лобковая вошь имеют меньшее значение, так как эти виды вшей реже перемещаются с одного человека на другого, хотя восприимчивы к сыпному тифу.

Заражение человека риккетсиями происходит при втирании инфицированных экскрементов насекомого в поврежденную расчесами кожу или при раздавливании на коже инфицированных вшей. Возможно заражение (в редких случаях) при попадании инфицированного материала в конъюнктиву глаза или в дыхательные пути (в лабораторных условиях).

Восприимчивость человека к инфекции очень высокая. Характерно сезонное повышение заболеваемости в зимне-весенний период из-за возрастающей в это время скученности людей, снижения сопротивляемости организма вследствие недостатка витаминов и из-за оптимальных температурных условий для развития вшей.

Болезнь Брилля – Цинссера наблюдается преимущественно у лиц старших возрастных групп, перенесших в прошлом манифестную или субклиническую форму эпидемического сыпного тифа, и не имеет сезонных колебаний заболеваемости. При наличии педикулеза такой больной становится потенциальным источником вспышки эпидемического сыпного тифа.

Эпидемический сыпной тиф всегда сопутствовал

войнам и другим социальным потрясениям. Во время войн заболеваемость исчисляется миллионами случаев. Во время Первой мировой войны (в 1915 г.) в Сербии погибло от сыпного тифа свыше 150 тыс. человек, в частности из 400 врачей умерло от сыпного тифа 126. Как предполагают некоторые авторы, за период 1918 – 1922 гг. в СССР переболело сыпным тифом около 10 млн человек (И. А. Добрейцер, 1932). С 1918 по 1920 г. зарегистрирована следующая летальность военно-санитарного персонала: сиделки – 4,0 %, санитары – 5,6 %, сестры – 7,3 %, фельдшеры – 9,1 %, врачи – 21,1 %. Близкие цифры были получены на материале клиники инфекционных болезней Военно-медицинской академии за 1918 – 1921 гг., куда преимущественно госпитализировался медперсонал: среди санитарок летальность достигла 6,7 %, медицинских сестер – 7,3 %, врачей – 30 %.

Социально-экономические изменения в России 90-х гг. XX в. обострили проблему эпидемического сыпного тифа в стране, в силу чего Минздрав РФ издал Приказ № 341 от 16.11.1998 г. «Об усилении мероприятий по профилактике сыпного тифа и борьбе с педикулезом».

В настоящее время сыпной тиф постоянно регистрируется в ряде стран Африки и Латинской Америки. В последние годы в России риккетсиозы относят

к редким заболеваниям (показатель на 100 тыс. населения в 2010 г. – 1,34, в 2011 г. – 1,24), сыпной тиф не регистрируется, в 2010 г. выявлен 1 больной болезнью Брилля – Цинссера, в 2011 г. не выявлено ни одного больного.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* Заражение человека происходит в основном через мелкие повреждения кожи при расчесах. Из места внедрения через 5 – 15 мин риккетсии проникают в кровь, локализуются в эндотелиальных клетках, где и размножаются. В среднем через 2 нед. в клетках эндотелия кровеносных сосудов риккетсий накапливается достаточно, чтобы разрушить клетку, риккетсии попадают в кровь, обуславливая риккетсиемию, токсемию, которые определяют клинические проявления болезни. Под влиянием микроорганизмов и их токсинов развиваются функциональные нарушения сосудистой системы: вазодилатация, паралитическая гиперемия, деструктивно-пролиферативные изменения капилляров с образованием специфических гранулем в виде муфт, образование тромбов. В ответ на инфекцию развивается иммунный ответ, обеспечивающий элиминацию или уничтожение риккетсий и выздоровление. Возможны ситуации, когда полного освобождения организма от риккетсий не происходит, они в латентном состоянии сохраняются годами, что опреде-



ляет возможность рецидивов спустя годы и даже десятилетия.

Наиболее специфичной формой поражения сосудов является панваскулит, причем в процесс может вовлекаться сосудистая стенка на всю толщину с сегментарным или круговым некрозом, а это в свою очередь может привести к тромбообразованию с закупоркой сосуда. Эти своеобразные сыпнотифозные гранулемы впервые описал Л. В. Попов (1845 – 1906), и они получили название узелков Попова.

Подобные сосудистые повреждения распространены во всех органах и тканях, но наиболее выражены в головном мозге. Это дало возможность И. В. Давыдовскому (1887 – 1968) сделать вывод, что любая форма сыпного тифа – это острый менингоэнцефалит с преимущественным поражением серого вещества, особенно промежуточного, среднего и продолговатого мозга в области олив, ядер черепных нервов и ядер гипоталамуса.

Поражение сосудов определяют не только изменения со стороны центральной нервной системы, но и изменения кожи в виде гиперемии, инъекции склер, папулезно-розеолезно-петехиальной сыпи, а также развитие выраженных микроциркуляторных расстройств и дистрофических изменений в различных тканях, тромбоэмболических осложнений,

склонности к пролежням. По этой же причине нередким осложнением является миокардит.

После перенесенного сыпного тифа остается прочный и длительный иммунитет, хотя у части переболевших иммунитет нестерильный, риккетсии могут долго сохраняться в организме и обуславливать у человека уже в более пожилом возрасте под влиянием каких-то провоцирующих факторов отдаленные рецидивы в виде болезни Брилля – Цинссера.

*Клиническая картина.* Инкубационный период колеблется в пределах 6 – 25 дней, составляя в среднем 12 – 14 дней. В клинике классического течения сыпного тифа выделяют периоды: начальный, от появления лихорадки до развития сыпи, продолжается 4 – 5 дней; разгара, длится 4 – 10 дней – от момента появления сыпи до нормализации температуры тела и реконвалесценции, продолжающийся 2 – 3 нед. Классическое течение сыпного тифа при современных возможностях этиотропной терапии существенно меняет свои проявления. Так, при назначении антибиотиков тетрациклиновой группы обычно уже через 1 – 2 дня температура тела нормализуется и исчезают другие клинические проявления болезни.

В зависимости от выраженности клинической картины с учетом осложнений выделяют легкие, средней тяжести и тяжелые формы болезни.

*Начальный период.* У некоторых больных за 1 – 2 дня до начала заболевания могут возникнуть продромальные проявления в виде разбитости, утомляемости, тяжести в голове, к вечеру возможно небольшое повышение температуры тела до субфебрильных цифр.

В большинстве же случаев заболевание начинается остро с повышения температуры тела, выраженной слабости, сильной головной боли, снижения аппетита. Как правило, больной точно называет не только день, но и час начала болезни. Выраженность клинических проявлений сыпного тифа прогрессивно нарастает, головная боль усиливается и становится нестерпимой. Больной возбужден, эйфоричен, может быть говорлив и на этом фоне можно ошибочно недооценить тяжесть болезни. При тяжелых формах может быть нарушение сознания.

Температура тела в течение 1 – 3 дней повышается до 39 – 40 °С. Уже в этот период характерен внешний вид больного – лицо одутловатое, гиперемированное, глаза блестящие, склеры инъецированные («кроличьи глаза»), губы сухие, яркие, кожа горячая, сухая. На 3 – 4-й день болезни, особенно при тяжелом течении, на переходной складке конъюнктивы, чаще нижнего века, на слизистой оболочке хряща верхнего века, конъюнктивах склер можно выявить энантему в

виде багрово-фиолетовых пятнышек – симптом Киари – Авцына. Эти элементы сыпи в количестве 1 – 3 имеют диаметр до 1,5 мм с расплывчатыми нечеткими границами. Их иногда бывает трудно рассмотреть из-за выраженной инъекации склер.

При обследовании выявляются тахикардия, артериальная гипотензия, иногда – приглушение тонов сердца.

Рано, с 3-го дня болезни, выявляется гепато- и спленомегалия.

Если больной не находился на антибиотикотерапии, то в конце 3 – 4-го дня болезни температура тела обычно понижается на 1 – 2 °С – так называемые врезы на температурной кривой, так как на следующий день температура вновь повышается, сопровождаясь усилением признаков интоксикации, поражения ЦНС и появлением характерной экзантемы. Это свидетельствует о развитии разгара болезни.

*Период разгара* – это полное развертывание клинических проявлений сыпного тифа, он продолжается в среднем 1 – 1,5 нед. Лихорадка приобретает характер постоянной, держится в пределах 39 – 40 °С, ее выраженность является одним из критериев оценки тяжести и прогноза заболевания. Больные жалуются на нестерпимую головную боль, головокружение, развиваются выраженная гиперакузия, фотофобия, так-

тильная гиперестезия. Появляются бульбарные расстройства – девиация языка, дизартрия, симптом Говорова – Годелье, проявляющийся невозможностью высунуть язык далее передних нижних зубов и его толчкообразными движениями.

В этот период больные беспокойны, иногда раздражительны, при тяжелом течении болезни с 7 – 8-го дня заболевания развивается *status typhosus* (больные дезориентированы во времени и пространстве, вскакивают с постели, стремятся спастись бегством, речь их торопливая, смазанная, бессвязная). Развивается делирий: больных беспокоят яркие зрительные, реже слуховые галлюцинации устрашающего характера, иногда ведущие к агрессии и суицидным попыткам.

Но наиболее характерный и высокоспецифичный симптом разгара сыпного тифа – экзантема, появляющаяся на 4 – 5-й день болезни.

Сыпь розеолезная или розеолезно-петехиальная, обильная, характеризуется полиморфизмом элементов и одновременностью их появления. Розеола мелкие, не выступают над поверхностью кожи, с фестончатыми краями, исчезают при надавливании, разнообразны по величине, позже в центре розеол появляются вторичные петехии. Появляются и первичные петехии. При тяжелых формах болезни сыпь рано

принимает геморрагический характер, возникают подсыпания. Из-за характерной сыпи клиницисты сравнивают кожу больного сыпным тифом со звездным небом.

Сначала сыпь появляется на коже груди, боковых поверхностей туловища, спины, затем распространяется на сгибательные поверхности конечностей. Крайне редко сыпь отмечается на лице, ладонях и подошвенных поверхностях. Розеола бесследно исчезают с 8 – 9-го дня болезни, петехии исчезают медленно, они сначала становятся синевато-фиолетовыми, затем желтовато-зеленоватыми, после чего исчезают, не оставляя следа.

Даже при отсутствии этиотропной терапии наряду с типичным течением в период эпидемий наблюдались стертые формы сыпного тифа, они чаще оставались нераспознанными.

Изменения периферической крови у больных в разгар болезни проявляются умеренным нейтрофильным лейкоцитозом и увеличением количества моноцитов, появляются плазматические клетки Тюрка, повышается СОЭ.

Для периода реконвалесценции свойственно обратное развитие клинических проявлений: исчезают симптомы интоксикации и признаки поражения нервной системы, угасает сыпь, нормализуются размеры

печени и селезенки. Но у части больных еще определенное время сохраняются слабость, шум в ушах, артериальная гипотензия, астенический синдром.

Описаны молниеносные формы сыпного тифа, приводящие к гибели больных на 2 – 5-й день заболевания.

Наряду с тяжелыми наблюдаются стертые, амбулаторные варианты, протекающие с кратковременной лихорадкой, часто без сыпи или с атипичными высыпаниями; такие формы обычно выявляются при серозэпидемиологическом обследовании. Часто у детей сыпной тиф протекает в более легкой форме.

К осложнениям сыпного тифа относится развитие острой сердечной или сосудистой недостаточности, которая является одной из причин летальных исходов. В результате трофических нарушений у ряда больных, особенно пожилого возраста, образуются пролежни. За счет тромбообразования развиваются гангрена дистальных отделов конечностей, тромбозы, тромбоземболии и тромбозфлебиты.

Присоединение бактериальной инфекции ведет к развитию пневмонии, гнойного отита, паротита, стоматита, флегмоны подкожной клетчатки.

*Клинические проявления болезни Брилла – Цинссера.* Для ее клинической картины характерны те же симптомы, что и для эпидемического сыпного тифа,

но они отличаются меньшей интенсивностью, преобладанием среди заболевших людей старшего возраста. В начальный период интоксикация менее выражена, температура тела повышается до 38 – 39 °С. Редко выявляется энантема.

Период разгара чаще не превышает 5 – 7 дней, лихорадка носит ремиттирующий характер, держится в пределах 38 – 39 °С. Умеренно выражены признаки поражения ЦНС, сознание обычно не нарушено, иногда больные жалуются на кошмарные сновидения. Сыпь наблюдается в 60 – 96 % случаев, преобладают розеолезно-петехиальные элементы сыпи, количество которых обычно невелико.

При болезни Брилля – Цинссера чаще заболевание протекает в легкой форме, общая продолжительность лихорадочного периода составляет в среднем 9 – 11 дней. Период реконвалесценции обычно протекает гладко.

*Прогноз* чаще всего благоприятный, в случаях осложненного течения сыпного тифа может быть серьезным, в прошлом летальность достигала 5 – 15 % и более. При проведении этиотропной терапии летальные исходы наблюдались менее чем в 1 % случаев, а после введения в практику антикоагулянтов летальных исходов не наблюдается.

*Диагностика.* Клиническая диагностика эпидеми-



ческого сыпного тифа основывается на комплексе клинических и эпидемиологических данных.

Лабораторно диагноз подтверждается в основном выявлением антител, для чего используется РСК (титр 1: 160 и более, обнаруживаются с 6 – 7-го дня болезни, достигая титра 1: 640 – 1: 1280 на 12 – 20-й день), РНГА. РНГА имеет наибольшую ценность для серодиагностики, так как позволяет выявить не только суммарный титр антител, но и принадлежность их к классам иммуноглобулинов (с 5 – 7-го дня болезни выявляются антитела, принадлежащие к классу IgM в диагностическом титре 1: 1000 и более, с 15 – 20-го дня болезни достигает 1: 12 800 и более; а с 3 – 4-й недели болезни в сыворотке крови преобладают антитела класса IgG).

Ввиду технических сложностей выявление риккетсий практического значения не имеет.

При болезни Брилла – Цинссера с первых дней болезни РСК и РНГА выявляют антитела в более высоких титрах (РСК – 1:10240 и более, РНГА – 1: 64 000 и более), которые принадлежат к классу IgG.

В последнее время в лабораторную диагностику сыпного тифа и болезни Брилла включена ПЦР.

*Дифференциальная диагностика.* Сыпной тиф и болезнь Брилла – Цинссера в начальный период следует дифференцировать от гриппа, пневмоний,

менингококковой инфекции, геморрагических лихорадок; в период разгара – от брюшного тифа и паратифов, эпидемического возвратного тифа, ряда других риккетсиозов, инфекционного мононуклеоза, орнитоза, кори, сифилиса, сепсиса, лекарственной болезни, трихинеллеза.

*Лечение.* Больные госпитализируются в стационар, где проводится этиотропное, патогенетическое и симптоматическое лечение. До 5 – 6-го дня апирексии показан постельный режим, с 6 – 7-го дня нормальной температуры больным можно ходить, выписка производится не ранее 12-го дня апирексии при отсутствии осложнений болезни.

Этиотропная терапия включает антибиотики тетрациклинового ряда или левомицетин. Тетрациклин назначают перорально в суточной дозе для взрослого 1,2 – 1,6 г в четыре приема с интервалом 6 ч на протяжении всего периода лихорадки и двух дней апирексии. Курс лечения обычно продолжается 4 – 5 дней. Левомицетин назначают взрослым в суточной дозе 2,0 г. У больных тяжелой формой болезни антибиотики вводят парентерально.

Патогенетическая и симптоматическая терапия назначается по показаниям и включает дезинтоксикационные препараты, сердечные гликозиды, жаропонижающие средства, анальгетики, диуретики, сосуди-

стые аналептики, барбитураты, аминазин, седуксен, галоперидол или оксибутират натрия. В целях профилактики тромбозов и тромбоэмболических осложнений показано назначение антикоагулянтов. Интенсивная терапия, включающая глюкокортикостероиды, показана при тяжелом течении болезни.

При сыпном тифе важное значение имеют туалет полости рта и кожи для предупреждения стоматита, паротита, пролежней.

*Профилактика.* При сыпном тифе в целях предупреждения заболеваний среди контактных лиц важное значение имеет раннее выявление больных в первые 4 дня заболевания – так называемый закон четвертого дня, так как начиная с четвертого дня после инфицирующего кровососания вошь становится заразной и агрессивной: из-за высокой температуры тела больного стремится покинуть его и перебазировавшись на здорового человека, заражая его риккетсиями.

В очаге проводится санитарная обработка белья, одежды, постельных принадлежностей больных и контактировавших лиц путем камерной дезинфекции. Дезинфекцию и дезинсекцию в очаге осуществляют 3 – 5 % раствором лизола.

Во время повышенной заболеваемости для специфической профилактики раньше использовалась

инактивированная формалином вакцина, содержащая убитые риккетсии Провачека. В настоящее время при наличии активных инсектицидов, эффективных методов этиотропной терапии и низкой заболеваемости вакцина практически не применяется.

### **7.8.2. Эндемический (крысиный) сыпной тиф**

Эндемический сыпной тиф (*Rickettsiosis endemica murina*) (син.: блошиный сыпной тиф, средиземноморский крысиный риккетсиоз, маньчжурский эндемический тиф, индийский тиф, корабельный тиф) – острое заболевание, обусловленное риккетсиями Музера, характеризуется высокой лихорадкой и распространенной розеолезно-папулезной сыпью.

*Исторические сведения.* Как нозологическая форма эндемический сыпной тиф был описан С. С. Боткиным и С. С. Зимницким (1906 и 1910), Ф. Хоном (1922) и К. Макси (1926), а Г. Музер (H. Mooser) в 1928 г. обнаружил возбудителя в мезотелии воспаленных оболочек яичек у самцов морских свинок при их внутрибрюшинном заражении кровью больных людей. В 1931 г. Г. Музер [и др.] обнаружили риккетсии в мозге крыс, отловленных в очагах заболеваемости. Возбудитель получил название *Rickettsiamooseri*.

*Этиология.* Возбудитель — *R. typhi (mooseri)* – по своим морфобиологическим, биологическим и анти-

генным свойствам очень близок к риккетсиям Провачека. Они отличаются видоспецифическим термолабильным антигеном, который определяет их серологическую дифференциацию.

**Эпидемиология.** Эндемический сыпной тиф – зооноз, его резервуаром являются мелкие дикие грызуны (серые крысы, черные крысы и мыши) и их эктопаразиты – блохи и гамазовые клещи. Переносят риккетсий крысиные блохи — *Xenopsylla cheopis*, выделяющие риккетсии с испражнениями, могут служить переносчиками и человеческие блохи (*Pulex irritans*), и крысиный клещ (*Bdelonyssus bacoti*), способный к трансвариальной передаче *R. mooseri*. Человек заражается алиментарным путем через продукты, загрязненные мочой больных грызунов, а также при втирании в поврежденную кожу и слизистые оболочки инфицированных риккетсиями фекалий переносчиков или аэрогенно – при вдыхании воздуха со взвешенным инфицированным материалом. От человека к человеку *R. mooseri* не передаются.

Эндемический сыпной тиф чаще встречается в портовых городах и регионах, где имеется большое количество грызунов – резервуар возбудителя.

Заболевание наиболее распространено в прибрежных городах Северной и Южной Америки, Индии, Австралии, в виде спорадических случаев регистриро-

валось в бассейнах Черного, Балтийского и Каспийского морей. В России эндемический сыпной тиф не регистрируется.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* Сходные по антигенной структуре и биологическим свойствам возбудители эпидемического и эндемического сыпного тифа определяют общие черты патогенеза этих двух родственных заболеваний, но вызванный риккетсиями Музера патологический процесс идет менее выражено. Так как эндемический сыпной тиф имеет благоприятный исход, патологоанатомическая картина изучена недостаточно.

После перенесенного эндемического сыпного тифа развивается стойкий гомологичный иммунитет, выявляются антитела не только к риккетсиям Музера, но и к риккетсиям Провачека, однако их титр на порядок ниже.

*Клиническая картина.* Инкубационный период колеблется от 5 до 15 дней. Начало заболевания, как правило, острое. Клиническая картина болезни во многом схожа с таковой при эпидемическом сыпном тифе, но по тяжести ближе не к классическому его варианту, а к болезни Брилля. Лихорадка у больных, не находящихся на антибиотикотерапии, имеет продолжительность 8 – 12 сут, хотя возможны варианты укороченной лихорадки до 3 дней или удлинен-

ной до 3 нед. Температурная реакция постоянного или ремиттирующего типа. Лихорадка сопровождается головной болью, снижением аппетита, астенией, миалгиями. На 4 – 7-й день болезни у  $\frac{3}{4}$  больных появляется обильная розеолезная или розеолезно-папулезная сыпь, локализуемая на груди, животе, конечностях, в том числе на ладонной и подошвенной поверхностях и на лице. Сыпь исчезает через 7 – 10 дней, не оставляя следа.

В клинической картине редко встречаются такие проявления поражения нервной системы, как *status typhosus*, бред, менингеальные явления. Как правило, печень и селезенка не увеличены.

При анализе крови сначала определяется лейкопения, затем – лейкоцитоз с лимфоцитозом. Осложнений и рецидивов заболевания не наблюдается, прогноз благоприятный.

**Диагностика.** Заболевание диагностируется на основании оценки клинической картины, эпидемиологических и лабораторных данных. Обязательна верификация диагноза серологическими методами (РСК и РНГА) с антигенами из *R. typhi* и *R. prowazekii*. Только отчетливое преобладание титра антител в реакции с антигеном из *R. typhi* (*mooseri*) по сравнению с антигеном из *R. prowazekii* позволяет разграничить эти заболевания.

*Дифференцировать* в первую очередь необходимо с легкими и средней тяжести формами эпидемического сыпного тифа.

*Лечение* во многом аналогично терапии больных эпидемическим сыпным тифом. Применяют тетрациклин по 0,2 г 4 раза в сутки или левомицетин в течение 4 – 5 дней.

*Профилактика.* Так как больной эндемическим сыпным тифом не опасен для окружающих, он, как правило, обязательной госпитализации не подлежит. Профилактика направлена на уничтожение источников инфекции путем дератизации и дезинсекции, на охрану пищевых продуктов от загрязнения выделениями грызунов. Специфической профилактики нет.

### **7.8.3. Риккетсиоз клещевой североазиатский**

*Риккетсиоз клещевой североазиатский* (*Ixodorickettsiosis asiatica*) (син.: клещевой риккетсиоз, клещевой риккетсиоз Сибири, клещевая сыпнотифозная лихорадка, клещевой тиф Востока, восточный сыпной тиф, сибирский клещевой сыпной тиф, дальневосточная сыпная клещевая лихорадка, североазиатский клещевой риккетсиоз и др.) – остролихорадочное природно-очаговое заболевание, характеризующееся доброкачественным течением с макулопапулезной сыпью, наличием первичного аффекта и реги-



онарного лимфаденита.

*Исторические сведения.* Впервые заболевание описано Е. И. Миллем (1936) под названием «клещевая лихорадка Приморья», а Н. И. Антонов и А. Г. Найштат (1936 – 1937) его описали на Дальнем Востоке как «дальневосточная сыпная клещевая лихорадка».

В 1938 – 1940 гг. во время научных экспедиций под руководством М. К. Кронтовской и позднее Е. Н. Павловского и О. С. Коршуновой (1938) был выделен возбудитель из крови больного, из воспалительного очага на коже в месте укуса клеща, установлены эпидемиологические закономерности и клинические особенности инфекции.

*Этиология.* Возбудитель — *Rickettsia sibirica* – имеет сходство с другими риккетсиями, обладает выраженной оболочкой, размножается в цитоплазме и ядре пораженных клеток. Вирулентность отдельных штаммов различается.

*Эпидемиология.* Североазиатский клещевой риккетсиоз относится к природно-очаговым трансмиссивным инфекциям. Естественными резервуарами являются суслики, хомяки, лесные мыши, полевки и другие мелкие грызуны (около 30 видов), переносчики – иксодовые клещи *Dermacentor*, *Haemaphysalis*, *Ixodes*. Человек заражается при нападении инфицированных клещей, в слюне которых содержатся риккетсии.

Как и все инфекционные заболевания, передающиеся членистоногими, клещевой риккетсиоз имеет сезонность распространения – максимальная заболеваемость наблюдается весной и в начале лета, это обусловлено периодом наибольшей активности клещей. Возможен осенний подъем заболеваемости, его определяет вторая генерация членистоногих. Спорадические заболевания встречаются преимущественно у работников сельского хозяйства.

Североазиатский клещевой риккетсиоз распространен от Урала до берегов Тихого океана, включая Дальний Восток, Забайкалье, Алтайский край. Ежегодно в России регистрируется около 1500 больных, в 2011 г. зарегистрировано 1538 больных.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* Отличительная особенность этого риккетсиоза – возникновение в месте входных ворот инфекции первичного аффекта в виде воспалительной реакции кожных покровов с регионарным лимфаденитом. Отсюда риккетсии проникают в кровь, размножаются в эндотелии капилляров и после этого повторно выходят в кровь, обуславливая массивную риккетсиемию и эндотоксинемию, определяющие развитие клинической манифестации болезни. Локализация риккетсий во внутренних органах вызывает воспалительные изменения в микрососудах, при этом пролиферативные процес-

сы преобладают над деструктивными. Отсутствием некроза сосудистой стенки объясняется более легкое, без осложнений течение заболевания по сравнению с эпидемическим сыпным тифом. После перенесенного заболевания формируется стойкий иммунитет.

*Клиническая картина.* В зависимости от выраженности интоксикационного синдрома различают стертые, легкие, средней тяжести и тяжелые формы болезни.

Инкубационный период длится 3 – 7 дней. Заболевание начинается остро, без продромального периода, появляется озноб, температура тела за короткий срок повышается до 39 – 40 °С, появляются недомогание, головная и мышечная боль, снижается аппетит. Без антибиотикотерапии лихорадка ремиттирующего, реже постоянного типа заканчивается литически через 7 – 12 дней.

В конце инкубации в месте присасывания клеща (чаще – волосистая часть головы, шея, плечевой пояс) формируется первичный эффект, который представляет собой плотный инфильтрат размером 1 – 3 см в диаметре, слегка болезненный при пальпации; в центре его располагается некротическая корочка темно-коричневого цвета, по периферии – красный ободок гиперемии. Характерен регионарный лимфаденит, лимфатические узлы умеренно болезнен-

ны, сохраняются увеличенными в течение 2 – 3 нед. и более.

При осмотре больного выявляется гиперемия и одутловатость лица, гиперемия слизистой оболочки мягкого неба, конъюнктивит и склерит. В связи с поражением нервной системы постоянны такие симптомы, как упорная, иногда мучительная головная боль, боли в мышцах, пояснице, но в отличие от эпидемического сыпного тифа *status typhosus* не развивается.

Как проявление интоксикации развиваются брадикардия и артериальная гипотензия.

Характерное проявление болезни – сыпь, которая появляется на 3 – 5-й день заболевания. Обычно сыпь возникает вначале на туловище, а затем распространяется на конечности, где локализуется преимущественно на разгибательной поверхности и в окружности суставов. Элементы сыпи могут быть и на лице, ладонях, подошвах. Сыпь характеризуется полиморфизмом, она преимущественно розеолезно-папулезная, при тяжелом течении геморрагическая. К 12 – 14 дню от начала болезни сыпь постепенно угасает, сохраняясь дольше всего в области нижних конечностей и ягодиц. У реконвалесцентов на месте отдельных элементов сыпи может длительно сохраняться буроватая пигментация.

Специфические изменения органов дыхания, желу-

дочно-кишечного тракта, паренхиматозных органов, мочевыделительной системы не характерны. В анализе крови наблюдаются умеренный нейтрофильный лейкоцитоз, лимфопения, увеличение СОЭ.

*Прогноз* доброкачественный, рецидивы не наблюдаются.

*Диагностика.* При распознавании североазиатского клещевого риккетсиоза помогает эпидемиологический анамнез – пребывание в очагах инфекции, характерная клиническая картина, но окончательно диагноз устанавливается по данным серологического исследования крови при помощи РСК с применением цельного антигена из *R. sibirica* (диагностические титры 1: 40 – 1: 160) и РНГА (с высоким уровнем гемагглютининов 1: 800 – 1: 13 200). В последние годы широко внедряется ИФА.

*Дифференциальная диагностика* проводится с эпидемическим сыпным тифом, болезнью Брилла, эндемическим блошиным тифом и другими риккетсиозами из группы клещевой пятнистой лихорадки, геморрагическими лихорадками. *Лечение.* Как и при всех риккетсиозах, успешно применяются антибиотики тетрациклинового ряда по 1,2 – 1,6 г/сут или левомицетин по 2 г/сут в 4 приема до 2 – 3-го дня апирексического периода. Наряду с антибиотиками проводится дезинтоксикационная терапия, применяются симпто-

матические средства.

*Профилактика* аналогична мероприятиям, проводимым при других клещевых риккетсиозах.

#### **7.8.4. Лихорадка цуцугамуши**

Цуцугамуши (*Tsutsugamushi*) (син.: кустарниковый тиф, японская речная лихорадка, индийская клещевая лихорадка, краснотелковый риккетсиоз, береговая лихорадка, тропический клещевой сыпной тиф, акамуши, клещевая лихорадка Суматры, малайский сельский тиф, лихорадка Новой Гвинеи) – острое природно-очаговое трансмиссивное заболевание, характеризующееся высокой лихорадкой, наличием первичного аффекта, лимфаденопатии и макулопапулезной сыпи.

*Исторические сведения.* Заболевание, давно известное под названием *tshzu-shi* (Китай), *tsutsugamushi*, *akamushi* (Япония), что отражает связь заболевания с укусами «мелких красных насекомых», распространено в Азии. Х. Хашимото (1810) первым дал его описание, некоторое время спустя установили роль краснотелковых клещей в распространении болезни. Более столетия спустя N. Hayashi (1920), M. Nagayo (1930), N. Ogata (1931) и другие выделили возбудитель, названный *R. orientalis*. В нашей стране болезнь была описана С. М. Кулагиным, Г. П. Сомовым

в Приморье в 1963 г.; в том же году из клещей был выделен возбудитель.

**Этиология.** Возбудитель цуцугамуши — *Rickettsia tsutsugamushi* (другое название — *R. orientalis*) обладает теми же свойствами, что и другие риккетсии. Выделено 3 серологических типа возбудителя — *Gilliam*, *Karp*, *Kato*. Выделенные в нашей стране штаммы *R. tsutsugamushi* относятся к серовару *Gilliam*. Разные штаммы существенно различаются по вирулентности и по антигенным свойствам, есть высокопатогенные штаммы и штаммы, которые обуславливают только легкие клинические проявления. В России в основном обнаруживаются маловирулентные штаммы, высокопатогенные штаммы риккетсии выделялись в Южном Приморье и на Южном Сахалине.

**Эпидемиология.** Цуцугамуши — зооноз с природной очаговостью. Основным резервуаром возбудителей являются краснотелковые клещи родов *Leptotrombidium* и *Neofroinbicola*, способные к трансвариальной передаче риккетсий. Источник инфекции — личинки краснотелковых клещей, обитающие в кустарниковых и травянистых зарослях и нападающие на людей и животных для кровососания. Дополнительным резервуаром инфекции являются прокормители личинок клещей — мелкие грызуны (крысы, полевки, землеройки, зайцы) и насекомоядные.

Цуцугамуши – заболевание сезонное, что связано с максимальной активностью личинок в июле – сентябре. В России на территории Приморского края заболевания встречаются с апреля по декабрь, особенно в мае и сентябре – октябре. Чаще цуцугамуши регистрируется среди сельскохозяйственных рабочих.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* На месте внедрения возбудителя образуется первичный аффект. Отсюда риккетсии распространяются по лимфатическим путям, обуславливая лимфангиты и регионарные лимфадениты. Из лимфоидной ткани они поступают в кровь, проникают в эндотелиальные клетки кровеносных сосудов, где размножаются.

Следствием размножения риккетсий является десквамация пораженных эндотелиальных клеток и выход возбудителя в кровь – развивается массивная риккетсиемия и риккетсионная интоксикация. В различных органах и системах (центральная нервная система, сердце, почки, легкие) формируются очаговые васкулиты и периваскулиты, обуславливая тромбозомболические процессы (хотя и менее выраженные, чем при эпидемическом сыпном тифе). Иногда имеет место поражение магистральных сосудов, часто возникает генерализованный лимфаденит. В различных органах выявляются дегенеративные изменения, особенно выраженные в миокарде, легких, го-



ловном мозге и почках. В отличие от других риккетсиозов наблюдается полисерозит. У погибших при патоморфологическом исследовании выявляется очаговый или диффузный миокардит, интерстициальная пневмония, острый менингоэнцефалит, гломерулонефрит.

По мере нарастания уровня иммунного ответа наступает элиминация риккетсий. Хотя после перенесенного заболевания иммунитет достаточно выражен, возможны повторные заболевания.

*Клиническая картина.* Инкубационный период продолжается 5 – 21 день, в среднем 7 – 11 дней. Уже в этот период на месте входных ворот выявляется первичный аффект и увеличение регионарных лимфатических узлов. Сравнительно редко первичный аффект развивается у заболевших местных жителей, но почти у всех больных, прибывших в эндемичный район. Это, надо полагать, обусловлено наличием большого числа иммунных лиц среди постоянных жителей эндемичного очага.

Первичный аффект – это участок воспалительно-инфильтративного поражения кожи диаметром от 0,3 до 1 см. В месте «укуса» вначале образуется уплотнение и покраснение, на вершукше его появляется везикула, спустя 2 – 6 дней пузырьрек вскрывается и превращается в язвочку, покрытую струпом. Во-

круг язвочки имеется зона гиперемии, диаметр всего участка измененной кожи может достигать 2 – 3 см. Иногда бывает 2 – 3 первичных аффекта, однако больной не испытывает каких-либо неприятных ощущений.

Заболевание, как правило, начинается внезапно: быстро повышается температура тела, которая за 2 – 3 дня достигает 40 – 41 °С. В дальнейшем температурная кривая приобретает постоянный тип, реже ремиттирующий. Состояние больного ухудшается, его беспокоят головная боль, артралгии и миалгии, боли в пояснице. В течение первых 2 – 3 дней болезни у большинства больных появляется гиперемия кожи лица и шеи, инъеция сосудов склер, а иногда можно выявить конъюнктивальную сыпь, сходную с пятнами Киари – Авцына.

Клиническую картину цуцугамуши отличает от картины других риккетсиозов наличие генерализованной лимфаденопатии: регионарный лимфаденит, сопутствующий первичному аффекту, после 4 – 5-го дня болезни превращается в генерализованный.

Как и при других риккетсиозах, характерным признаком цуцугамуши является экзантема, которая появляется на 4 – 7-й день болезни практически у всех заболевших. Сыпь, как правило, обильная, характеризуется полиморфизмом: сначала появляются пятна

диаметром 5 – 10 мм и розеолы диаметром 3 – 5 мм, затем на пятнах появляются папулы, возвышающиеся над уровнем кожи. При тяжелом течении болезни возможно геморрагическое превращение сыпи, появление новых элементов. Локализуется сыпь вначале на груди и животе, затем распространяется на все туловище, верхние и нижние конечности, у части больных элементы сыпи появляются и на лице. Как и при эпидемическом сыпном тифе, сыпь отсутствует на коже стоп и ладоней.

Обычно сыпь исчезает через 3 – 6 дней, на месте поражения возможно шелушение кожи, а при геморрагической сыпи – пигментация.

За счет интоксикации и поражения сосудов изменения сердечно-сосудистой системы характеризуются брадикардией в начальный период болезни, а при тяжелом течении развивается миокардит. Артериальное давление обычно снижено, на ЭКГ выявляют изменения, характерные для поражения миокарда, причем они сохраняются в течение 3 – 4 нед. после нормализации температуры тела.

Патология органов дыхания проявляется трахеитом и трахеобронхитом в начальный период болезни, в фазе разгара при тяжелом течении заболевания часто развивается своеобразная интерстициальная пневмония, что связано со специфическим пора-

жением мелких сосудов интерстициальной ткани легких – мелких гранулем. Кроме того, пневмонии могут быть обусловлены наслоением вторичной бактериальной инфекции.

У больных иногда выявляется увеличенная печень, у половины больных – селезенка.

К проявлениям изменений со стороны центральной нервной системы у больных относятся сильная головная боль, раздражительность, общее возбуждение, нарушение сознания, галлюцинации, чаще зрительные, делириозное состояние, бред. Часто наблюдается общий тремор, мышечные подергивания, а иногда и судороги. Менингеальные симптомы наблюдаются сравнительно редко.

Возможные осложнения при цуцугамуши – острая пневмония, миокардит, энцефалит.

*Прогноз.* При отсутствии терапии неблагоприятный, летальность колеблется от 0,8 % (Пескадорские острова) до 60 % (Япония, Тайвань). При современной антибиотикотерапии летальных исходов не наблюдается.

*Диагностика* построена на выявлении характерных клинических признаков (первичный аффект, высокая лихорадка, распространенная макулопапулезная сыпь и генерализованная лимфаденопатия в сочетании с симптомами поражения сердечно-сосуди-

стой и нервной систем у людей из эндемического очага) и лабораторном подтверждении – обнаружении антител к патогенам. Специфические антитела выявляют с помощью реакции агглютинации с протеом ОХк (реакция с протеями ОХ19 и ОХ2 остается отрицательной) и РСК с диагностикумом из риккетсий цуцугамуши. Титры РСК нарастают до 3-й недели болезни, затем начинают снижаться. ВОЗ рекомендует использовать непрямую реакцию иммунофлюоресценции.

В диагностике может быть использовано выделение культуры возбудителей в опытах на белых мышах с последующим микроскопированием мазков-отпечатков из внутренних органов погибшего животного.

*Дифференцировать* цуцугамуши необходимо от других риккетсиозов, от скарлатиноподобной формы псевдотуберкулеза.

*Лечение.* Больным цуцугамуши назначают комплексное лечение с включением доксициклина или левомицетина. Для предупреждения тромбоэмболических осложнений назначают гепарин.

*Профилактика* цуцугамуши включает борьбу с клещами при помощи акарицидов и индивидуальную защиту – специальную одежду и использование репеллентов. Противоклещевые мероприятия – рубка кустарников, выжигание растительности в местах оби-

тания клещей.

В целях активной специфической профилактики разработаны вакцины – живая ослабленная вакцина в сочетании с тетрациклиновыми препаратами и антибиовакцина, но эффективной вакцины пока нет. Отсутствуют и методы химиопрофилактики.

Больной лихорадкой цуцугамуши опасности для окружающих не представляет.

### **7.8.5. Лихорадка Ку**

Лихорадка Ку (*febris q s. coxiellosis*) (син.: коксиеллез, австралийский риккетсиоз, Ку-риккетсиоз, болезнь Деррика – Бернета, квинслендская лихорадка, среднеазиатская лихорадка, термезская лихорадка, пневмориккетсиоз, коксиеллез) – острый природно-очаговый риккетсиоз характеризующийся общетоксическими явлениями, лихорадкой и нередко атипичной пневмонией.

*Исторические сведения.* В 1937 г. австралийский ученый Е. Г. Деррик впервые описал среди фермеров и рабочих мясных фабрик в Южном Квинсленде (Австралия) случаи болезни, названной им Q-fever (от англ. *query* – неясный, неопределенный), и в том же году в эксперименте на животных выделил возбудителя, риккетсиозную природу которого установили также австралийские ученые Ф. Бернет (впослед-

ствии виднейших иммунологов, один из авторов так называемой клонально-селекционной теории иммунитета, получивший Нобелевскую премию в 1960 г.) и М. Фриман.

В 1952 г. М. П. Чумаков расшифровал этиологию давно известного в Средней Азии заболевания – термезской лихорадки, идентифицировав риккетсию Бернета из крови больных во время вспышки заболевания в одном из общежитий.

*Этиология.* Возбудитель — *Coxiella burnetii*, *Rickettsia burnetii* – относится к роду *Coxiella*. Он устойчив к высушиванию, нагреванию, ультрафиолетовому облучению, в сухих фекалиях инфицированных клещей *D. andersoni* сохраняет жизнеспособность 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. Риккетсии Бернета погибают при кипячении свыше 10 мин.

Риккетсии не растут на питательных средах, для выращивания используют культуры клеток, развивающиеся куриные эмбрионы, лабораторных животных.

Как и прочие риккетсии, они чувствительны к антибиотикам тетрациклинового ряда, левомицетину.

*Эпидемиология.* Лихорадка Ку относится к природно-очаговым инфекциям с разнообразными механизмами заражения. Резервуарами возбудителей в природных очагах являются иксодовые, частично гамазовые и аргасовые клещи, у которых наблюдается трансвариальная передача риккетсий, а также дикие птицы и дикие млекопитающие.

Человек заражается риккетсиями Бернета в антропургических очагах болезни 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 наружные слизистые оболочки или поврежденную кожу) путями.

Больной человек обычно не является источником инфекции; однако известны единичные случаи передачи Ку-лихорадки среди контактных лиц (грудные дети, получавшие молоко больной матери, акушеры, патологоанатомы).

Заболеваемость наблюдается круглогодично, имеет спорадический характер, изредка возникают групповые вспышки. Во время вспышки в декабре 2009 г. в Нидерландах лихорадка Ку была ошибочно названа «козьим гриппом» из-за сходных симптомов. Повтор-



ные заболевания описываются редко.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* При лихорадке Ку входные ворота зависят от способа заражения и этим определяется клиническая картина болезни, наиболее тяжелые формы возникают при аэрогенном заражении.

Риккетсии Бернета из места проникновения лимфогенно и гематогенно распространяются по организму (первичная риккетсиемия), внедряются в эндотелиальные клетки, где происходит их размножение в макрофагах и гистиоцитах. Этим лихорадка Ку отличается от других риккетсиозов, при которых размножение патогенов происходит в эндотелии сосудов. Далее следует выход большого количества возбудителей в кровь (повторная риккетсиемия), развивается токсинемия с формированием вторичных очагов инфекции во внутренних органах. В зависимости от состояния иммунной системы в большинстве случаев идет формирование напряженного иммунитета с элиминацией возбудителя и выздоровлением, в других – ненапряженного, с повторной риккетсиемией и развитием затяжных и хронических форм процесса. В последних случаях развиваются полиорганные поражения: гепатит, эндокардит, артриты, тромбозы и др.

При патоморфологическом исследовании выявля-

ются очаги пролиферации ретикулоэндотелия, периваскулиты и умеренно выраженные дистрофические процессы в различных внутренних органах. В легких нередко обнаруживается интерстициальная пневмония, в селезенке – гиперплазия пульпы, в печени – очаги мононуклеарной инфильтрации и дистрофии гепатоцитов, в почках – набухание канальцевого эпителия, возможно продуктивное воспаление вещества головного мозга и мозговых оболочек. Периваскулярные инфильтраты обнаруживаются при хроническом течении инфекционного процесса. В биоптатах печени *S. burnetii* удавалось обнаруживать через несколько лет после перенесенной болезни.

*Клиническая картина.* Для клинической картины проявления лихорадки Ку характерна значительная вариабельность как в отношении тяжести течения и длительности болезни, так и в отношении ведущих синдромов. По степени тяжести различают легкие, средней тяжести и тяжелые формы болезни.

Инкубационный период продолжается 3 – 32 дня, в среднем 19 – 20 дней. В опытах на добровольцах он составил 10 – 17 дней.

Начало заболевания обычно острое (гриппоподобное): внезапно, с ознобом повышается температура до 39 – 40 °С и развивается общетоксический синдром. Больного беспокоит слабость, разбитость, по-

вышенная потливость, сильная головная боль, перiorбитальные боли, артралгии и миалгии. Иногда отмечается сухой болезненный кашель. При тяжелом течении болезни наблюдаются бессонница, головокружение, возбуждение больных, делириозный синдром, явления менингизма. Лихорадка в среднем длится 7 – 9 дней с колебаниями от 3 до 21 дня, редко более. Снижается температура литически или по типу ускоренного лизиса. После снижения температура тела иногда держится на субфебрильных цифрах, через 7 – 8 дней может вновь повышаться, принимая волнообразный характер.

При обследовании у больных выявляются гиперемия лица, инъекция склер, гиперемия зева, иногда на мягком небе – энантема. Сыпь наблюдается редко (1 – 4 % случаев), появляется она на 3 – 16-й день болезни, не имеет постоянной локализации, носит чаще розеолезный характер.

Изменения сердечно-сосудистой системы проявляются в виде брадикардии, умеренной артериальной гипотензии, приглушения сердечных тонов, иногда выслушивается систолический шум на верхушке сердца.

Признаки поражения системы органов дыхания (это симптоматика бронхита, трахеита, пневмонии) развиваются чаще при аспирационном пути зараже-

ния. Так как в разных регионах может преобладать тот или иной путь инфицирования, пневмония может встречаться в одних случаях в 3 – 5 %, в других – в 60 – 70 % случаев.

При наличии пневмонии больные жалуются на боли в грудной клетке при кашле и дыхании, чувство стеснения за грудиной, у них отмечается кашель, сухой или со скудной мокротой, с небольшой примесью крови. Физическое обследование выявляет скудные данные в виде сухих, реже единичных влажных мелкопузырчатых хрипов. Обычно пневмония при лихорадке Ку распознается лишь рентгенологически: определяются отдельные мелкие фокусы затемнения, реже множественные очаги инфильтрации. Нередко выявляются уплотнение и расширение корней легких, свидетельствующие о вовлечении в патологический процесс лимфатического аппарата. Очень редко определяется плевропневмония.

За счет спазма кишечной мускулатуры вследствие поражения вегетативного отдела нервной системы некоторые больные жалуются на непостоянные боли в животе без четкой локализации. Боли иногда носят острый характер и могут имитировать острый аппендицит.

При лихорадке Ку у больных нередко выявляется увеличение печени (в половине случаев) и селезенки,

наблюдается задержка стула.

При тяжелом течении болезни за счет поражения нервной системы помимо таких проявлений, как головные и мышечные боли, боли при движении глазных яблок, нарушение сна, возможно развитие менингизма и изредка серозного менингита, иногда наблюдается энцефалит.

Гемограмма больных лихорадкой Ку характеризуется лейкопенией, нейтрои эозинопенией, относительными лимфоцитозом и моноцитозом, умеренным увеличением СОЭ. Диурез уменьшен, в моче существенных изменений нет.

Острая форма болезни, как правило, протекает в течение 2 – 3 нед. с волнообразной ремиттирующей температурной реакцией, умеренно выраженными признаками интоксикации и органными расстройствами. Тяжелое течение и осложнения наблюдаются редко. У отдельных больных в течение 1 – 3 нед. периода реконвалесценции могут возникать рецидивы, сходные с легкой формой заболевания. Подострая форма характеризуется волнообразным, часто субфебрильным повышением температуры тела в течение 1 – 3 мес.; протекает в легкой или средней тяжести формах. Хроническая форма отличается торпидным течением на протяжении от нескольких месяцев до года и более, с частыми рецидивами и поражени-

ями легких, миокарда и других органов.

Выздоровление медленное (2 – 4 нед.), длительно сохраняется апатия, субфебрильная температура, снижение трудоспособности. Рецидивы возникают у 4 – 20 % больных.

**Осложнения.** Могут наблюдаться поражения сердечно-сосудистой системы, проявляющиеся в виде коллапса, миокардита, эндокардита, нередко с преимущественным поражением аортального клапана, перикардита, тромбофлебита глубоких вен конечностей; органов дыхания – плевриты, инфаркты легких, развитие абсцессов при суперинфицировании. Могут также наблюдаться панкреатиты, орхиты, эпидидимиты. У некоторых больных отмечаются невриты, невралгия. Возможны рецидивы болезни.

**Прогноз.** Благоприятный, летальные исходы редки.

**Диагностика.** Диагноз основывается на комплексе клинико-эпидемиологических, эпизоотологических, лабораторных и инструментальных данных. Но так как клиническое распознавание заболевания затруднено ввиду выраженного полиморфизма проявлений болезни, существенное значение в выявлении больных лихорадкой Ку имеют результаты лабораторных методов исследования, в частности серологического. Наиболее часто применяется РСК с антигеном из *S. burnetii* (диагностический титр 1: 8 – 1:

16 выявляется с 10 – 12-го дня болезни с антигеном II фазы), достигает максимального значения на 3 – 4-й неделе болезни; комплементсвязывающие антитела к антигенам I фазы выявляются в период поздней реконвалесценции и сохраняются в течение ряда лет. Надежным методом диагностики является иммунофлюоресценция.

*Дифференциальная диагностика* проводится с гриппом, сыпным и брюшным тифами, бруцеллезом, орнитозом, лептоспирозом, туляремией, пневмониями различного генеза и другими лихорадочными заболеваниями.

*Лечение.* В качестве этиотропной терапии используют антибиотики (тетрациклиновые производные, левомицетин) в таких же дозах, как при лечении других риккетсиозов. Тяжелые формы болезни требуют парентерального введения антибиотиков, назначения глюкокортикостероидов, антигистаминных препаратов, проведения дезинтоксикационной и симптоматической терапии.

*Профилактика* включает прежде всего борьбу с Ку-риккетсиозом домашних животных. Для этих целей помещения для скота дезинфицируются 10 % раствором хлорной извести. Молоко от больных животных кипятят. В природных очагах рекомендуется проводить борьбу с клещами, применять отпугиваю-

щие средства. Для специфической профилактики лихорадки Ку проводят вакцинацию лиц, контактирующих с животными. Вакцина от лихорадки Ку представляет собой лиофилизированную взвесь живой культуры вакцинного штамма М-44 коксииелл Бернета, выращенных в желточных мешках развивающихся куриных эмбрионов.

Больные лихорадкой Ку не представляют большой опасности для окружающих людей.

## **ВОПРОСЫ К ГЛАВЕ**

1. Дайте клиническую характеристику лептоспирозу.
2. Опишите особенности клинических проявлений микоплазмоза.
3. Укажите наиболее частое сочетание симптомов при сыпном тифе: а) высокая температура тела до 4 нед., головная боль, гепатоспленомегалия; б) высокая температура до 14 сут, головная боль, гиперемия лица, обильная розеолезно-петехиальная сыпь; в) высокая волнообразная лихорадка, гепатоспленомегалия, боли в суставах; г) высокая температура тела до 3 – 4 нед., бледность кожных покровов, гепатоспленомегалия, розеолезная, иногда единичная сыпь, преимущественно на коже живота.



4. Что такое болезнь Брилля: а) первичный эпидемический сыпной тиф; б) повторный эпидемический сыпной тиф; в) рецидив эпидемического сыпного тифа?

5. Дайте характеристику хламидиозу и методам его лабораторной диагностики.

6. Опишите возможные варианты течения иксодового клещевого боррелиоза (болезни Лайма) и методы его лабораторного подтверждения.

## Раздел 2. ВИРУСНЫЕ БОЛЕЗНИ

Сегодня описаны около тысячи вирусов и вирионов (организованные частицы, содержащие генетический материал), порядка 2900 видов бактерий (около 1 % от общей их численности в природе), около 80 000 видов грибов (примерно 4 % от всех грибов, обитающих на Земле), 300 000 видов растений, 1,5 – 2 млн видов животных (преимущественно – насекомых) из царства *Animalia*, включая около 70 000 протозойных организмов.

Возбудители болезней, так же как и все живые организмы, имеющие клеточное строение, подразделяются на прокариоты, т. е. организмы, лишенные оформленного ядра (вирусы, бактерии, актиномицеты), и эукариоты, чьи клетки содержат оформленное ядро, отделенное от цитоплазмы оболочкой (простейшие, грибы).

Возбудителей инфекционных болезней человека условно можно классифицировать на 6 основных групп (в порядке усложнения их организации): прионы, вирусы, бактерии, грибы, простейшие и гельминты.

Наименее изученным является новый класс инфекционных агентов, названных прионами. Они пред-

ставляют собой белковые частицы, не содержащие в своем составе определяемых количеств ДНК или РНК, но способные стимулировать накопление в нейронах человека особого прионного белка. Прионы являются этиологическими факторами некоторых медленных нейроинфекций человека и животных – новый вариант болезни Крейтцфельда – Якоба («коровье бешенство»), куру и др.

Вирусы относятся к доклеточной форме живых существ, по размеру примерно в 1000 раз меньше бактерий – одноклеточных микроорганизмов, но в отличие от всех других форм жизни вирусы не питаются и не размножаются.

Вирусы отличает ряд особенностей: неклеточное строение, наличие лишь одного типа нуклеиновой кислоты (только РНК или только ДНК), неспособность самостоятельно синтезировать белки и обеспечивать себя энергией. В результате этого для вирусов характерен абсолютный внутриклеточный паразитизм (в том числе с интеграцией вирусного генома в геном клетки хозяина) и отсутствие роста на искусственных питательных средах, в связи с чем для культивирования вирусов используют заражение живых клеток.

В большинстве случаев вирусы приобрели строгую специфичность и поражают только конкретный вид растений или животных, хотя есть вирусы, которые

могут переходить от одного биологического вида к другому. В конце XX в. появилось оборудование, позволяющее на генетическом и молекулярном уровнях изучать природу и биологию вирусов. Во многом этому способствовала пандемия ВИЧ-инфекции.

Вирусы открыл русский ученый Д. И. Ивановский, который в 1892 г. сообщил в Академии наук об открытии возбудителя «табачной мозаики». Исследования проводились на Одесской бактериологической станции, руководителем которой был корифей отечественной микробиологии Н. Ф. Гамалея.

Долгое время даже наиболее сложные вирусы – бактериофаги – считались не живой материей, а чем-то вроде ферментов. Лишь к концу 20-х – началу 30-х гг. XX в. стало ясно, что вирусы являются живой материей, и примерно тогда же за ними закрепились наименования фильтрующихся вирусов, или ультравирусов. Позже приставки отпали, и укоренилось единое название – вирусы, под которым объединили вирусы растений, животных и бактериофаги – бактериальные вирусы. В конце 30-х – начале 40-х гг. XX в. было сформулировано положение о вирусах как организмах. Эта концепция достигла своего расцвета к началу 60-х гг. XX в., когда было введено понятие «вирион» как вирусного индивидуума. Сегодня общепризнано, что все вирусы существуют в двух качественно

различных формах: внеклеточной (вирион) и внутриклеточной (вирус).

Вирус – переходный этап между жизнью и не жизнью: вне клетки вирусы ведут себя как обычное химическое вещество, например кристаллизуются, подобно поваренной соли. Такие проявления жизни, как способность к изменчивости и наследственности, вирусы проявляют, лишь попав в ДНК высших организмов.

Вирусы представляют собой независимые генетические системы. Им присуща генетическая непрерывность и способность мутировать, они содержат набор генов, в результате согласованного действия которых образуются новые частицы того же вируса.

Вирусы имеют свою эволюционную историю, в определенной степени независимую от эволюции организмов, в которых они репродуцируются. В то же время вирусы активно участвуют в эволюции животных и человека. Их генетический материал в химическом отношении сходен с генетическим материалом всех клеток. Участие вирусов в эволюции высших организмов осуществляется благодаря широкому распространению и интеграции вирусного генома в геном хозяина, что способствует захвату и внедрению части генетической информации одного организма в генетический аппарат другого. Сейчас накопилось значи-

тельное число работ, подтверждающих, что вирусы, как один из факторов эволюции, участвуют в мутации и рекомбинации генетического аппарата клеток человека. Известна способность многих вирусов встраиваться в человеческий геном и сохраняться в нем на протяжении многих лет без каких-либо видимых последствий для организма. Обнаружено около 500 ретровирусов, интегрированных в геном человека. Точные последствия такой интеграции большинства известных ретровирусов для человечества неизвестны, но нельзя исключить, что эти вирусы способствовали отделению человека как самостоятельного вида *Homo sapiens* от линии развития остальных гоминид.

Следовательно, эволюция высших организмов идет через мутации, опосредованные вирусами.

Вместе с тем в повседневной жизни вместе с позитивным эффектом вирусы несут потенциальную опасность, достаточно сказать о вирусах гепатита В и С, клещевого энцефалита, геморрагических лихорадок, ВИЧ в настоящем и вирус натуральной оспы в прошлом. Сегодня вирусные инфекции – это одна из многочисленных групп инфекционных болезней, разнообразных по клиническому течению и морфологии. Вирусы обладают высокой контагиозностью и способны вызывать эпидемии и пандемии. Тенденции современной инфекционной патологии – снижение удель-

ного веса бактериальных инфекций и рост вирусных. Среди последних и в целом в структуре инфекционных болезней человека ведущая роль принадлежит вирусным инфекциям дыхательных путей.

Названия возбудителей бактериальных, протозойных инфекций, микозов и гельминтозов состоят из двух слов (биномиальная номенклатура) – названий рода и вида (например, *Streptococcus pneumoniae*). В названиях вирусов биномиальная номенклатура не применяется (приняты латинские названия лишь крупных таксонов – семейств, родов).

Вирусология за последние два десятилетия превратилась из описательной науки в область знания, которая в построении, описании явлений и строгости близка к точным наукам. Связано это в первую очередь с тем, что расшифрованы структуры геномов практически всех наиболее важных вирусов человека, животных и растений, выяснены механизмы действия многих вирусных ферментов, все более проясняются молекулярные механизмы репликации ряда вирусов, а также многие аспекты вирусного патогенеза.

Каждый отдельно взятый вирус (вирион) состоит из сердцевинной части, представленной комплексом нуклеиновой кислоты (РНК или ДНК), и белков – нуклеопротеида и оболочки, образованной белковыми

субъединицами – капсидами. У ряда так называемых «одетых» вирусов имеется дополнительная мембраноподобная оболочка, включающая липиды и поверхностные гликопротеины, играющие важную роль в реализации инфекционных свойств вируса, определяющие его антигенность и иммуногенность. Жизненный цикл подавляющего большинства вирусов представляет собой ряд последовательных этапов взаимодействия его с чувствительной клеткой, в результате которых генетический материал вируса проникает в клетку. При этом все основные процессы жизнедеятельности клетки, в первую очередь – синтез нуклеиновых кислот и белков, оказываются под контролем вирусного генома. В результате за счет ресурсов клетки создаются основные компоненты вирионов, которые после самосборки покидают ее. Разработана универсальная система номенклатуры вирусов с выделением семейств.

Так как любой вирус содержит одну из двух нуклеиновых кислот, семейства вирусов подразделяются на две группы:

#### **А. Семейства ДНК-содержащих вирусов:**

- герпесвирусы, куда входят 8 типов: HSV-1, HSV-2, вирус *varicella-zoster*, CMV, вирус Эпштейна – Барр, вирус герпеса человека, типы 6 – 8;
- паповавирусы, включающие папилломавирусы,



полиомавирусы;

– аденовирусы;

– парвовирусы: более 50 видов дефектных и недефектных вирусов;

– поксвирусы, в эту группу входят вирус контагиозного моллюска, возбудители оспы, осповакцины, паравакцины, контагиозной эритемы, оспы Тана, оспы обезьян;

– гепадновирусы, сюда входит вирус гепатита В.

### ***Б. Семейства РНК-содержащих вирусов:***

– ортомиксовирусы, группу составляют в том числе и вирусы гриппа, гепатита А;

– парамиксовирусы, куда входят вирусы паротита, парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, вирус кори;

– пикорнавирусы, а именно полиомавирусы, Коксаки, ЕСНО, риновирусы;

– рабдовирусы, представителями которых являются вирус бешенства, вирус везикулярного стоматита;

– тогавирусы, в группу входят: альфа-вирусы – вирусы восточного американского энцефаломиелита лошадей, западного американского энцефаломиелита лошадей, венесуэльского энцефаломиелита лошадей;

– флавивирусы: представлены вирусами клещевого энцефалита, японского энцефалита, желтой лихо-

радки, омской геморрагической лихорадки, лихорадки Западного Нила, энцефалита Сент-Луис, гепатита С, краснухи;

- буньявирусы: сюда входят вирусы лихорадки долины Рифт, лихорадки паппатачи, крымской геморрагической лихорадки, хантавирусы, ГЛПС;

- аренавирусы, в группу входят вирусы Ласса, Хунин, Мочупо, лимфоцитарного хориоменингита;

- филовirusы, представлены в том числе вирусами Марбург, Эбола;

- коронавирусы, представлены респираторными и кишечными коронавирусами;

- калицивирусы, входит вирус гепатита E;

- реовирусы, в группу входят ортовирусы, орбивирусы, ротавирусы;

- ретровирусы, включающие подсемейства *Oncovirinae*, *Spumavirinae*, *Lentivirinae*, в группу последних входят «медленные» ретровирусы, ВИЧ.

Наличие жизни в виде РНК-вирусов ставит перед наукой ряд трудно разрешимых вопросов. Ни у бактерий, ни у других организмов нет ничего достаточно похожего на репликацию генетического материала в форме РНК. Можно рассматривать РНК-содержащие вирусы как уникальную группу, представляющую особое направление эволюции. Предполагают, что эти вирусы произошли от ДНК-вирусов, информа-

ционная РНК которых приобрела способность прямой репликации, так что транскрипция ее с ДНК стала излишней. Еще одну загадку составляет существование вирусов с генами из нескольких фрагментов двухцепочечной РНК.

Среди таких вирусов обнаружены патогены для организмов, находящихся на различных уровнях эволюционного развития – от бактерий до позвоночных. Нет ответа на вопросы, произошли ли все эти вирусы от общего предка, или разные группы их возникали независимо друг от друга на разных путях эволюции вследствие каких-то преимуществ, связанных с подобным строением генома. И есть еще много вопросов в вирусологии, требующих решений, в том числе эволюционного уровня.

Несмотря на классификационное деление вирусов на ДНК- и РНК-содержащие, ни одна из попыток построить простую систему классификации патогенных вирусов с учетом клинических проявлений обусловленных ими заболеваний пока не увенчалась успехом. Дело в том, что нет такого клинического синдрома, который мог бы быть вызван вирусом только одного типа, и нет такой группы вирусов, которая поражала бы только одну определенную ткань. Так, легко протекающие заболевания верхних дыхательных путей могут быть вызваны пикорнавирусами (рино-

вирусами), аденовирусами, миксовирусами (вирусом гриппа), парамиксовирусами (респираторно-синцитиальным вирусом). Печень могут поражать тогавирусы (вирус желтой лихорадки) и вирусы гепатитов. Заболевания нервной системы, приводящие к параличам и смерти, могут вызвать тогавирусы (куда входят десятки различных возбудителей энцефалита), рабдовирусы (вирус бешенства), пикорнавирусы (вирус полиомиелита) и ряд других. Обильные кожные высыпания характерны для заболеваний, вызываемых вирусом оспы, – тяжело протекающего заболевания, но обычны также и для легко протекающих заболеваний – кори, ветряной оспы, краснухи.

Вирусы имеют механизмы, обеспечивающие наследственную или приобретенную устойчивость к разнообразным неблагоприятным внешним факторам, в том числе к противовирусным лекарственным средствам. Структура каждого конкретного вируса хорошо приспособлена к условиям, существующим в его экологической нише. Так, к примеру, некоторые пикорнавирусы и аденовирусы размножаются преимущественно в желудочно-кишечном тракте, при этом на них не действуют кислая рН желудочного сока, пищеварительные протеолитические ферменты, детергенты желчи и другие агрессивные факторы. Хотя, чтобы вызвать инфекционный процесс в чув-

ствительной клетке, эти вирусы должны освободить заключенную в белковой оболочке (капсид) нуклеиновую кислоту при температуре тела, нейтральном рН и других мягких физиологических условиях. Следовательно, вирусы в зависимости от обстоятельств либо исключительно стабильны, либо чрезвычайно лабильны. Это парадоксальное сочетание свойств обусловлено биологически целесообразным устройством белковой оболочки вирусов.

Среди существующих вирусов лидирующее место по числу вызываемых ими заболеваний и летальных исходов занимают возбудители острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). Более 200 вирусов могут быть причиной возникновения ОРВИ, что чрезвычайно затрудняет проведение диагностики. Да и сам термин ОРВИ вряд ли соответствует требованиям, предъявляемым к этиологическому диагнозу инфекционного заболевания, что зачастую ведет к неоправданному или неуместному его употреблению в клинической практике, тем более что, помимо вирусов, несколько десятков видов бактерий, хламидий, микоплазм способны поражать дыхательные пути.

Среди инфекций респираторного тракта лидирующее место по заболеваемости занимает грипп и другие вирусные инфекции.

# Глава 8. Вирусные инфекции дыхательных путей

## 8.1. Грипп

Грипп (син. инфлюэнца) – острая вирусная инфекция, характеризующаяся интоксикацией и поражением слизистых оболочек верхних дыхательных путей. Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) обуславливают до 90 % всей инфекционной патологии, на их долю приходится более 75 % всех заболевших детей в год, 20 – 50 тыс. смертей связаны с гриппом и его осложнениями.

*Исторические сведения.* Первые сведения об эпидемиях гриппа относятся к далекому прошлому. В России и в некоторых странах Европы это заболевание было известно под названием «инфлюэнца» (от лат. *influere* – вторгаться). В настоящее время общепринятым является название «грипп» (от франц. *gripper* – схватывать). С конца XIX в. человечество пережило четыре тяжелых пандемии гриппа: в 1889 – 1890, 1918 – 1920, 1957 – 1959 и 1968 – 1969 гг. Пандемия 1918 – 1920 гг. («испанка») унесла, по разным оценкам, 20 – 40 млн жизней. В 1957 – 1959 гг. («ази-

атский грипп») погибло около 1 млн человек.

В промежутках между пандемиями в среднем каждые 2 – 3 года отмечались эпидемии гриппа с меньшими показателями заболеваемости и смертности населения. *Этиология.* Вирусная этиология гриппа установлена в 1933 г. У. Смитом, К. Эндрюсом и П. Лендлоу. Открытый ими вирус впоследствии получил название вируса гриппа типа А. В 1940 г. Т. Френсис и Т. Меджилл выделили вирус гриппа типа В, а в 1947 г. Р. Тейлор – вирус типа С.

Вирусы гриппа относятся к группе пневмотропных РНК-содержащих вирусов, принадлежат семейству *Orthomyxoviridae*. Их вирионы имеют округлую или овальную форму с диаметром частиц 80 – 100 нм. Сердцевина вириона (нуклеокапсид) состоит из спирального тяжа рибонуклеопротеида, покрытого сверху липогликопротеидной оболочкой. В состав наружного слоя оболочки вириона входят гликопротеиды, обладающие гемагглютинирующей и нейраминидазной активностью. Вирус содержит также фермент РНК-полимеразу. По химическому составу вирус гриппа содержит: РНК (1 %), белки (70 %), липиды (24 %) и углеводы (5 %).

Антигенная характеристика внутреннего нуклеопротеида (S-антиген) положена в основу разделения вирусов гриппа на типы А, В и С. Вирусы типа А

в зависимости от антигенных свойств гликопротеидов наружной оболочки – гемагглютинина (HA) и нейраминидазы (NA) – подразделяются на подтипы. В последние годы доминирует заболеваемость, обусловленная вирусом А, подтип H3N2.

В отличие от вирусов типа В и С, характеризующихся более стабильной антигенной структурой, вирус типа А обладает значительной изменчивостью поверхностных антигенов. Она проявляется либо в виде антигенного «дрейфа» (частичное обновление антигенных детерминант) гемагглютинина (ГА) или нейраминидазы (НА) в пределах одного сероподтипа, что сопровождается появлением новых штаммов вируса, либо в виде антигенного «шифта» (полное замещение фрагмента генома, кодирующего только гемагглютинин или гемагглютинин и нейраминидазу), приводящего к возникновению нового подтипа вирусов гриппа А. В основе антигенного «дрейфа», как предполагается, лежит образование мутантов с последующей их селекцией под влиянием иммунологических факторов населения.

Происхождение пандемических вирусов с шифтом поверхностных антигенов связывают не с мутационным процессом, а с генетической рекомбинацией.

Весь набор пандемических вирусов гриппа А и вирусов, вызвавших крупные эпидемии, подразделяют



на 4 категории. К пандемическим вирусам 1-й категории отнесены два вируса, в которых имеет место шифт обоих поверхностных гликопротеидов. Один из них (родоначальник всех вирусов) ответствен за пандемию «испанки» 1918 – 1920 гг., другой пандемический вирус А/Сингапур/57 – родоначальник всех вирусов А<sub>2</sub> и причина пандемии 1957 г.

Вторая категория вирусов характеризуется шифтом гемагглютинаина при стабильной нейраминидазе. Вирусы этой группы вызывали пандемии и эпидемии 1933, 1947 и 1968 гг.

В третью категорию входит вирус А/Англия/64, ответственный за события 1964 – 1965 гг.; он характеризуется полушифтом ГА и НА.

Четвертая категория включает вирус, вызвавший эпидемические события 1972 г., – А/Виктория/72, который характеризуется полушифтом НА в пределах одного ГА.

Вирусы гриппа мало устойчивы во внешней среде. Они лучше переносят низкие, отрицательные температуры и быстро погибают при нагревании и кипячении. Отмечается высокая чувствительность вирусов гриппа к ультрафиолетовым лучам и воздействию обычных дезинфицирующих средств.

*Эпидемиология.* Источником инфекции является больной человек. Максимальная заразительность на-

блюдается в первые дни болезни, когда при кашле и чихании с капельками слизи вирусы интенсивно выделяются во внешнюю среду. Большая часть больных теряет заразительность спустя 5 – 9 дней. Путь передачи инфекции – воздушно-капельный.

По оценкам, за последние 400 лет в мире зарегистрировано 18 пандемий гриппа. О месте и времени возникновения первых трех, наиболее ранних, сведения противоречивы, 5 пандемий возникли на границе России с Китаем, две в Северной Америке, последние (1889 – 1890 гг., 1900 г., 1918 – 1920 гг., 1929 – 1930 гг., 1947, 1957, 1968, 1977 и 2009 – 2010 гг.) – в странах Юго-Восточной Азии.

До 70-х гг. XX в. каждые 10 – 30 лет имела место пандемия гриппа, обусловленная появлением новых шифтовых вариантов вируса гриппа А. До 1977 г. почти для всех эпидемий гриппа А была характерна непрерывность эпидемического процесса в глобальном масштабе, когда каждая локальная эпидемия в любой стране являлась фрагментом пандемического распространения измененного варианта вируса гриппа. Сформировались типичные пути пандемического распространения вирусов гриппа, связанные с международными транспортными коммуникациями: появившись в районе Юго-Восточной Азии и Океании, новые варианты вирусов гриппа А заносятся сначала в Се-

верную Америку, Европу или Азию, распространяясь на другие регионы, в последнюю очередь поражая, как правило, Южную Америку и Африку.

В странах Северного полушария с умеренным климатом эпидемии гриппа возникают в ноябре – марте, южного – в апреле – октябре. Эпидемии гриппа типа А имеют взрывной характер: в течение 1 – 1,5 мес. переболевает 20 – 50 % населения. Эпидемии гриппа, вызванные вирусом типа В, длятся обычно 2,5 – 3 мес., охватывая не более 25 % населения. Вирус гриппа С вызывает лишь спорадические заболевания.

Особенности современного эпидемического процесса при гриппе связаны прежде всего с тем, что в последние 30 лет имели место лишь «дрейфовые» изменения гемагглютинаина вируса гриппа А, а последние «шифтовые» изменения обусловлены приходом в 1968 г. вируса гриппа А/Гонконг/68 с гемагглютинином Н3. Такой длительный период дрейфа гемагглютинаина Н3 не мог не отразиться на эпидемической ситуации, обусловленной циркуляцией этого серотипа.

Возврат в 1977 г. на эпидемиологическую арену вирусов гриппа А (Н1N1) привел к уникальной ситуации, когда одновременно циркулировали два подтипа вируса гриппа А – Н1N1 и Н3N2 и вирусы гриппа В.

В конце минувшего века имело место преодоле-

ние межвидового барьера и локальные вспышки у людей гриппа зоонозного происхождения – H5N1, H7N7, H9N2. Пандемию гриппа A/H1N1 в 2009 – 2010 гг. («мексиканский свиной грипп», «североамериканский грипп») вызвал тройной реассортант вирусов гриппа – птиц, свиней и человека.

В настоящее время у людей и животных известно более 50 вирусов гриппа А, представляющих различные комбинации 16 типов гемагглютинаина и 9 типов нейраминидазы. Например, вирус гриппа A/H1N1. Иногда добавляется название территории, где был выделен данный вирус и год выявления (А/Калифорния/2009). Пандемии же вызывали только 5 подтипов вирусов гриппа. Информация о возбудителях пандемий за последние 120 лет представлена в табл. 23 .

Прошедшие пандемии вызывали только 5 подтипов вируса гриппа А, которые через определенный период возвращались. Пока не выяснены причины возвращения пандемического варианта вируса. К тому же вирус гриппа обладает уникальной антигенной изменчивостью даже в пределах одного подтипа, т. е. тот же вирус гриппа A/H1N1, выделенный в 1947 г., антигенно не похож на вирус A/H1N1, выделенный в 1977 г., и уж совсем не похож на A/H1N1/Калифорния/2009 («свиной грипп»). Даже начавший эпидемию антигенный вариант вируса к концу эпидемии изменяет свои

особенности антигенной структуры (дрейф), что позволяет вирусу гриппа существовать в популяции людей.

Существовавшее ранее мнение о краткосрочности и слабости постгриппозного иммунитета в последние десятилетия подверглось пересмотру. Выяснилось, что штаммоспецифический постинфекционный иммунитет к гриппу у большинства людей сохраняется практически до конца жизни.

Неизбежность очередной пандемии не вызывает сомнений, но невозможно предугадать, когда именно она произойдет. Сейчас в мире ни у кого нет иммунитета против нового гриппа и не созданы запасы лекарства, способного бороться с вирусом. Лекарства хватит только высокопоставленным чиновникам и тем, кто способен заплатить за него огромные деньги. Учитывая то обстоятельство, что пандемии случаются в среднем каждые 30 – 40 лет, очередная пандемия гриппа может разразиться в любое время. Вирус стал быстро мутировать. Ему осталось пройти всего одну последнюю мутацию, которая придаст вирусу возможность мгновенно распространяться среди людей.

### *Таблица 23*

**Этиология пандемий гриппа А за период с 1889 по 2009 г.**

Год эпидемии	Антигенная формула возбудителей пандемических циклов	Информация о циркуляции вирусов
1889—1890 1900 1918—1920	H2N2 H3N2 Hsw1N1	Вернулся в 1957 г. Вернулся в 1968 г. В настоящее время от больных не выделяется, но его циркуляция в единичных случаях подтверждается серологическими исследованиями по нарастанию титра антител в парных сыворотках
1929—1930	H0N1	В настоящее время от больных не выделяется, но его циркуляция в единичных случаях подтверждается серологическими исследованиями по нарастанию титра антител в парных сыворотках
1947 1957	H1N1 H2N2	Вернулся в 1977 г. В настоящее время крайне редко выделяется от больных
1968	H3N2	Продолжает определять основную заболеваемость гриппом среди населения в период эпидемического подъема (85—90 % от числа всех заболевших)
1977	H1N1	Продолжает циркулировать среди населения в период эпидемического подъема (10—15 % от числа всех заболевших)

Примечание: Hsw – гемагглютинин гриппа свиней.

По прогнозам специалистов, следующая пандемия гриппа может принести следующие последствия (данные для США):

- до 200 млн человек будет инфицировано;
- от 40 до 100 млн заболеют;
- от 18 до 45 млн будут нуждаться в амбулаторном лечении;
- от 300 тыс. до 800 тыс. человек будет госпитализировано;

– от 88 тыс. до 300 тыс. человек умерет.

Для нашей страны эти показатели могут быть следующими:

– до 120 млн человек будет инфицировано;

– до 60 млн человек заболеют;

– до 30 млн человек будут нуждаться в амбулаторном лечении;

– до 500 тыс. человек будет госпитализировано;

– до 200 тыс. человек умерет.

Приведенные показатели смерти касаются обычно человеческого вируса гриппа. При птичьем гриппе в случае появления рекомбинантного штамма все будет обстоять намного драматичнее.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.*

Вирусы гриппа обладают тропностью к эпителию дыхательных путей. В патогенезе гриппа различают пять основных фаз:

– репродукция вируса в клетках дыхательных путей;

– вирусемия, токсические и токсико-аллергические реакции; токсическое воздействие на различные органы и системы, в первую очередь на сердечно-сосудистую и нервную, связано с самим вирусом гриппа, а также проникновением в кровь продуктов распада клеток;

– поражение дыхательного тракта с преимуще-

ственной локализацией процесса в каком-либо его отделе;

– бактериальные осложнения со стороны органов дыхания и других органов и систем организма; входными воротами инфекции служат некротизированные участки эпителия дыхательных путей;

– обратное развитие патологического процесса.

Патоморфологические изменения в слизистых оболочках дыхательных путей характеризуются дегенеративными явлениями в цитоплазме и ядре эпителиоцитов: исчезновением ворсинок на них, гибелью, слущиванием пластов эпителия, что облегчает накопление бактерий в слизистых оболочках дыхательных путей. В слизистой оболочке носа наблюдается отечность *tunica propria*.

Первоначально поражается слизистая оболочка глотки, затем процесс охватывает слизистые оболочки гортани, трахеи и бронхов. Изменения носят очаговый характер. В слизистых оболочках отмечаются сосудистые нарушения в виде полнокровия, отека, иногда кровоизлияний. Часто обнаруживаются фуксинофильные цитоплазматические включения в эпителиоцитах и круглоклеточная инфильтрация подэпителиальных слоев. Поражение, как правило, не распространяется на бронхиолы.

Проникновение вируса гриппа в клетки сопровож-



дается воздействием на рецепторный аппарат клеток эпителия, что также облегчает развитие вторичных бактериальных осложнений. Поврежденная слизистая оболочка трахеи и бронхов только спустя месяц после инфицирования вирусом гриппом приобретает нормальное морфологическое строение.

Вследствие вирусемии и токсического воздействия развивается выраженная лихорадка и явления общей интоксикации. В поражении различных органов и систем ведущую роль играют циркуляторные расстройства, причиной которых служат нарушение тонуса, эластичности и проницаемости сосудистой стенки, а также поражение диэнцефального отдела головного мозга. Для гриппа характерно фазовое поражение симпатической и парасимпатической нервной системы. Гипертензия сменяется гипотензией, тахикардия – брадикардией, белый дермографизм – розовым. Сосудистая дистония сохраняется еще некоторое время и после заболевания. Нарушение барьерной функции эпителия респираторного тракта, снижение фагоцитарной активности лейкоцитов, анергизирующее действие возбудителя гриппа способствуют активации условно-патогенной микрофлоры дыхательных путей, возникновению бактериальных осложнений и обострению сопутствующих хронических заболеваний.

*Клиническая картина.* Различают типичное и атипичное течение гриппа, а по тяжести клинических проявлений – легкую, средней тяжести и тяжелую формы болезни. Некоторые авторы выделяют еще очень тяжелую – молниеносную (гипертоксическую) форму болезни.

Инкубационный период при гриппе составляет обычно 1 – 2 дня, но может укорачиваться до нескольких часов и удлиняться до 3 дней. В клинической картине заболевания выделяют два основных синдрома – интоксикации и поражения дыхательных путей (катаральный синдром).

В типичных случаях грипп начинается остро. Возникают озноб или познабливание, головная боль. Уже через несколько часов температура тела достигает максимальных цифр (38,5 – 40 °С). Развиваются слабость, ощущение разбитости, ноющие боли в мышцах, костях и крупных суставах. Головная боль усиливается и локализуется в лобной или лобно-височной области, надбровных дугах и глазных яблоках; иногда отмечается светобоязнь. Выраженная интоксикация сопровождается головокружением, в некоторых случаях обморочным состоянием, анорексией, рвотой, геморрагическим синдромом, проявляющимся чаще всего в виде носового кровотечения.

В первые сутки болезни больные жалуются на су-

хость и саднение в носоглотке, «заложенность» носа. На 2 – 3-й день у большинства из них возникает сухой кашель, часто сопровождающийся саднением и болями за грудиной, а также небольшой насморк. Спустя 3 – 4 дня кашель становится влажным.

В неосложненных случаях продолжительность лихорадки при гриппе А составляет 1 – 6 дней, чаще до 4 дней, при гриппе В – несколько больше. Снижение температуры тела происходит критически либо ускоренным лизисом, сопровождаясь потоотделением. Двухволновая лихорадка встречается редко; ее появление связано с развитием осложнений.

При осмотре больного в первые дни заболевания отмечаются гиперемия и одутловатость лица, инъекция сосудов склер, иногда с 3 – 4-го дня — *herpes labialis*. При тяжелом течении болезни наблюдается бледность кожных покровов с цианотичным оттенком (проявление гипоксии и гипоксемии). Зев гиперемирован, цианотичен. Гиперемия носит разлитой характер, более яркой она бывает в области дужек, распространяется на мягкое небо и заднюю стенку глотки. У ряда больных отмечается мелкая зернистость мягкого неба, реже языка и дужек. Задняя стенка глотки суховата на вид и имеет увеличенные лимфатические фолликулы. К 3 – 4-му дню гиперемия слизистых оболочек уменьшается и остается лишь инъекция сосу-

дов. На этом фоне более заметной становится зернистость мягкого неба и нередко видны точечные кровоизлияния.

Слизистая оболочка носа гиперемирована с цианотичным оттенком, набухшая. На 2 – 3-й день заболевания могут появиться необильные серозные, затем слизистые выделения из носа. В случае присоединения бактериальной флоры выделения приобретают слизисто-гнойный характер.

Пульс в начале заболевания чаще соответствует температуре, реже определяется относительная брадикардия или тахикардия. Артериальное давление в лихорадочный период имеет тенденцию к снижению.

Поражение органов дыхания закономерно. В лихорадочный период может наблюдаться одышка. При перкуссии легких нередко выявляется коробочный звук, аускультативно дыхание жестковатое (иногда везикулярное), могут прослушиваться кратковременные сухие хрипы.

При рентгенологическом исследовании в ранние сроки находят усиление сосудистого рисунка и расширение корней легких.

Пищеварительная система поражается в меньшей степени. При тяжелых формах гриппа аппетит снижен вплоть до полной анорексии, язык влажный, обложен белым налетом, у кончика ярко-красный с об-

наженными сосочками, иногда болезненный. Отмечается склонность к запорам.

В периферической крови наблюдаются лейкопения, нейтропения, эозинопения, умеренный моноцитоз; СОЭ нормальная или снижена.

Со стороны мочевыделительной системы отмечается умеренное снижение диуреза, сменяющееся повышением его после нормализации температуры. Нередко имеют место протеинурия, микрогематурия и цилиндрурия.

Особенно ярко выражены функциональные нарушения вегетативной нервной системы в виде гиперемии лица, потливости, лабильности пульса. Поражение ЦНС проявляется клинически симптомами интоксикации, а при тяжелом течении болезни – менингеальными симптомами, судорогами и явлениями энцефалопатии, обусловленными циркуляторными расстройствами.

Период реконвалесценции продолжается 1 – 2 нед. и характеризуется наличием астеновегетативного синдрома (повышенная утомляемость, раздражительность, нарушение сна, потливость, лабильность пульса), склонностью к осложнениям и обострению хронических заболеваний.

При легкой форме гриппа интоксикация выражена слабо. Температура тела субфебрильная, длитель-

ность ее не превышает 2 – 3 дней. В некоторых случаях в клинической картине доминируют симптомы поражения верхних дыхательных путей.

Форма средней тяжести является наиболее частым вариантом течения инфекции. Заболевание сопровождается отчетливо выраженной интоксикацией организма и симптомами поражения верхних дыхательных путей. Длительность лихорадочного периода составляет в среднем 4 – 5 дней.

Тяжелая форма гриппа характеризуется острым началом, высокой и более длительной лихорадкой с резко выраженной интоксикацией. Болезнь проявляется адинамией, головокружением, обморочным состоянием, бессонницей или сонливостью, анорексией, рвотой, судорогами, потерей сознания, менингеальными симптомами, энцефалитическим синдромом, сердечно-сосудистыми нарушениями. Чаще встречаются геморрагические проявления. Со стороны органов дыхания, как правило, наблюдаются осложнения, наиболее часто вирусно-бактериальные пневмонии. Продолжительность заболевания во многом зависит от характера и течения возникших осложнений.

Молниеносная (гипертоксическая) форма гриппа, по мнению многих авторов, не является строго очерченным в клиническом отношении вариантом заболе-

вания. В клинической картине доминируют тяжелейший нейротоксикоз с развитием отека мозга, сердечно-сосудистая недостаточность, дыхательная недостаточность (острый геморрагический отек легких, бронхолит, стеноз гортани). Нередко наблюдается сочетание этих синдромов, так что выделить из них ведущие не представляется возможным. Отличительными особенностями данной формы являются крайняя тяжесть и быстротечность заболевания, часто заканчивающегося летально.

Атипичные стертые формы гриппа встречаются сравнительно редко и характеризуются отсутствием одного из кардинальных синдромов. Заболевание может протекать без температурной реакции и других проявлений интоксикации или при отсутствии симптомов поражения дыхательных путей.

Существенных различий в течении гриппа, вызванного разными серотипами вируса гриппа А, не отмечается. Однако пандемии, обусловленные появлением нового серологического варианта вируса гриппа, характеризуются увеличением числа больных с тяжелыми формами болезни.

Грипп типа В отличают более длительные инкубационный период и катаральные явления на фоне менее выраженной по сравнению с гриппом А интоксикацией. В период эпидемии регистрируются все фор-

мы заболевания, а в межэпидемический период преобладают легкие и средней тяжести формы.

Для пожилых людей грипп чрезвычайно опасен, так как нередко протекает на фоне атеросклеротических изменений сердечно-сосудистой системы, хронических заболеваний органов дыхания и других заболеваний.

*Осложнения.* По частоте на первом месте стоят осложнения со стороны верхних (гаймориты, фронтиты, синуситы) и нижних (пневмония) дыхательных путей, а также отиты. Синуситы и отиты в свою очередь могут приводить к таким осложнениям, как гнойные менингиты. На третьем месте стоят поражения центральной и периферической нервной системы: менингиты, энцефалиты, поражения периферических нервов – невриты различной локализации.

Для гриппа закономерны обострения любого хронического процесса, в первую очередь хронических заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной и нервной систем.

*Прогноз* при тяжелых и осложненных формах заболевания серьезный, а в остальных случаях благоприятный.

*Диагностика.* Клиническая диагностика базируется на ведущих симптомах гриппа: острое начало с развитием симптомов интоксикации в 1-е сутки, высо-



кая лихорадка, головная боль с типичной локализацией в области лба, надбровных дуг, глазных яблок, ноющие боли в костях, мышцах, вялость, «разбитость», возникновение на 2 – 3-и сутки умеренно выраженных катаральных явлений (насморк, сухой кашель, разлитая гиперемия зева и задней стенки глотки).

Материалом для вирусологической диагностики в острой стадии болезни служат препараты – отпечатки слизистой оболочки носовой полости больных и носоглоточное отделяемое, их берут в первые 3 дня болезни. Культивируют вирус на развивающихся куриных эмбрионах. Выделенный из куриных эмбрионов вирус идентифицируют серологическим методом с помощью РТГА с набором иммунных сывороток к этапным штаммам вируса гриппа.

В повседневной практике наибольшее распространение в подтверждении гриппа имеют серологические исследования. Применяют РТГА, РСК, ИФА, реже реакцию нейтрализации. Диагностическое значение имеет нарастание титра антител в 4 раза и более. В последние годы стали использовать высокочувствительные методы (экспрессные) иммуноферментного анализа и молекулярной гибридизации.

*Дифференцировать* грипп необходимо от ОРВИ другой этиологии, острых респираторных заболеваний бактериальной этиологии и других инфекционных

болезней, в клинике которых имеет место респираторный синдром.

*Лечение* большинства больных гриппом, как и других ОРВИ, проводят обычно на дому. Больным независимо от тяжести болезни назначают:

- постельный режим до нормализации температуры тела;
- молочно-растительную, обогащенную витаминами диету;
- обильное питье (горячий чай, клюквенный или брусничный морс, щелочные минеральные воды (боржоми с молоком и др.);
- жаропонижающие средства (по показаниям);
- лекарственные средства для разжижения и отхождения мокроты и снижения кашлевого рефлекса;
- аскорбиновую кислоту, поливитамины;
- антигистаминные препараты.

Внедренные в практику к настоящему времени средства терапии и профилактики всей группы ОРВИ, включая грипп, по механизму их действия на патологический процесс подразделяют на три основные группы:

- средства специфической профилактики и терапии (вакцины, иммуноглобулин);
- средства неспецифической профилактики и терапии: а) селективные противовирусные средства: про-

изводные амантадина, ингибиторы нейраминидазы; б) неселективные противовирусные средства (аномальные нуклеозиды, интерфероны, индукторы эндогенного интерферона);

– средства симптоматической терапии: анальгетики-антипиретики; антиконгестанты (мезатон, нафтазин, галазолин и другие сосудосуживающие препараты для устранения отека слизистой оболочки носа); отхаркивающие средства и муколитики; H<sub>1</sub>-антигистаминные средства.

В целом группу противогриппозных препаратов представляют: а) блокаторы M<sub>2</sub>-ионного канала (амантадин, ремантадин, орвирем, полирем); б) ингибиторы нейраминидазы (тамифлю, занамивир, перамивир); в) ингибитор гемагглютинаина (арбидол); г) ингибитор тримеризации RNP (ингавирин – подавляет репродукцию вируса на этапе ядерной фазы задержкой миграции вновь синтезированного нуклеопротеида вируса из цитоплазмы в ядро) и противогриппозный нормальный человеческий иммуноглобулин.

Длительность приема:

– амантадина – 3 – 5 дней по 100 мг дважды в сутки;  
– ремантадина – по схеме (1-й день – по 100 мг 3 раза в день; 2 – 3-й день – по 100 мг 2 раза в день; 3 – 4-й день – по 100 мг 2 раза в день и 4-й день – по 100 мг 1 раз в день).

Орвирем – сироп (комплекса ремантадина с природными полисахаридами), предназначен для лечения детей в возрасте старше 1 года.

В последние годы с успехом применяют следующий комплекс препаратов: ремантадин 3 дня и антигриппин (анальгина 0,5 г, аскорбиновой кислоты 0,3 г, димедрола 0,02 г, рутина 0,02 г, лактата кальция 0,1 г) в течение 5 дней.

Группу противогриппозных препаратов – индукторов интерферона составляют:

- арбидол, активен в отношении орто- и парамиксовирусов; применяется в клинической практике для профилактики и лечения гриппа;

- амиксин, активен в отношении широкого спектра патологий, включая вирусные заболевания, в том числе грипп, герпес, ЦМВ-инфекция и др.

Лейкоцитарный интерферон используют в начальный период гриппа. Препарат в виде раствора вводят в носовые ходы каждые 1 – 2 ч на протяжении первых 2 – 3 дней заболевания.

Среди аномальных нуклеозидов все более широкое применение в лечении вирусных инфекций находят рибавирин, азидотимидин, ацикловир, валацикловир, фамцикловир, бривудин и др. При ОРВИ, в большинстве случаев протекающих доброкачественно, их применение ограничено из-за высокой частоты

ты побочных реакций и токсичности. Лишь в тех случаях инфекционной патологии, когда само заболевание несет больше угрозы жизни, чем нежелательные эффекты терапии аномальными нуклеозидами (ВИЧ-инфекция, вирусный гепатит С, герпетическая инфекция), их применение неизбежно.

Специфическое действие этих препаратов отмечается лишь при введении их в первые 3 дня болезни.

В течение всего лихорадочного периода больной должен соблюдать постельный режим.

Госпитализации подлежат лица с тяжелыми и осложненными формами гриппа, а также с тяжелой сопутствующей патологией. В ряде случаев госпитализацию осуществляют по эпидемиологическим показаниям.

В терапии гриппа широко используют патогенетические и симптоматические средства, обязательны гипосенсибилизирующая терапия и витаминотерапия. При гипертермии не всегда, но показаны жаропонижающие средства. Для устранения сухости и першения в горле рекомендуют теплое молоко с боржоми, инжиром, гидрокарбонатом натрия. Для облегчения кашля используют щелочные ингаляции, позже – отхаркивающие средства, горчичники. При остром рините показан 2 – 3 % раствор эфедрина (капли в нос).

Антибиотики и сульфаниламидные препараты на-

значают только при наличии бактериальных осложнений, с профилактической целью их следует давать и больным туберкулезом и некоторыми хроническими заболеваниями дыхательной системы.

В лихорадочный период гриппа рекомендуется обильное питье, а при тяжелых формах заболевания внутривенное введение жидкости (500 – 2000 мл) в сочетании с мочегонными средствами.

Больных с молниеносными (гипертоксическими) формами гриппа лечат в палатах интенсивной терапии.

Терапия поражений ЛОР-органов, нервной, мочевыделительной и других систем проводится под наблюдением соответствующих специалистов.

*Профилактика.* Для активной иммунизации против гриппа используют инактивированные и живые вакцины. Новые типы инактивированных очищенных вакцин включают цельновирусные (вирионные вакцины), из расщепленных вирионов (сплитвирусные вакцины), субъединичные препараты наивысшей степени очистки. Для профилактики гриппа сейчас используют два первых типа инактивированных вакцин. Вирионные вакцины вводят внутрикожно струйным методом с помощью безыгольного инъектора, что позволяет использовать их для иммунизации большого количества населения (например, для вакцинации на круп-

ных промышленных предприятиях). Вакцина из расщепленных вирионов – адсорбированная гриппозная химическая вакцина – вводится подкожно и используется главным образом для иммунизации людей, которым противопоказаны прививки вирионными и живыми вакцинами.

К живым гриппозным вакцинам относятся аллантоисная (яичная) и тканевая. Иммунизация живой аллантоисной вакциной осуществляется интраназально двукратно с интервалом 20 – 30 дней. Она применяется в основном для вакцинации ограниченной части населения (например, на небольших предприятиях). Живая тканевая вакцина для перорального применения, как правило, не вызывает побочных реакций и используется для иммунизации детей.

По оценкам, из общего числа вакцинированных противогриппозной вакциной почти в 30 % случаев нет достоверно результируемого специфического иммунного ответа на прививку против гриппа, что порождает скептическое отношение некоторых ученых и части населения к возможности эффективной защиты от эпидемий гриппа с помощью вакцинации.

Для профилактики гриппа перед началом эпидемии и во время нее следует назначать стимуляторы интерферона, лишенные инфекционных и антигенных свойств (нуклеиновые кислоты, полисахариды).

В период эпидемии для экстренной профилактики применяют оксолиновую мазь, лейкоцитарный интерферон, ремантадин. С этой же целью у лиц из групп риска используют донорский и плацентарный иммуноглобулин.

Для снижения заболеваемости в период эпидемии гриппа проводят комплекс противоэпидемических мероприятий. Больных надо изолировать. Помещение, где находится больной, необходимо проветривать. Следует производить влажную уборку, используя 0,5 % раствор хлорамина. В медицинских учреждениях, аптеках, магазинах и других предприятиях сферы обслуживания персонал должен работать в масках из четырехслойной марли. В палатах лечебных учреждений, врачебных кабинетах и коридорах в поликлиниках следует систематически включать ультрафиолетовые лампы. Для реконвалесцентов в поликлиниках организуются изолированные отсеки с отдельным входом с улицы и гардеробом.

## **8.2. Парагрипп**

Парагрипп – острое вирусное заболевание, характеризующееся умеренно выраженными симптомами интоксикации и поражением верхних дыхательных путей, преимущественно гортани.



Парагриппозный вирус впервые был выделен Р. Ченоком в 1954 г. из носоглоточных смывов ребенка, больного острым ларинготрахеитом. В 1957 г. тот же автор выделил от детей два новых типа вирусов. Позже в группу парагриппозных вирусов был включен открытый в 1952 г. в Японии так называемый вирус гриппа D (Сендай). В. М. Жданов в 1959 г. предложил название новой инфекционной болезни – парагрипп.

*Этиология.* В настоящее время известны четыре типа вирусов парагриппа (1, 2, 3, 4), которые имеют ряд сходных признаков с возбудителями гриппа и относятся к парамиксовирусам. Размеры вирусных частиц 150 – 250 нм. Вирус содержит РНК спиральной формы, полисахариды, липиды и поверхностно расположенный гемагглютинин.

Вирусы парагриппа обладают стойкой антигенной структурой. Они хорошо размножаются в культуре тканей почек эмбриона человека, обезьяны, некоторые из них – в амниотической жидкости куриных эмбрионов. Вирусы тропны к клеткам респираторного тракта и вызывают феномен гемадсорбции. Они нестойки во внешней среде. Потеря инфекционных свойств наступает через 2 – 4 ч пребывания при комнатной температуре, а полная инаktivация – после 30 – 60-минутного прогревания при 50 °С.

*Эпидемиология.* Источником инфекции является

больной человек. Вирус выделяется с носоглоточной слизью в острый период болезни. Путь передачи – воздушно-капельный.

Парагриппозная инфекция проявляется в виде спорадических заболеваний круглый год с подъемами заболеваемости в осенне-зимние месяцы. Она является ведущей среди острых респираторных заболеваний в межэпидемический по гриппу период. У детей дошкольного возраста парагрипп встречается чаще, чем острые респираторные заболевания другой этиологии, и нередко бывает причиной групповых вспышек. Парагриппом болеют дети в первые месяцы жизни и даже новорожденные. Считается, что антигенная стабильность вирусов парагриппа препятствует его эпидемическому распространению. Однако в небольших населенных пунктах описаны вспышки заболевания, которые длились около месяца и охватывали до 20 % населения. Эпидемическая кривая носила взрывной характер, как при эпидемиях гриппа.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* Патогенез заболевания изучен недостаточно. Известно, что размножение вируса происходит преимущественно в клетках эпителия верхних дыхательных путей (носовые ходы, гортань, иногда трахея). Локализация процесса в нижних отделах дыхательного тракта, мелких бронхах, бронхиолах и альвеолах отмеча-

ется в основном у детей раннего возраста.

У больных развиваются гиперемия и отечность слизистой оболочки дыхательных путей. Воспалительные изменения наиболее выражены в гортани. У маленьких детей это иногда приводит к развитию крупа. Вирусемия при парагриппе кратковременная и не сопровождается тяжелой интоксикацией.

*Клиническая картина.* Инкубационный период при парагриппе длится в среднем 3 – 4 дня (2 – 7 дней). Заболевание в большинстве случаев начинается постепенно. Больные жалуются на недомогание, умеренную головную боль, преимущественно в лобной области, реже в височных областях или глазных яблоках. Иногда отмечают легкое познабливание, незначительные мышечные боли. При типичном течении парагриппа температура тела субфебрильная или нормальная, изредка с резкими кратковременными подъемами. С 1-го дня болезни ведущим симптомом является грубый, «лающий» кашель с охриплостью или осиплостью голоса. Отмечается заложенность носа, сменяющаяся ринореей.

При осмотре слизистая оболочка носа гиперемирована и отечна. Мягкое небо и задняя стенка глотки неярко гиперемированы. У некоторых больных наблюдаются мелкая зернистость мягкого неба и небольшая отечность слизистой оболочки глотки. От-

мечаются учащение пульса, соответствующее повышению температуры тела, при тяжелом течении заболевания – приглушение тонов сердца.

В крови выявляется нормоцитоз или умеренная лейкопения. В период реконвалесценции возможен моноцитоз; СОЭ в пределах нормы.

Продолжительность болезни – 1 – 3 нед.

У лиц с хроническими заболеваниями дыхательной системы при парагриппе процесс быстро распространяется на нижние отделы дыхательных путей. Уже в первые дни болезни часто наблюдаются явления бронхита.

*Осложнения.* К наиболее частым осложнениям парагриппа относится пневмония, обусловленная вторичной бактериальной флорой и имеющая, как правило, очаговый характер. У детей в первые годы жизни иногда возникает круп, обусловленный отеком и воспалительной инфильтрацией слизистой оболочки гортани, скоплением секрета в ее просвете и рефлекторным спазмом мышц. Парагрипп приводит к обострению хронических заболеваний.

*Прогноз* при парагриппе благоприятный.

*Диагностика.* Клиническая диагностика основывается на том, что при парагриппозной инфекции имеется поражение верхних дыхательных путей с преимущественным вовлечением в процесс гортани. Ката-

ральные явления наблюдаются с первых дней болезни и нарастают постепенно, интоксикация выражена слабо или отсутствует.

Основные методы диагностики парагриппа – вирусоскопические, вирусологические и серологические. Для экспресс-диагностики парагриппа определяют вирусный антиген в эпителии носовых ходов и носоглотки в РИФ. Выделение вируса в культурах клеток является длительным исследованием, поэтому в практике не используется. Применяются серологические реакции – РТГА, РСК с парными сыворотками крови, которые получают с интервалом 8 – 12 дней.

*Дифференциальный диагноз.* Трудно дифференцировать парагрипп с гриппом. Необходимо учитывать большую интенсивность катаральных проявлений, «лающий» кашель уже в начале болезни, обычно субфебрильную температуру тела и менее выраженные признаки интоксикации, отсутствие, в отличие от гриппа, нейротоксикоза. В условиях вспышки среди детей острой респираторной инфекции при выявлении случаев стенозирующего ларинготрахеита следует думать о парагриппе. В отличие от кори при парагриппе в начальный период отсутствуют такие симптомы, как пятна Бельского – Филатова – Коплика, конъюнктивит, энантема на мягком небе и т. д. Важной является дифференциальная диагностика

стеноза гортани при парагриппе и дифтерийном крупе.

*Лечение.* При парагриппе лечение в основном симптоматическое и общеукрепляющее. В последнее время появились данные о положительном терапевтическом действии ремантадина на ранних сроках заболевания парагриппом. В тяжелых случаях болезни применяется донорский иммуноглобулин. При возникновении крупа необходима госпитализация. Антибиотики и сульфаниламидные препараты применяются лишь при осложнениях, вызванных бактериальной флорой.

*Профилактика* основана на соблюдении правил противоэпидемического режима в условиях очага инфекции. Больной должен быть изолирован в отдельную комнату, где следует ежедневно проводить влажную уборку и проветривание.

### **8.3. Аденовирусная инфекция**

Аденовирусная инфекция (*Infectio adenovirales*) – группа острых респираторных заболеваний, характеризующихся поражением лимфоидной ткани и слизистых оболочек дыхательных путей, глаз, кишечника и умеренно выраженными симптомами интоксикации.

В 1953 г. американские исследователи У. П. Рою,

Р. Дж. Хьюбнер, Л. Гилмор, Р. Паррот и Т. Е. Уорд из аденоидов и миндалин, удаленных у практически здоровых детей, выделили вирусы (аденовирусы). Вскоре были выделены другие типы аденовирусов от лиц с острыми респираторными заболеваниями, нередко сопровождающимися конъюнктивитами.

*Этиология.* Возбудители аденовирусной инфекции относятся к роду *Mammaliade*, семейству *Adenoviridae*. Семейство аденовирусов включает возбудителей инфекционных заболеваний человека и животных. Известно около 90 сероваров, из которых более 40 выделены у людей. Этиологическое значение имеют серовары 3, 4, 7, 8, 144, 21. В разных возрастных группах обнаруживаются различные типы аденовирусов.

Вирионы величиной 70 – 90 нм содержат двунитчатую ДНК, которая покрыта капсидом. В составе всех аденовирусов обнаружены три антигена: А-антиген групповой, общий для всех сероваров, обладающий комплементсвязывающей активностью; В-антиген токсический, С-антиген типоспецифический, способствующий адсорбции вирусов на эритроцитах. Вирусы высокоустойчивы к низким температурам, длительно (до 2 нед.) сохраняются при комнатной температуре, но легко инактивируются при нагревании и воздействии дезинфицирующих средств.

*Эпидемиология.* Источником инфекции является больной человек, выделяющий вирусы с носовой и носоглоточной слизью в острый период болезни, а в более поздние сроки – с фекалиями. Меньшее значение в распространении инфекции имеют вирусоносители. Заражение происходит воздушно-капельным путем. В некоторых случаях отмечен фекально-оральный механизм заражения. Наиболее восприимчивы к инфекции дети в возрасте от 6 мес. до 5 лет. Значительная часть новорожденных и детей первого полугодия жизни имеют естественный иммунитет (пассивный). У 95 % взрослого населения в сыворотке крови обнаруживаются антитела к наиболее распространенным сероварам вируса.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* В соответствии с входными воротами аденовирус локализуется первоначально в эпителиоцитах слизистых оболочек верхних дыхательных путей, глаз, кишечника. Его репродукция осуществляется только внутри пораженных клеток, преимущественно в ядрах. Во время инкубационного периода происходит накопление вируса в эпителиальных клетках и регионарных лимфатических узлах. При этом подавляется фагоцитарная активность клеток системы мононуклеарных фагоцитов, повышается проницаемость тканей и вирус проникает в ток крови, а затем и другие органы.



Вирусемия при аденовирусных болезнях длительная и может наблюдаться не только при клинически выраженных, но и при бессимптомных формах заболевания. Репликация вируса в лимфоидной ткани сопровождается увеличением подчелюстных, шейных, подмышечных, мезентериальных лимфатических узлов, воспалительными изменениями в миндалинах.

Поражение различных отделов дыхательного тракта и глаз происходит последовательно. В процесс вовлекаются слизистые оболочки носа, глотки, трахеи, бронхов, поражаются миндалины, конъюнктивы, роговица, а также слизистая оболочка кишечника. При летальном исходе на вскрытии обнаруживаются явления перибронхиальной пневмонии с выраженным отеком и некрозами стенок бронхов и альвеол.

Аденовирус реплицируется в клетках эпителия кишечника и его лимфатическом аппарате. Возникающий воспалительный процесс развивается, по-видимому, при участии бактериальной флоры кишечника и клинически проявляется диареей и мезаденитом.

*Клиническая картина.* Инкубационный период составляет 5 – 8 дней с колебаниями от 1 до 13 дней. Клиническая картина аденовирусной инфекции полиморфна.

Различают следующие клинические формы: 1) острое респираторное заболевание (ринофарингит),

ринофаринготонзиллит, ринофарингобронхит); 2) фарингоконъюнктивальную лихорадку; 3) конъюнктивит и кератоконъюнктивит; 4) аденовирусную атипичную пневмонию.

Заболевание начинается довольно остро; появляются озноб или познабливание, умеренная головная боль, нередко ноющие боли в костях, суставах, мышцах. Ко 2 – 3-му дню болезни температура тела достигает 38 – 39 °С. Симптомы интоксикации выражены, как правило, умеренно. Бессонница, тошнота, рвота, головокружение наблюдаются редко. У некоторых больных в первые дни болезни отмечаются боли в эпигастральной области и диарея. С 1-го дня болезни определяются заложенность носа и необильные серозные выделения, которые быстро становятся серозно-слизистыми, а позже могут приобрести слизисто-гнойный характер. Ринит обычно сочетается с поражением других отделов дыхательных путей; при этом нередко отмечаются боли в горле, кашель, охриплость голоса.

У некоторых больных заболевание может рецидивировать, что обуславливается длительной задержкой возбудителя в организме.

При осмотре больного отмечаются гиперемия лица, инъекция сосудов склер и конъюнктив. В 1 – 3-й день болезни часто развивается конъюнктивит, он

сопровождается резью или болью в глазах, обильным слизистым отделяемым и гиперемией конъюнктивы. У взрослых развивается обычно катаральный процесс, нередко односторонний, у детей могут возникать фолликулярные и пленчатые формы конъюнктивита. В некоторых случаях присоединяется кератит.

Носовое дыхание затруднено в связи с отеком слизистой оболочки носа и ринореей. Зев умеренно гиперемирован, более яркая гиперемия в области задней стенки глотки, которая нередко отечна и бугриста. Как и при гриппе, типична зернистость мягкого неба. Миндалины гиперплазированы, часто с беловатыми рыхлыми налетами в виде точек и островков, которые могут быть односторонними или двусторонними. Явления тонзиллита сопровождаются увеличением подчелюстных и шейных лимфатических узлов, реже возникает генерализованное увеличение лимфатических узлов.

Поражение сердечно-сосудистой системы наблюдается лишь при тяжелых формах заболевания. Отмечается приглушение сердечных тонов, изредка выслушивается нежный систолический шум на верхушке сердца. В легких на фоне жесткого дыхания определяются сухие хрипы. Рентгенологически выявляются расширение корней легких и усиление бронхососудистого рисунка, инфильтративные изменения – при

мелкоочаговой аденовирусной пневмонии.

Желудочно-кишечный тракт при аденовирусной инфекции поражается часто. Наблюдаются дисфункция кишечника, боли в животе. Увеличены печень и селезенка.

В гемограмме существенных изменений не находят; иногда выявляются умеренная лейкопения, эозинопения; СОЭ в пределах нормы или несколько повышена. *Осложнения.* К осложнениям относятся отиты, синуситы, ангины и пневмонии. Аденовирусные болезни, как и грипп, способствуют обострению хронических заболеваний.

*Прогноз.* Обычно благоприятный. Но он может быть серьезным при наличии атипичной тяжелой аденовирусной пневмонии.

*Диагностика.* В типичных случаях клиническая диагностика основывается на наличии катаральных явлений, относительно высокой и длительной лихорадки и умеренной интоксикации. Наличие тонзиллита, конъюнктивита, гепатолиенального синдрома облегчает диагноз.

Лабораторная диагностика основана на обнаружении вирусного антигена в эпителиальных клетках слизистой оболочки носоглотки путем применения ИФА, ПЦР, иммунофлюоресцентного метода. Из серологических методов используют РСК, ИФА, РТГА с адено-

вирусным антигеном по данным нарастания титра антител в парных сыворотках в 4 раза и выше.

*Лечение.* При легких формах болезни проводят патогенетическую терапию, включающую гипосенсибилизирующие средства, витамины и симптоматическую терапию. С целью дезинтоксикации используют полиионные растворы для внутривенного капельного вливания.

Этиотропное лечение включает нуклеозидные аналоги (рибавирин), интерфероны или их индукторы. Рибавирин назначают при тяжелом течении аденовирусной инфекции по 0,2 г 3 – 4 раза в день, длительность курса – 3 – 5 дней.

При средней тяжести и тяжелой формах заболевания наряду с названными средствами применяют донорский иммуноглобулин: высокотитрованный секреторный иммуноглобулин А (2 – 3 капли интраназально в каждый носовой ход 3 – 4 раза в сутки в течение первых 3 – 5 дней болезни или ингаляционно 1 раз в день) и высокотитрованный сывороточный иммуноглобулин G внутримышечно в дозе 0,1 – 0,2 мл/кг в первые 3 дня болезни.

Из местных этиотропных средств показаны оксолин (0,25 %), теброфен (0,25 %) в виде мазей интраназально. При лечении вирусного конъюнктивита и кератита применяют местно 0,05 % раствор дезоксири-

бонуклеазы, 20 – 30 % раствор сульфацил-натрия, теброфеновую и флореналевую мази.

В случаях осложнений, вызванных бактериальной флорой, используют антибиотики и сульфаниламидные препараты.

*Профилактика.* Специфическая профилактика не разработана. В очаге инфекции проводят такие же противоэпидемические мероприятия, как и при гриппе.

## **8.4. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция**

Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция (РС-инфекция) – острое респираторное заболевание, характеризующееся умеренно выраженной интоксикацией и преимущественным поражением нижнего отдела дыхательных путей.

Респираторно-синцитиальный вирус был выделен в 1956 г. Дж. Моррисом от шимпанзе во время эпизоотии ринита и назван ССА — *Chimpanzee coryza Agent* – возбудитель насморка шимпанзе. При обследовании больного сотрудника, ухаживающего за обезьянами, было обнаружено нарастание титра антител к этому вирусу. В 1957 г. Р. Ченок [и др.] выделили аналогичный вирус от больных детей и установили его

роль как возбудителя бронхоолита и пневмонии у детей младшего возраста.

**Этиология.** Респираторно-синцитиальный вирус (РС-вирус) относится к роду *Metamuxovirus*, семейству *Paramyxoviridae*, его размеры 90 – 120 нм. Вирус содержит РНК и комплементсвязывающий антиген. На куриных эмбрионах не размножается. В культуре тканей дает особый цитопатический эффект – образование «синцития». Эта особенность вируса и послужила основанием для его названия. Вирус нестойк во внешней среде и легко инактивируется при нагревании и воздействии дезинфицирующих средств.

**Эпидемиология.** Источником инфекции является больной человек и, возможно, вирусоноситель; путь передачи воздушно-капельный.

Болеют преимущественно дети младшего возраста и даже новорожденные. В детских дошкольных коллективах могут наблюдаться эпидемические вспышки, которые длятся от 2 нед. до 3 мес. У взрослых заболевания имеют спорадический характер и протекают, как правило, легко. Заболевания возникают в любое время года, но чаще в холодный период.

**Патогенез и патологоанатомическая картина.** РС-вирус поражает преимущественно нижние отделы дыхательных путей, но нередко воспалительный процесс начинается со слизистой оболочки полости носа

и глотки. У взрослых процесс может этим ограничиться, у детей наблюдается поражение трахеи, бронхов, бронхиол и легких. Развивающийся отек слизистой оболочки, спазм и скопление экссудата способствуют частичной или полной закупорке бронхов и бронхиол, это приводит к ателектазам и эмфиземе легких.

При летальном исходе заболевания находят некротическую пневмонию, некроз трахеобронхиального эпителия, ателектазы, эмфизему, перибронхиальную инфильтрацию. В развитии пневмонии, помимо вируса, имеет значение наслоение бактериальной инфекции.

*Клиническая картина.* Продолжительность инкубационного периода составляет 3 – 6 дней. Заболевание начинается постепенно. В первые дни больные отмечают познабливание, умеренную головную боль, небольшую слабость, сухость и першение в носоглотке, заложенность носа и кашель. Развивающийся ринит сопровождается необильными серозно-слизистыми выделениями из носа. В дальнейшем при присоединении бронхита и пневмонии состояние больного ухудшается, температура тела с субфебрильной повышается до 38 – 39 °С, нарастают головная боль, слабость, появляется одышка. Усиливается кашель, сначала сухой, затем влажный, продуктивный, иногда приступообразный. У детей может развиваться аст-



матический синдром. При развитии пневмонии на фоне бледности кожных покровов выражены цианоз губ, носогубного треугольника, акроцианоз. У некоторых больных РС-инфекцией отмечается инъекция сосудов склер, реже явления конъюнктивита. Мягкое небо умеренно гиперемировано, иногда с зернистостью. Задняя стенка глотки неярко гиперемирована, слегка набухшая, с увеличенными фолликулами. Слизистая оболочка носа гиперемирована и отечна.

Среди клинических вариантов течения РС-вирусной инфекции чаще встречаются пневмония ( $1/2$  случаев) и бронхит ( $1/4$  случаев).

У больных с РС-вирусной инфекцией, клинически протекающей с пневмонией, довольно часто выявляют другие этиологические агенты (стрептококки, аденовирусы и др.).

Пульс обычно соответствует температуре тела, реже наблюдается тахикардия. Тоны сердца слегка приглушены, на верхушке иногда выслушивается систолический шум. Дыхание учащено, в некоторых случаях наблюдается экспираторная одышка. При перкуссии легких отмечаются участки с коробочным оттенком звука, чередующиеся с участками притупления. Дыхание, как правило, жесткое, выслушивается большое количество сухих, а иногда и влажных хрипов.

На рентгенограмме усилен легочный рисунок с участками эмфиземы.

В периферической крови иногда определяется незначительный лейкоцитоз или лейкопения, СОЭ нормальная или слегка повышена.

В зависимости от преобладания поражения тех или иных отделов дыхательных путей различают следующие клинические варианты РС-инфекции: назофарингит, бронхит, бронхиолит, пневмонию. Длительность заболевания при легких формах 5 – 7 дней, при тяжелых формах болезни до 3 нед. и более.

*Осложнения.* Частыми осложнениями РС-инфекции являются отит и пневмония, вызванные вторичной бактериальной флорой.

*Прогноз,* как правило, благоприятный, но он может быть серьезным при развитии бронхиолита и тяжелой пневмонии. У детей раннего возраста доказано участие РС-инфекции в возникновении таких заболеваний, как бронхиальная астма, миокардит, ревматоидный артрит, системная красная волчанка.

*Диагностика.* При клинической диагностике учитывают имеющиеся при РС-инфекции симптомы бронхита и бронхиолита с наличием элементов дыхательной недостаточности, преобладающие над относительно слабыми симптомами интоксикации. Лабораторные исследования проводят вирусологическим,

серологическим и экспрессными методами. Для этиологической экспресс-диагностики используют ПЦР (в частности, метод полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией – метод амплификации специфического фрагмента РНК, или ОТ-ПЦР) и ИФА в назофарингеальных смывах или бронхоальвеолярных аспиратах. «Золотым стандартом» этиологической диагностики является клеточная культура, материал исследования – содержимое носа и глотки, взятый в первые 7 дней болезни. Но метод доступен только в специализированных лабораториях.

Серологические методы (РСК, ИФА) используют для ретроспективной диагностики, так как титр антител нарастает только через 2 – 4 нед. от начала болезни.

*Лечение.* При неосложненном течении болезни сохраняется принцип патогенетической и симптоматической терапии, применяемый при других ОРВИ. Больные с тяжелым течением и осложнениями подлежат госпитализации. Этиотропная терапия находится на стадии разработки. При тяжелом течении используют нуклеозидные аналоги (рибавирин), иммуноглобулины (высокотитрованные иммуноглобулины А и G, специфический антиреспираторно-синцитиального вируса иммуноглобулин), интерфероны (рекомбинантный, лейкоинтерферон, человеческий лимфоцитар-

ный интерферон), индукторы интерферона (кагоцел, амиксин, левомакс).

При бактериальных осложнениях применяют антибиотики и сульфаниламидные препараты.

*Профилактика.* Специфическая профилактика пока отсутствует. Неспецифическая профилактика аналогична разработанной для других ОРВИ.

## 8.5. Риновирусная инфекция

Риновирусная инфекция – острое респираторное заболевание, проявляющееся выраженным поражением слизистой оболочки носа и слабыми симптомами интоксикации.

*Исторические сведения.* Впервые вирусная природа болезни была установлена в 1914 г. W. Kruss при интраназальном заражении добровольцев фильтрами носовой слизи больных так называемыми простудными заболеваниями. В 1960 г. D. A. Tyrrel в лаборатории С. Н. Andrewes выделил группу вирусов, получивших наименование риновирусы.

*Этиология.* Возбудители инфекции относятся к роду *Rhinovirus*, семейству *Picornaviridae*, имеют размер 25 – 30 нм. Их геном представлен РНК. Известны две группы риновирусов – Н1М. Риновирусы не имеют группового антигена. Каждый из 113 выделен-

ных серотипов обладает своим вируснейтрализующим и комплементсвязывающим антигеном. Риновирусы хорошо переносят низкие температуры, но быстро инактивируются при нагревании, высыхании и при воздействии дезинфицирующих средств.

*Эпидемиология.* Источник инфекции – больной человек, у которого вирус содержится в носовом секрете в конце инкубационного и в острый период. Путь передачи – воздушно-капельный. Восприимчивость высокая, заболевают все возрастные группы. Повторные случаи обусловлены различными серотипами вируса.

Риновирусная инфекция встречается в странах с холодным и умеренным климатом, преимущественно в осенне-весеннее время года, в виде спорадических заболеваний и небольших вспышек в семьях и замкнутых коллективах.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* Попадая в верхние дыхательные пути, возбудитель размножается в эпителиоцитах слизистой оболочки носа, вызывая местную воспалительную реакцию с резким набуханием, отеком тканей и обильной секрецией. Гистологически определяется катаральное воспаление с полнокровием и расширением сосудов, десквамацией эпителия, умеренной инфильтрацией лимфоцитами и моноцитами. У детей воспалительный процесс может наблюдаться в гортани, тра-

хее, бронхах.

*Клиническая картина.* Инкубационный период – 1 – 6 дней (в среднем 2 – 3 дня). Болезнь начинается внезапно, иногда после познабливания. Развиваются недомогание, тяжесть в голове, заложенность носа, ощущение сухости, саднение в носоглотке. Вскоре появляются обильные серозные, а затем слизистые выделения из носа, чиханье, реже сухой кашель. Температура нормальная или субфебрильная. Общее состояние мало нарушено.

Объективно определяются гиперемия и набухание слизистой оболочки носа, обильная ринорея. У носовых отверстий кожа мацерирована. Иногда наблюдаются инъекция сосудов конъюнктив и склер, слезотечение. Позже развивается *herpes labialis et nasalis*.

В гемограмме нормальное количество лейкоцитов или небольшой лейкоцитоз, СОЭ не повышена. Заболевание длится в среднем 6 – 7 дней.

*Осложнения.* Встречаются редко и связаны с обострением хронической или присоединением вторичной бактериальной инфекции (гайморит, фронтит, этмоидит, отит, ангина, реже пневмония). У детей младшего возраста болезнь протекает тяжелее, с выраженной интоксикацией, более частыми осложнениями.

*Прогноз.* Благоприятный.

*Диагностика.* Клинический диагноз устанавливается при наличии выраженного ринита и умеренной интоксикации. Этиологическая диагностика базируется на выявлении вируса методом ОТ-ПЦР или ИФА в назальных смывах или серологическим методом (РСК, ИФА) в парных сыворотках с использованием в качестве тест-систем набора смеси серотипов вируса, первую сыворотку берут до 5-го дня от начала болезни, вторую – через 2 – 3 нед.

*Лечение.* Принцип лечения аналогичен терапии других ОРВИ. Этиологическое лечение при доказанной этиологии – дезоксирил интраназально или ингаляционно (препятствует взаимодействию вирусов с клеточными рецепторами) или плеканорил (блокирует риновирусный рецепторсвязывающий домен) внутрь по 200 мг 3 раза в день). При их отсутствии – препараты интерферона, человеческий нормальный иммуноглобулин.

Патогенетическая терапия преследует уменьшение ринореи и отека, также применяют физиотерапевтические методы.

*Профилактика.* Изоляция больного в домашних условиях. Срок изоляции – 5 дней. Контактным назначают интраназально оксолиновую мазь.

## 8.6. Реовирусная инфекция

Реовирусная инфекция – острое инфекционное заболевание, сопровождающееся поражением верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта.

Изучение реовирусной инфекции (приставка «рео» происходит от слов *respiratory enteric orphans*) начато сравнительно недавно. В самостоятельную группу вирусы выделены в 1959 г.

*Этиология.* Реовирусы относятся к семейству *Reoviridae*. Они имеют цилиндрическую форму, размер 70 – 80 нм, содержат РНК. Выделенные у людей реовирусы подразделяются на 3 серотипа.

*Эпидемиология.* Источником инфекции является больной человек и вирусоноситель. Путь распространения – воздушно-капельный. Иногда наблюдается фекально-оральный механизм заражения. Восприимчивость к заболеванию более выражена у детей. Обычно реовирусная инфекция встречается спорадически или в виде локальных вспышек в детских коллективах.

*Клиническая картина.* Инкубационный период составляет 2 – 5 дней. Заболевание сопровождается умеренной интоксикацией, сильнее проявляющейся у детей.



Больные отмечают слабость, познабливание, умеренную головную боль, насморк и кашель. У некоторых из них (чаще у детей) появляются рвота и диарея, боли в животе. Температура субфебрильная, реже достигает 38 – 39 °С.

При осмотре определяются инъекция сосудов склер и конъюнктив, диффузная гиперемия зева. У части больных наблюдается полиморфная экзантема. В легких выслушиваются жесткое дыхание, сухие хрипы. При пальпации живота отмечаются урчание, иногда болезненность в правой подвздошной области. Нередко наблюдается увеличение печени.

В гемограмме иногда умеренная лейкопения или лейкоцитоз, СОЭ не повышена.

*Прогноз.* Благоприятный.

*Диагностика.* Для постановки клинического диагноза обращают внимание на сочетание симптомов поражения верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта.

Без лабораторных исследований диагностировать реовирусную инфекцию сложно. Специфическая диагностика основана на выделении вируса из слизи носоглотки, фекалий, спинномозговой жидкости в культуре клеток, а также на установлении нарастания титра специфических антител в парных сыворотках в РТ-ГА и РСК.

*Дифференциальная диагностика.* Реовирусную инфекцию дифференцируют с ОРВИ другой этиологии, энтеровирусными заболеваниями, микоплазменной инфекцией.

*Лечение* в основном симптоматическое. Антибиотики назначают только в случаях развития бактериальных осложнений.

*Профилактика.* Общие меры профилактики аналогичны проводимым при других острых респираторных заболеваниях.

## **8.7. Коронавирусная инфекция**

Коронавирусная инфекция – зоонозное острое вирусное заболевание, клинически характеризующееся интоксикацией, лихорадкой, поражением респираторного тракта и кишечника.

*Исторические сведения.* Впервые коронавирусы были открыты в 1965 г. D. Tyrrel и M. Вупе от больного, страдавшего острой респираторной инфекцией. Но в течение  $1/3$  века новая этиологическая форма респираторной инфекции не привлекала особого внимания со стороны здравоохранения, пока в Южном Китае с ноября 2002 по июль 2003 г. не была зафиксирована вспышка атипичной пневмонии. Новое заболевание получило название тяжелого острого респираторного

торного синдрома (ТОРС) или Severe acute respiratory syndrome (SARS). В течение недель ТОРС распространился из Гонконга к началу 2003 г. в 37 стран и, по данным ВОЗ, стал причиной 8273 случаев заболеваний и 775 смертей (летальность – 9,6 %).

Сотрудники CDC (США) изолировали вирус, вызывающий ТОРС из мокроты двух больных атипичной пневмонией, установили схожесть полученного изолята с вирусами семейства *Coronaviridae*. Серологические методы также подтвердили наличие антител к вирусам этой группы. Возбудитель получил название SARS-связанный коронавирус. Правда, изучение генома вируса показало, что он только частично связан с известными коронавирусами (последовательности нуклеотидов идентичны лишь в 50 – 60 %). Вирус получил название SARS-CoV.

В середине 2003 г. экспертами ВОЗ было объявлено о прекращении распространения ТОРС (SARS) в Тайване, остававшемся последним в списке регионов с продолжающейся передачей вируса. Пандемия ТОРС была взята под контроль ценой исключительных по строгости противоэпидемических мер в условиях недостаточного знания о природе заболевания, отсутствия вакцины и эффективных схем этиотропной терапии.

История эпидемии ТОРС и расшифровки ее этио-

логии свидетельствует, каких успехов в короткий срок можно достичь при целенаправленной комплексной работе ученых мира.

В июне 2012 г. был выделен новый коронавирус, получивший название MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus, или в переводе – средневосточный респираторный синдром коронавируса), так как вирус выявлен как возбудитель респираторных инфекций на Ближнем Востоке. Первый заболевший в июне 2012 г. мужчина из Саудовской Аравии вскоре умер от острой пневмонии и почечной недостаточности. На середину 2013 г. общее число лабораторно подтвержденных случаев инфицирования MERS-CoV достигло 44, включая 22 смертельных. Наибольшее число случаев зафиксировано в Саудовской Аравии, десять из них закончились смертью больных. Распространение вируса затронуло и другие страны Ближнего Востока – Иорданию, Катар, Объединенные Арабские Эмираты, страны Европы – Германию, Великобританию и Францию, а также Тунис. Как отмечает ВОЗ, все европейские случаи заражения прямо или косвенно связаны с посещением стран Ближнего Востока. Из числа зарегистрированных случаев инфекция протекала у некоторых больных в легкой форме, но у большинства пациентов развивалось тяжелое острое респираторное заболева-

ние с высокой температурой, требующее госпитализации и в половине случаев приведшее к смертельному исходу.

В 2013 г. ВОЗ экстренно созывает комитет, цель которого определить, представляет ли новый коронавирус, появившийся в 2012 г. на Ближнем Востоке, серьезную опасность для глобального общественного здоровья. Последний раз подобный комитет созывался ВОЗ в 2009 г. для борьбы с пандемией гриппа H1N1.

Коронавирус был обнаружен у 79 жителей стран Ближнего Востока, 42 из них скончались. В 2013 г. заболеваемость вирусом MERS-CoV неуклонно растет. Эксперты отмечают, что большинство зараженных не контактировали друг с другом. Следовательно, резервуаром вируса может являться какое-либо животное, либо вирус способен передаваться от человека к человеку каким-то пока не изученным путем.

*Этиология.* Коронавирусы – это семейство РНК-содержащих вирусов средней величины (размер вириона составляет от 80 до 220 нм), подразделяемых в зависимости от генетических свойств на 3 группы:

- коронавирусы человека 229E (HCoV-229E);
- коронавирусы человека OC43 (HCoV-OC43), NL63 (HCoV-NL63), кишечные коронавирусы человека (HECoV – human enteric coronavirus), SARS-CoV

(ТОРС-коронавирус человека), MERS-CoV (СВРС-коронавирус человека);

– торавирусы человека (HNoV).

Название семейство получило по той причине, что ворсинки на оболочке вируса по форме напоминают солнечную корону во время затмения. Типовым видом коронавирусов считают вирус инфекционного бронхита птиц, но в семейство входят также коронавирусы человека.

Коронавирусы размножаются в цитоплазме инфицированных клеток, при этом дочерние вирионы появляются через 4 – 6 ч после инфицирования.

Во внешней среде коронавирусы нестойки, разрушаются при температуре 56 °С за 10 – 15 мин.

Коронавирусы преимущественно вызывают респираторные инфекции, у взрослых это инфекции верхних дыхательных путей, у детей могут поражаться бронхи и легкие. Некоторые коронавирусы выделены из фекалий детей с проявлением гастроэнтерита, что свидетельствует о возможности вирусов поражать желудочно-кишечный тракт. Имеются сообщения о выделении коронавирусов из мозга больных рассеянным склерозом.

Точное число вирусов, способных вызывать заболевание у человека, пока неизвестно, так как многие коронавирусы не культивируются в культуре тка-

ни. Репликационный процесс осуществляется в цитоплазме и проходит весьма медленно.

К настоящему времени ученым нескольких исследовательских лабораторий Америки, Голландии и Германии независимо друг от друга удалось полностью расшифровать геном вируса, открытого в 2003 г. и вызывающего ТОРС. Геном вируса представлен полиаденилированной РНК. Гены, кодирующие структурные белки (S – шипа, E – оболочки, М – мембраны и N – нуклеокапсида), являются характерными для всех коронавирусов. Сравнительный анализ нуклеотидных последовательностей, кодирующих ферменты и структурные белки вируса ТОРС и других коронавирусов, указывает на высокую гомологию данных участков геномов. Вместе с тем различия в соответствующих нуклеотидных последовательностях позволяют провести четкую границу между вирусом ТОРС и другими коронавирусами. Эти различия более характерны для структурных белков, нежели для ферментов, и в целом полученные данные позволяют сделать вывод о возникновении новой группы в составе рода коронавирусов.

Следовательно, вирус ТОРС несет в себе черты рода коронавирусов и в то же время отличается от всех известных представителей этой группы. Несмотря на известную нуклеотидную последовательность генома

вируса ТОРС, вопрос о его происхождения до сих пор остается открытым и потенциальный предшественник данного вируса среди коронавирусов животных еще не известен.

Хотя вирус ТОРС продолжают изучать, сегодня установлена его исключительная по сравнению с другими коронавирусами устойчивость к действию факторов окружающей среды. При комнатной температуре вирус способен сохранять жизнеспособность на пластиковых поверхностях до 72 ч, в фекалиях – более 2 сут, а при повышении рН последних (например, при диарее) – до 4 сут. Моча больного ТОРС может содержать живой вирус на протяжении по крайней мере 24 ч. Причем вирус в сроки до 96 ч, находясь вне организма больного, способен вызывать заболевание.

Установлено, что вирус ТОРС является комбинацией птичьих коронавирусов и возбудителей болезней млекопитающих. Вирус сделался опасным для человека за три мутации: первая мутация позволила вирусу перейти с животных на людей, вторая мутация позволила ему передаваться от человека к человеку, третья мутация позволила коронавирусу стабилизироваться и привыкнуть к новому типу носителя. Благодаря генам вируса млекопитающих гибридный возбудитель может заражать людей, а благодаря птичьим – вызывать у них тяжелые заболевания. По-видимо-



му, в случаях, когда таким путем появлялись вирусы гриппа, на Земле возникали самые тяжелые эпидемии (пандемии) в истории человечества.

Вирус чувствителен к ультрафиолетовому излучению, к действию высоких температур: при температуре 56 °С инаktivация вируса происходит через 15 мин. Вирус чувствителен к дезинфектантам, он погибает через 5 мин под действием 10 % раствора гипохлорита натрия, формальдегида, 75 % раствора этилового спирта, 2 % раствора фенола.

Новый коронавирус, открытый в 2012 г. и получивший название MERS-CoV, пока изучен слабо. Специалисты из Боннского медицинского центра в Германии установили, что коронавирус MERS-CoV имеет родственные связи с вирусом SARS и вызывает заболевание со сходной клинической картиной.

Полагают, что новый коронавирус и SARS используют разные рецепторы, но MERS-CoV может использовать рецепторы на поверхности клеток легких человека, что делает его более инфекционным, чем SARS. MERS-CoV легко поражает клетки дыхательного эпителия и размножается в них быстрее, чем вирус SARS. Вирусологи выяснили, что вскоре после того, как MERS-CoV внедряется в клетки легких, он, так же как и вирус SARS, вызывает изменения в регуляции клеточных генов, но делает это в больших масштабах.

Врожденный иммунитет слабо отвечает как на тот, так и на другой вирус, однако MERS-CoV оказался чувствителен к интерферону – фактору приобретенного иммунитета.

*Эпидемиология.* Коронавирусы – давно известное семейство вирусов, подразделяющееся на три группы. Представители первой (возбудители перитонита собак, кошек, инфекционного гастроэнтерита свиней, человеческий коронавирус 229E и др.) и второй (возбудители гепатита кошек, собак, человеческий коронавирус OC43 и др.) вызывают заболевания у млекопитающих, а третьей – только у птиц. У человека до появления вируса ТОРС представители этого семейства (человеческие коронавирусы 229E, OC43) считались возбудителями нетяжелых респираторных вирусных заболеваний.

Источником инфекции HCoV является больной человек, SARS-CoV – обезьяны, включая гималайских пальмовых циметин, реже – птицы и ряд домашних и диких животных, источник MERS-CoV пока не уточнен. Механизм передачи – воздушно-капельный, воздушно-пылевой, контактно-бытовой и фекально-оральный. К факторам передачи относятся выделения носоглотки, рвотных масс, фекалий больного, фекалии птиц и животных. Вызываемые коронавирусами HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-HL63,

HECoV (human enteric coronavirus) заболевания распространены повсеместно. ТОРС в основном был распространен в Юго-Восточной Азии, MERS-CoV – в Средне-Восточной Азии (Аравийский полуостров).

Этапы эпидемии ТОРС: а) ноябрь 2002 г. – диагностированы первые случаи среди людей; б) март 2003 г. – ВОЗ была объявлена «глобальная тревога» в связи с распространением атипичной пневмонии; в) апрель 2003 г. – ВОЗ было объявлено, что этиологическим агентом «атипичной пневмонии» является вирус SARS, относящийся к семейству коронавирусов, но не родственный ни одному из известных штаммов этого вируса.

Первые случаи ТОРС были выявлены в южнокитайской провинции Гуандун (Китай), заболевание распространялось от больного к членам семьи и среди медработников, обслуживающих больных и членов семьи. За короткий срок (с 16 ноября 2002 г. по 9 февраля 2003 г.) было зарегистрировано 305 случаев заболевания, из них 5 с летальным исходом. При этом около 30 % заболевших составлял персонал клиник, в которых находились на лечении больные новым инфекционным заболеванием. Затем заболевание из первичного очага распространилось на Вьетнам, Сингапур, Таиланд, Гонконг, Канаду, Тайвань, Соединенные Штаты. Наибольший рост количества заболев-

ших происходит в апреле 2003 г., когда было зарегистрировано более 4000 новых случаев на территории 29 стран, в том числе Африки и Южной Америки.

В начале 2003 г. исследователи из Гонконга выделили от больных ТОРС вирус из семейства *Coronaviridae*. Аналогичные данные были получены лабораториями США и Германии. Через месяц М. Смит завершил секвенирование РНК вируса, а ВОЗ подтверждает роль новой разновидности коронавируса как возбудителя ТОРС.

Эксперты по глобальным эпидемиям призвали мировые правительства предпринять все возможное, чтобы не допустить распространения угрозы, которую представляет собой ТОРС, допуская, что болезнь может быть гораздо опаснее СПИДа ввиду того, что она распространяется чрезвычайно быстро.

Основной способ распространения ТОРС связан с контактом с респираторными секретами больного ТОРС. На основании полученных тест-систем в ПЦР было установлено, что вирус постоянно присутствует у больных ТОРС и его нет у здоровых лиц. У больных наибольшая концентрация вирусной РНК (до 100 млн молекул в мл) обнаружена в слюне и весьма низкий ее уровень определяется в плазме крови в течение острой стадии и в испражнениях в стадии выздоровления. Наличие вируса в высоких концентрациях в

слоне соответствует высокому уровню контагиозности болезни и объясняет основной путь передачи. Обнаружение вируса в испражнениях в стадии реконвалесценции сближает этот вирус с другими представителями группы кишечных коронавирусов. Кроме того, сравнительная устойчивость вируса во внешней среде допускает фекально-оральный механизм передачи, хотя этот механизм передачи не играет ключевой роли.

Вопрос о роли животных в распространении ТОРС, как и о происхождении первого случая заболевания, по-прежнему остается открытым. Полагают, что инфицированный человек на протяжении инкубационного периода не представляет опасности для окружающих, он становится источником инфекции при наличии клиники болезни.

Факторами риска развития ТОРС являются:

- работа в медицинском учреждении;
- близкий и/или продолжительный контакт с больным ТОРС, с его респираторными секретами, фекалиями или биологическими жидкостями;
- пожилой возраст;
- мужской пол;
- наличие сопутствующих заболеваний.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.*

Болезни, вызываемые коронавирусами, включают:

- инфекции дыхательных путей;
- инфекции желудочно-кишечного тракта, встречающиеся главным образом у детей моложе 12 мес.;
- некоторые неврологические синдромы.

У человека доминирует респираторный вариант коронавирусной инфекции. Механизм развития патологического процесса при ТОРС схематически представлен на рис. 17.

*Клиника.* Клиническая картина при коронавирусной инфекции, вызванной коронавирусами HCoV-229E и HCoV-OS43, не отличается от других ОРВИ.

Инкубационный период болезни длится от 2 до 10 дней (в отдельных случаях до 16 сут и более). Для клиники характерны лихорадка, сухой кашель, одышка, головная боль, явления гипоксии. В крови выявляется лейкопения, лимфопения, умеренное повышение активности АЛТ (последнее свидетельствует, что репликация вируса осуществляется не только в ткани легких).

Почти у всех больных заболевание начинается с лихорадки (98 %). Кашель и миалгия выявляются у половины больных, ринорея – у каждого четвертого, в 20 % случаев больные жалуются на боль в горле, в 10 % – на расстройство стула.

*Особенности коронавирусного заболевания, вызванного SARS-CoV.* Заболевание начинается остро

по гриппоподобному типу: высокая температура, головная боль, кашель, артралгии, миалгии. Первая фаза может длиться от 3 до 7 сут. Заболевания средней тяжести и тяжелые формы связаны с развитием коронавирусной пневмонии. Процесс быстро поражает нижний отдел респираторного тракта и характеризуется развитием долевого, многоочаговой или сливной пневмонии. Состояние больного ухудшается, температура снижается до субфебрильных цифр, потом резко повышается до 39 – 40 °С, появляются упорный непродуктивный кашель, затруднение дыхания, прогрессирующе нарастают симптомы дыхательной недостаточности. Иногда физикальные изменения не определяются, но могут выслушиваться мелкопузырчатые хрипы и определяться участки притупления перкуторного звука. У большинства больных дальнейшее состояние улучшается и наступает выздоровление, но в 10 – 20 % болезнь прогрессирует с развитием острого респираторного дистресс-синдрома. Для SARS не характерны реакция корней легких, увеличение медиастинальных лимфатических узлов, выпот в плевральную полость и распад легочной ткани. В табл. 24 представлена частота основных симптомов ТОРС.



*Рис. 17.* Механизм развития патологического процесса при ТОРС

*Таблица 24*

**Частота наиболее характерных симптомов ТОРС**



Симптомы	Частота, %
Лихорадка	95–100
Сухой кашель	45–55
Миалгия	50
Хрипы в легких аускультативно	30–40
Одышка	30–40
Ринорея	20–30

При аускультации у  $\frac{1}{3}$  больных выслушиваются в легких хрипы и, как характерно для атипичных пневмоний, у всех больных воспаление легких подтверждается рентгенологически.

Наличие изменений на рентгенограмме органов грудной клетки является типичным для ТОРС уже в острой лихорадочной фазе болезни и отмечается в 70 – 80 % случаев.

Вначале появляется небольшое негетогенное затемнение, одно- или двустороннее. Через 1 – 2 дня инфильтрация легочной ткани может приобрести генерализованный (очагово-сливной) характер. Но для ТОРС не характерно развитие плеврального выпота, деструкции легочной ткани и внутригрудной лимфаденопатии.

Четкие рентгенологические изменения могут не со-

ответствовать умеренно выраженной клинике и/или акустической симптоматике.

Иногда рентгенологические изменения в легких на момент появления лихорадки могут отсутствовать, описаны случаи ТОРС без рентгенологических признаков легочной инфильтрации на протяжении всего заболевания.

Примерно у половины инфицированных коронавирусы вызывает отчетливо выраженное заболевание. У 10 % пациентов заболевание протекает в очень тяжелой форме и приводит к летальному исходу.

Условно выделяют три фазы болезни. Первая фаза, или период продрома, продолжается 3 – 7 сут и характеризуется лихорадкой, мышечными болями, зачастую ознобом, непродуктивным кашлем, головной болью и оглушенностью. В этот период респираторные симптомы выражены слабо. Обычно на 2 – 7-е сутки появляется непродуктивный кашель. При проведении адекватной терапии, рекомендуемой экспертами ВОЗ, у части пациентов к концу первой недели все симптомы заболевания разрешаются полностью.

При прогрессировании болезни спустя 3 – 7 дней от ее начала процесс переходит во вторую фазу заболевания, характеризующуюся нарастанием выраженности респираторных симптомов: у больных усиливается кашель, появляются затрудненное дыхание

и одышка. В 80 % случаев появляются или прогрессируют рентгенологические изменения в легких. Иногда у больных появляется диарея.

На 10 – 15-е сутки после появления симптомов наблюдается сероконверсия. У 10 – 20 % больных возникает необходимость проведения интенсивной терапии. У половины таких пациентов развивается тяжелая острая дыхательная недостаточность, требующая ИВЛ.

Третья фаза начинается на 7 – 8-й день болезни и в 85 % случаев характеризуется новым пиком лихорадки. У 80 % пациентов отмечается ухудшение рентгенологической картины, у 45 % – прогрессирование респираторных симптомов. Лабораторное обследование выявляет лейкопению (у каждого четвертого больного), лимфопению (в 40 – 70 %), тромбоцитопению (в 40 %), повышение активности трансфераз (у  $\frac{1}{3}$  больных).

Та же клиника во многом характерна для заболевания, вызванного вирусом MERS-CoV, но в более тяжелой форме. У большинства людей, которые были инфицированы вирусом, вызывающим MERS-CoV, развилось тяжелое острое респираторное заболевание с симптомами лихорадки, кашля и недостаточности дыхания. Половина из них умерла. Небольшое число больных имели среднюю степень поражения респи-

раторного тракта. На май 2013 г. из 50 выявленных в мире больных умерло 27, в том числе 38 заболевших приходится на Саудовскую Аравию, из которых умер 21 больной.

Таким образом, SARS – тип коронавируса, выделенного в 2003 г., отдаленно связан с новым вирусом, MERS-CoV. Вирусы одного семейства, вызывают тяжелые симптомы, но SARS характеризуется еще мышечными болями и ознобом. Главная разница между двумя вирусами состоит в том, что MERS-CoV не передается так же легко, как вирус SARS.

*Диагностика.* Клиническая диагностика коронавирусной инфекции затруднена, так как отсутствуют какие-либо симптомы, отличные от других ОРВИ. Диагностировать SARS и MERS-CoV помогает эпидемиологический анамнез (пребывание в регионе их распространения) и тяжелое течение с клиникой острого респираторного синдрома, выраженной интоксикацией, гиперпирической лихорадкой, признаками интерстициального отека легких, полиорганной недостаточностью.

Этиологическая диагностика коронавирусной инфекции базируется на ОТ-ПЦР и ИФА, материалом для исследования служат слизь из зева, мокрота, кровь, моча и кал.

Серологическая диагностика имеет ретроспектив-

ное значение, при этом используют следующие методы исследования: ИФА (позволяет определять наличие IgM и IgG, достоверные положительные результаты отмечаются в среднем через 21 день после появления симптоматики болезни), РСК, РНГА (диагностические титры антител появляются с 5-го дня от начала болезни).

Появление антител к коронавирусу в динамике наблюдения свидетельствует о перенесенном или переносимом заболевании, а отсутствие антител через 21 сут после появления симптомов заболевания с большой вероятностью говорит о том, что больной не переносил коронавирусную инфекцию.

*Лечение.* Современная терапия легкого и средней тяжести течения коронавирусной инфекции не отличается от принципов терапии других ОРВИ. Но остается проблемой терапия SARS и MERS-CoV.

Лечение тяжелых форм коронавирусных заболеваний, включая SARS, основано на использовании противовирусных препаратов: рибавирина, интерферонов, специфических иммуноглобулинов (плазма крови людей, переболевших SARS); для предупреждения бактериальных осложнений применяются антибиотики (бета-лактамы, фторхинолоны, цефалоспорины, тетрациклины). В качестве основного противовирусного препарата для лечения ТОРС (SARS)

используется рибавирин, обладающий противовирусной активностью, в том числе и по отношению к коронавирусам. Его назначают в дозе 10 мг/кг через 8 ч во внутрь (или внутривенно) в течение 7 – 10 дней. Чаще рибавирин сочетают с  $\alpha$ -интерфероном и нередко в комплексе со стероидными гормонами.

За рубежом принята схема лечения: рибавирин в дозе 8 мг/кг через каждые 8 ч в вену в течение 10 дней и гидрокортизон по 100 мг через каждые 6 ч.

Показанием к включению в терапию кортикостероидов являются:

- прогрессивное ухудшение клинических симптомов;
- прогрессивное ухудшение рентгенологических данных;
- снижение насыщения крови кислородом;
- длительная лимфопения.

В Китае хорошие результаты получены при введении тяжелым больным плазмы от переболевших атипичной пневмонией.

В последнее время усиленно исследуется эффективность глицирризина (*glycyrrhizin*) – вещества, выделенного из корня солодки (*Glycyrrhiza glabra*). Препарат обладает доказанной противовирусной и иммуномодулирующей активностью. Эффективность глицирризина при СПИДе, вирусных гепатитах В и С,

а также многих других вирусных инфекциях была продемонстрирована в ряде исследований. Немецкие ученые, изучая эффективность различных противовирусных препаратов против ТОРС *in vitro* (6-азауридин, пиразофурин, микофеноловая кислота, рибавирин и глицирризин), нашли, что в наибольшей степени репликацию вируса угнетал глицирризин, и не выявили какого-либо эффекта рибавирина.

**Прогноз.** По расчетам экспертов ВОЗ, летальность при SARS в среднем составляет 15 % с колебаниями в различных возрастных группах от 0 до 50 %, при MERS-CoV – свыше 50 % от всех заболевших.

Погибают больные на фоне прогрессирующей дыхательной недостаточности. Факторами риска и показателями возможного тяжелого течения и осложнений, требующих интенсивной терапии и вентиляционной поддержки, являются:

- пожилой возраст;
- выраженная лимфопения;
- повышение активности АЛТ;
- позднее начало лечения стероидами.

**Профилактика.** Экспертами ВОЗ были разработаны основные принципы профилактики ТОРС:

- запрещение для посещения регионов, неблагоприятных в отношении данной инфекции;
- строгий противоэпидемический контроль лиц,

возвращающихся из регионов, неблагоприятных в отношении данной инфекции (выявление лиц с повышением температуры, признаками инфекции дыхательных путей и пищеварительного тракта, обработка транспортных средств дезинфекционными средствами);

– использование индивидуальных масок однократного применения в случае необходимости контакта с лицами, подозрительными в отношении развития инфекции.

Каждый прибывший из неблагополучных по ТОРС регионов в случае повышения температуры тела и появления симптомов респираторной инфекции в течение 10 дней (максимальный срок инкубационного периода) должен обратиться к врачу для своевременной диагностики болезни и лечения.

Как отмечает ВОЗ, основной вывод по профилактике MERS-CoV – нельзя путешествовать в некоторые страны, связанные с этим заболеванием.

Министерство здравоохранения Саудовской Аравии предостерегает пожилых и больных мусульман воздержаться от участия в хадже, а причина этой рекомендации – распространение нового коронавируса MERS-CoV: на территории королевства на июль 2013 г. выявлено 65 случаев заболевания, 38 из них закончились летальным исходом.



## ВОПРОСЫ К ГЛАВЕ

1. Для каких нозологических форм ОРВИ характерно сочетание следующих симптомов: а) высокая температура, головная боль, миалгия, трахеит, непродуктивный насморк; б) субфебрильная температура, ларингит, ринит; в) высокая температура, увеличение миндалин, лимфатических узлов, фарингит?

2. Какие симптомы не характерны для аденовирусной инфекции: а) высокая температура; б) фарингит; в) ринит; г) лимфаденопатия; д) артриты?

3. При какой ОРВИ назначают ремантадин: а) грипп; б) парагрипп; в) риновирусная инфекция; г) аденовирусная инфекция?

4. Для какой ОРВИ характерен трахеит: а) грипп; б) парагрипп; в) риновирусная инфекция; г) аденовирусная инфекция; д) респираторно-синцитиальная инфекция?

5. Проведите дифференциальную диагностику между аденовирусной инфекцией и дифтерией.

6. При какой ОРВИ наблюдается осложнение ложный круп: а) грипп; б) парагрипп; в) риновирусная инфекция; г) аденовирусная инфекция?

7. Какой симптом не характерен для парагриппа: а) лимфаденопатия; б) кашель; в) насморк; г) осиплость

голоса; д) повышение температуры тела?

8. Наиболее характерный симптом для риновирусной инфекции: а) обильные водянистые выделения из носа, чихание; б) пленки в носу; в) гипертермия; г) ложный круп; д) трахеит?

9. Перечислите нозологические формы, относящиеся к ОРВИ, и укажите *locus minoris* для каждой из них.

10. Что понимается под названием «птичий грипп»?

11. В чем различие понятий «ОРЗ» и «ОРВИ»?

12. Опишите клинику ТОРС.

## **Глава 9. ВИРУСНЫЕ И ПРИОННЫЕ ИНФЕКЦИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

### **9.1. Полиомиелит**

Полиомиелит (*Poliomyelitis: polios* – серый, *myelos* – спинной мозг) (син.: болезнь Гейне – Медина, детский церебральный паралич) – острая энтеровирусная инфекция, которая варьирует по тяжести клинических проявлений от легкого заболевания без какой-либо симптоматики до тяжелых параличей с развитием инвалидности. До конца 50-х гг. XX в. полиомиелит был грозной болезнью, эпидемии которой в разных стра-

нах уносили многие тысячи жизней. Из числа заболевших около 10 % погибали, а еще 40 % становились инвалидами.

*Исторические сведения.* Полиомиелит в виде sporadic случаев известен с древних времен. С середины XIX в. отмечались локализованные вспышки в отдельных странах (Швеция, США, Дания, Германия), а с середины XX в. полиомиелит стал грозной эпидемической болезнью, охватившей американский и европейский континенты. Систематическое описание полиомиелита приведено немецким ортопедом Я. Гейном, который в 1840 г. описал «детский спинальный паралич». В 1887 г. шведский врач К. О. Медин наблюдал вспышку «эпидемического детского полиомиелита» в Стокгольме. За выделение вируса полиомиелита Д. Эндерс, Т. Уэллер и Ф. Робинс получили Нобелевскую премию в 1949 г. В 1952 г. Д. Солк создал первую в мире инактивированную вакцину, а А. Сэбин в 1955 г. – живую аттенуированную вакцину, после чего началась повсеместная иммунизация населения. Это привело к прекращению эпидемий полиомиелита. В 1977 г. Д. Солк в содружестве с Голландским королевским институтом вакцин и Институтом Мерье (Франция) создал новый, усиленный вариант инактивированной вакцины.

*Этиология.* Возбудитель полиомиелита относится

семейству *Picornaviridae*, роду *Enterovirus* и представлен I – III серотипами. Вирус устойчив во внешней среде, длительно (до 2 – 4 мес.) сохраняется в воде, молоке, фекальных массах, не теряет жизнеспособности при низких температурах; погибает под действием ультрафиолетового облучения, хлорамина, перекиси водорода и при кипячении. *Эпидемиология.* Полиомиелит является повсеместно распространенной инфекционной болезнью, которая в конце XIX – начале XX столетия приобрела выраженный эпидемический характер.

В природе циркулируют дикие штаммы вируса, но в связи с введением живой ослабленной вакцины не исключается возможность мутации и восстановления патогенных свойств у отдельных клонов вакцинных штаммов. Поэтому в сроки от 4 до 30 дней возможно развитие вакциноассоциированных случаев заболевания непосредственно у реципиента вакцины, у контактных этот срок увеличивается до 60 дней. Частота вакциноассоциированного полиомиелита у привитых, получивших первую дозу вакцины, как правило, составляет 1: 1,5 млн человек, у контактных – 1: 3,3 млн доз трехвалентной полиомиелитной пероральной вакцины.

Резервуаром и источником вируса является человек, больной или вирусоноситель. Продолжитель-

ность вирусоносительства реконвалесцентов составляет 15 – 40 дней от начала заболевания, иногда доходит до нескольких месяцев. Особое значение в распространении инфекции имеют больные abortивными и бессимптомными формами болезни (вирусоносители). Вирус полиомиелита выделяется с испражнениями больного или с отделяемым из носоглотки, вследствие чего заражение происходит фекально-оральным или воздушно-капельным путями.

Естественная восприимчивость людей к вирусу полиомиелита незначительна, преимущественно болеют дети в возрасте до 7 лет, особенно до первого года жизни, хотя возможна заболеваемость и взрослых.

Перенесенная инфекция обеспечивает стойкий длительный типоспецифический иммунитет независимо от клинической формы болезни. Для полиомиелита характерна летне-осенняя сезонность.

В 1988 г. ВОЗ приняла решение о ликвидации полиомиелита к 2000 г., что означает прекращение циркуляции в природе дикого вируса полиомиелита, а это возможно только при массовой вакцинопрофилактике (охват прививками не менее 85 %). В результате количество зарегистрированных случаев заболевания к 1999 г. резко снизилось: с 350 тыс. в 125 странах до 5 300 – в 30 странах.

Но проблема ликвидации полиомиелита оказалась

более серьезной, чем казалось в Западном полушарии, которое уже было объявлено как свободная от полиомиелита территория. Впервые с 1991 г. в 2000 г. вновь регистрируются случаи полиомиелита: в Доминиканской республике зарегистрировано два случая, на Гаити – один, и еще 16 случаев инфекции рассматриваются как вероятный полиомиелит. Вспышка вызывает озабоченность, так как причиной вспышки стал не «дикий» вирус полиомиелита, а мутировавший вирус из живой полиовакцины. Дело в том, что после прививки (закапывание вакцины в рот) вакцинный вирус интенсивно размножается в кишечнике у привитых и так же интенсивно выделяется во внешнюю среду. После многократной циркуляции через привитых и непривитых ослабленный вакцинный вирус вновь приобретает патогенность и становится способным вызывать вакциноассоциированный полиомиелит с развитием стойких параличей.

Заболевают вакциноассоциированным полиомиелитом не сами привитые (вирус у которых может выделяться в течение 7 лет), а дети, не получившие прививку. Заражение происходит контактным путем. Мутировавший вакцинный вирус, как установили японские исследователи, обнаруживается в канализационных водах в течение длительного времени после проведения массовых прививок живой вакциной.

В СССР эпидемическое распространение полиомиелита началось с 1954 г. В середине 1950-х гг. в стране регистрировалось от 10 до 13,5 тыс. случаев заболеваний этой инфекцией. К 1958 г. заболеваемость полиомиелитом в СССР достигла 10,6 случая на 100 тыс. населения. Напряженная эпидемиологическая ситуация продолжалась вплоть до 1961 г., заболеваемость резко снизилась после массовой (было привито более 100 млн человек, или около 80 % населения) вакцинации населения живой вакциной из штаммов Сэбина (производство вакцины и осуществление массовой иммунизации осуществлялось по инициативе и под руководством М. П. Чумакова и А. А. Смородинцева). В последующие годы заболеваемость снизилась более чем в 200 раз и составила от 560 случаев в 1963 г. до 61 случая в 1967 г. В последующие годы заболеваемость носила спорадический характер. В 1970-е гг. регистрировалось от 18 до 69 случаев полиомиелита в год. В 1980 – 1990-е гг. регистрировалась спорадическая заболеваемость, более 80 % территорий страны были свободны от этой инфекции. Тем не менее вспышки полиомиелита имели место в 1982 г. в Дагестане и Чечено-Ингушской Республике, в 1986 г. – в Дагестане. В 1995 г. в Чеченской Республике была зарегистрирована вспышка полиомиелита, в результате которой заболели 150 детей.

Заболевания были преимущественно среди непривитых детей в возрасте до 7 лет, из которых большая часть имела возраст до 4 лет.

Проведенные мероприятия профилактического характера позволили полностью ликвидировать заболеваемость к 2000 г., а с 2002 г. Российская Федерация в составе Европейского региона сертифицирована Всемирной организацией здравоохранения как территория, свободная от полиомиелита. Но в 2010 г. в России в связи с завозом в страну дикого полиовируса эпидемиологическая ситуация по полиомиелиту осложнилась, было выявлено 17 больных острым паралитическим полиомиелитом, из них 5 случаев было ассоциировано с вакциной. Были проведены противоэпидемические мероприятия, и в 2011 г. уже не было выявлено ни одного больного.

По оценке экспертов ВОЗ, в мире только в 1992 г. острым паралитическим полиомиелитом заболело около 140 тыс. человек. Кумулятивное число взрослых и детей, страдающих паралитическими заболеваниями как осложнениями перенесенного полиомиелита, составляет от 10 до 20 млн человек. Благодаря проведенным мероприятиям ВОЗ в 2012 г. в мире было зарегистрировано только 222 случая полиомиелита, вызванного диким полиовирусом. В основном случаи болезни регистрировались в эндемичных странах



(Нигерия, Афганистан, Пакистан).

*Патогенез и патологоанатомическая картина.*

Выделяют 4 фазы в развитии полиомиелита: энтеральную, лимфогенную, вирусемию, невральную. Входными воротами является ротоглотка. Вирус размножается и накапливается в лимфоидных образованиях кишечника и глотки (энтеральная фаза), откуда распространяется в шейные и мезентериальные лимфатические узлы (лимфогенная фаза) и затем поступает в кровь. Из кровеносного русла вирус разносится по органам и тканям, преимущественно попадая в печень, селезенку, костный мозг, лимфатические узлы, где накопление его достигает наивысшего уровня, и с повторным поступлением в кровь развивается основная вирусемия (фаза вирусемии). С ней связаны первые симптомы заболевания. Из кровеносных сосудов у части больных (в 1 % случаев инфицирования вирус преодолевает гематоэнцефалический барьер) вирус может проникать в ЦНС (невральная фаза). В нервной системе вирус распространяется вдоль нервных стволов и в процессе внутриклеточного размножения разрушает двигательные ядра передних рогов спинного мозга, ствола и даже больших полушарий. Преимущественно поражаются рога серого вещества спинного мозга, ядер продолговатого мозга и варолиева моста мозга, что приводит к развитию вялых пара-

личей мышц конечностей, туловища, шеи, межреберной мускулатуры. На месте погибших нервных клеток образуются нейронофагические узелки с последующим разрастанием глиозной ткани.

*Клиническая картина.* Инкубационный период составляет 2 – 35 дней, чаще 5 – 12 дней. Более чем у 90 % инфицированных клинически полиомиелит протекает в виде бессимптомной инаппарантной формы. Еще в 4 – 8 % случаев заболевание протекает в виде abortивной легкой формы, в 1 % случаев – как серозный менингит и только у 0,5 % инфицированных развивается паралитический полиомиелит.

Как заболевание с четко выраженной циклическостью, полиомиелит протекает в периоды: инкубационный, продромальный, препаралитический, паралитический, восстановительный, резидуальный. В зависимости от клинической формы полиомиелита перечисленные периоды могут быть выражены или отсутствовать. Согласно принятой клинической классификации выделяют следующие клинические формы болезни:

1. Непаралитические формы (до 99 % всей заболеваемости);

- инаппарантная;
- abortивная (висцеральная, «малая болезнь»);
- менингеальная.

2. Паралитические формы (1 %):

- спинальная;
- бульбарная;
- понтинная;
- энцефалитическая;
- смешанная.

По степени тяжести выделяют легкую, средней тяжести и тяжелую формы. По характеру течения – неосложненную и осложненную.

Бессимптомная (инаппарантная) форма протекает как вирусоносительство с локализацией вируса в пределах глоточного кольца и кишечника и не сопровождается клиническими симптомами.

Для abortивной (висцеральной) формы характерны кратковременный общеинфекционный синдром с повышением температуры тела до 38 °С, головная боль, общее недомогание, катаральные явления в виде насморка, ангины, ринита, трахеита, бронхита. У детей раннего возраста преобладающими являются желудочно-кишечные расстройства разнообразного характера, чаще это понос различной степени выраженности, у старших детей часто возникают боли в животе.

Для этих больных характерен также вегетативно-сосудистый синдром в виде потливости, особенно головы, красный дермографизм, тенденция к повышению артериального давления.

Непаралитические формы поражения нервной системы при полиомиелите характеризуются развитием серозного менингита или менингоградикулярного синдрома. При менингеальной форме заболевание начинается остро и может иметь одно- или двухволновое течение. В первом случае в 1 – 2-й день болезни появляются общемозговые симптомы в виде головной боли, повторной рвоты и оболочечных симптомов на фоне высокой температуры. Может определяться горизонтальный нистагм. Больные адинамичны, неохотно садятся, при этом опираются на руки (симптом треножника). При двухволновом течении первая волна протекает с общеинфекционными проявлениями, через 1 – 5 дней апирексии отмечается вторая лихорадочная волна с развитием менингеальных симптомов, степень выраженности которых умеренная. При исследовании ликвора выявляется умеренный лимфоцитарный плеоцитоз ( $30 - 40 \% 10^6$  г/л), содержание белка нормальное или повышенное (до 0,6 – 0,9 г/л). Течение серозного менингита при полиомиелите обычно благоприятное, санация ликвора и выздоровление наступают на 3-й неделе заболевания.

Паралитическая форма полиомиелита встречается в 1 % случаев и обычно проявляется спинальной формой, реже бульбарной, понтинной, или понтобульбарной, энцефалитической, энцефаломиелитической и

полирадикулоневритической. Препаралитический период длится от одного до шести дней. У больного появляются боли, чаще спонтанные, по типу невралгий и миалгий, симптом «скованности позвоночника».

Клиническая симптоматика спинальной формы отличается локализацией параличей, связанных с поражением поясничного или шейного утолщения. В большинстве случаев страдают ноги, реже – руки, преимущественно проксимальные отделы. В тяжелых случаях развивается тетрапарез с поражением мышц туловища. Весьма характерно для полиомиелита асимметричное, мозаичное распределение парезов, что ведет к неравномерному сокращению пораженных и здоровых мышечных групп и определяет раннее развитие органических контрактур.

Наиболее часто в процесс вовлекаются четырехглавая, приводящие, флексорные мышцы нижних конечностей. В связи с поражением мышцы, приводящей бедро, возникает характерная поза больных. Из верхних конечностей чаще страдают дельтовидная, трехглавая мышцы, супинаторы предплечья.

Параличи при полиомиелите появляются внезапно и у большинства больных развиваются в течение нескольких часов, носят типичный вялый периферический характер, сопровождаются гипо- и арефлексией, гипотонией, атрофией и реакцией перерождения.

Тяжесть поражения варьирует от обширных параличей до едва обнаруживаемых изменений рефлекторно-двигательной сферы. Иногда наблюдается поражение сегментов спинного мозга, ответственных за регуляцию сфинктеров, это проявляется нарушением акта дефекации и мочеиспускания.

В ликворе на ранних стадиях болезни наблюдается клеточно-белковая диссоциация (до 30 – 60 %  $10^6$  г/л) с последующим переходом с 10 – 12-го дня болезни в белково-клеточную и нарастанием содержания белка (до 0,4 – 0,7 г/л) при нормальном цитозе на 3-й неделе заболевания, что служит характерным лабораторным признаком полиомиелита.

При паралитической форме полиомиелита атрофии появляются на 7 – 10-й день от начала паралича и заметны уже через 2 нед. В это же время возникают трофические расстройства, а именно ноги и руки становятся холодными на ощупь, кожа приобретает синюшный оттенок, отмечается потливость, а в дальнейшем замедляется рост пораженной конечности.

Восстановительный период начинается обычно через неделю от начала паралитической фазы с восстановления с тех мышц, которые поражались в последнюю очередь. Длительность восстановительного периода зависит от тяжести поражения и своевременности и качества проводимой терапии. Максимальное

восстановление наблюдается в первые 2 мес. и продолжается в первые 1 – 2 года. Все сохранившиеся после этого проявления болезни – резидуальные последствия в виде стойких периферических параличей, деформаций кистей, стоп, позвоночника. Характерным для полиомиелита являются возникающие в периоде реконвалесценции псевдоконтрактуры, развивающиеся деформации позвоночника.

Возможна длительная персистенция вируса полиомиелита, активизация патологического процесса (спустя много лет) под влиянием неблагоприятных факторов с образованием новых очагов поражения или углублением старых, что расценивается как хронически прогрессивное течение полиомиелита.

У привитых детей возможна стертая форма полиомиелита с легкими спинальными парезами, она характеризуется доброкачественным течением и восстановлением двигательных функций. В клинической картине для таких больных наиболее характерно кратковременное повышение температуры тела, вялость, адинамия, иногда нистагм, гипорефлексия, гипотония, избирательное снижение силы при ходьбе с рекурвацией стопы.

Понтинная форма полиомиелита связана с изолированным поражением ядра лицевого нерва (VII пара). В результате развивается полная или частичная

утрата мимических движений на одноименной стороне поражения. При этом не отмечается болевых ощущений, нарушений чувствительности и слезоотделения.

Для бульбарной формы характерно бурное, часто без препаралитического периода течение. У больного быстро повышается температура тела до высоких цифр, появляются головная боль, боль в горле, иррадиирующая в шею. Уже к концу первых – началу вторых суток развиваются параличи мягкого неба, надгортанника. В результате ребенок начинает гнуса-вить, поперхивается, голос становится тихим, исчезает кашлевой толчок, возникает икота. Так как слизь и пища попадают в дыхательное горло, может произойти его механическая закупорка. Возможен летальный исход в 1 – 2-е сутки заболевания.

*Осложнения.* Чаще течение полиомиелита осложняют пневмония, ателектазы легких, миокардит; при бульбарной форме может развиваться острое расширение желудка, желудочно-кишечные расстройства с кровотечениями, язвами, непроходимостью кишечника.

*Прогноз.* Наиболее серьезный для жизни при бульбарных и спинальных формах с нарушением дыхания, которые определяют летальность при полиомиелите. Исходом паралитической формы могут быть



стойкие вялые параличи с атрофией мышц.

*Диагностика.* Паралитический полиомиелит необходимо дифференцировать с инфекционно-аллергическими полинейропатиями (чаще всего с острой воспалительной демиелинизирующей полинейропатией, ранее обозначавшейся как полирадикулоневрит), острым инфекционным миелитом, травматической неврастенией (ранее обозначавшейся как невриты) седалищного или перонеального нервов.

*Лабораторная диагностика.* Задачами лабораторного исследования являются:

- подтверждение того, что паралич обусловлен вирусом полиомиелита;
- выявление типа вируса;
- определение природы происхождения вируса полиомиелита (дикий или вакцинный полиовирус);
- определение внутритиповых характеристик возбудителя.

В связи с этим больные с клиническими признаками полиомиелита и с явлениями острого вялого паралича подлежат обязательному вирусологическому обследованию (пробы стула, носоглоточных смывов, крови, спинномозговой жидкости), для чего используют первичные культуры клеток – клетки почек обезьян, фибробласты легкого эмбриона человека (ФЛЭЧ) или перевиваемые культуры клеток – HeLa, Нер-2, МК-2.

Лабораторная серологическая диагностика базируется на определении нарастания титра специфических антител в парных сыворотках, взятых с интервалом 3 – 4 нед. Основными методами являются реакция нейтрализации, РСК, РНГА, реакция преципитации в агаре.

Для выявления вакциноассоциированного полиомиелита используют ИФА с поликлональными сыворотками.

В связи с внедрением МКБ 10-го пересмотра определены четкие международные критерии диагностики полиомиелита. При установлении клинического диагноза необходимо придерживаться стандартного определения случая острого паралитического полиомиелита, который базируется на вирусологической диагностике.

1. Случай острого вялого спинального паралича, при котором выделен «дикий» вирус полиомиелита, классифицируется как острый паралитический полиомиелит. Случай острого вялого спинального паралича (возникший не ранее 4-го и не позже 30-го дня после приема живой полиомиелитной вакцины), при котором выделен вирус полиомиелита вакцинного происхождения, классифицируется как острый паралитический полиомиелит, ассоциированный с вакциной у реципиента.

2. Случай острого вялого спинального паралича, возникший не позже 60-го дня после контакта с привитым, при котором выделен вирус полиомиелита вакцинного происхождения, классифицируется как острый паралитический полиомиелит, ассоциированный с вакциной у контактного.

Выделение вируса полиомиелита вакцинного происхождения при отсутствии клинических проявлений не имеет диагностического значения.

3. Случай острого вялого спинального паралича, при котором обследование было проведено не полностью или совсем не проводилось, но наблюдаются остаточные вялые параличи к 60-му дню с момента их (параличей) возникновения, классифицируется как острый паралитический полиомиелит неуточненный.

4. Случай острого вялого спинального паралича, когда проведено полное адекватное обследование, но вирус не выделен и не получено диагностического нарастания антител, классифицируется как острый паралитический полиомиелит другой, не полиомиелитной этиологии.

5. Случай острого вялого спинального паралича с выделением других нейротропных вирусов относится к заболеваниям другой, не полиомиелитной этиологии.

*Лечение* больных осуществляется в стационаре и

проводится дифференцированно в зависимости от фазы болезни.

В препаралитической стадии показано введение иммуноглобулина по 0,3 – 0,5 мг/кг массы тела больного. Одновременно назначают противоотечные, седативные, болеутоляющие средства, витамины группы В, при бактериальных осложнениях проводится антибиотикотерапия. В восстановительный период назначают прозерин.

Лечение в препаралитическом и паралитическом периодах полиомиелита включает полный психический и физический покой; обезболивающие средства, дегидратирующие средства.

Лечение больных в восстановительном периоде при отсутствии нарастания параличей проводится с появлением первых признаков процесса восстановления. Оно включает массаж и лечебную физкультуру в виде пассивных и активных движений, при наличии болей продолжается введение анальгетиков и проводится 3 – 4-недельный курс лечения глюкокортикостероидами. Также проводятся повторные чередующиеся курсы лечения препаратами, улучшающими проводимость нервных импульсов, обязательна физиотерапия, осуществляется профилактика контрактур.

Терапия дыхательных нарушений осуществляется при контроле за проходимостью дыхательных путей

и заключается в их освобождении в случае закупорки слизью, рвотными массами. При нарушениях глотания больного кормят через зонд. Показаны трахеотомия, искусственная вентиляция легких при наличии снижения жизненной емкости легких, увеличения содержания углекислоты в выдыхаемом воздухе (более 4,5 %), падения содержания кислорода в артериальной крови (ниже 90 %).

Терапия в резидуальный период включает протезирование, оперативное вмешательство с целью пересадки мышц или ликвидации контрактур. Проводится также лечебная физкультура, массаж, курортное лечение.

*Профилактика.* Больные полиомиелитом подлежат обязательной госпитализации. Выписка из стационара производится не ранее чем через 40 дней от начала заболевания с последующим нахождением реконвалесцента на карантине в течение 12 дней.

Активная специфическая профилактика полиомиелита проводится путем плановой вакцинации живой оральной вакциной. Но так как вакцинный вирус может мутировать, с 1999 г. в США используют не живую, а инактивированную полиовакцину, которая представляет собой усиленный вариант известной вакцины Солка. В России эта вакцина пока не нашла широкого распространения и доступна лишь в платных приви-

вочных центрах.

## 9.2. Клещевой энцефалит

Согласно современной классификации энцефалитов выделяют:

### 1. Первичные энцефалиты:

- клещевой энцефалит;
- японский энцефалит;
- герпетический энцефалит;
- менингоэнцефалиты;
- эпидемический энцефалит;
- лейкоэнцефалиты.

### 2. Вторичные энцефалиты:

- коревой энцефалит;
- ветряночный энцефалит;
- краснушный энцефалит;
- энцефалиты при вакцинации.

Среди этих нозологических форм для нашей страны ведущее значение имеет энцефалит клещевой.

*Энцефалит клещевой* (син.: весенне-летний, русский, дальневосточный; таежный энцефалит, русский дальневосточный энцефалит, весенне-летний менингоэнцефалит, клещевой энцефаломиелит и др.) – вирусное природно-очаговое трансмиссивное заболевание, характеризующееся полиморфизмом клиниче-

ских проявлений с преимущественным поражением центральной нервной системы. В России ежегодно регистрируется около 3 тыс. новых случаев заболевания клещевым энцефалитом. Среди существующих инфекционных болезней не так много инфекций, сопровождающихся такими высокими показателями инвалидности и смертности, как при клещевом энцефалите.

*Исторические сведения.* Клинику клещевого энцефалита впервые описали в 1936 – 1940 гг. отечественные ученые А. Г. Панов, А. Н. Шаповал, М. Б. Кроль, И. С. Глазунов. Вирус был открыт отечественными учеными Л. А. Зильбером, Е. Н. Левковичем, А. К. Шубладзе, М. П. Чумаковым, В. Д. Соловьевым, А. Д. Шеболдаевой в 1937 г. Научные экспедиции 1937 – 1941 гг. под руководством Л. А. Зильбера, Е. Н. Павловского, А. А. Смородинцева, И. И. Рогозина установили роль иксодовых клещей как переносчиков вирусов. А. А. Смородинцевым, М. П. Чумаковым и др. в 1951 – 1954 гг. в западных районах СССР была описана своеобразная нозогеографическая форма клещевого энцефалита – двухволновая молочная лихорадка.

*Этиология.* Вирус клещевого энцефалита относится к роду флавивирусов (группа В) семейства тогавирусов экологической группы арбовирусов. Выделя-

ют три разновидности возбудителя – дальневосточный подвид, центральноевропейский подвид и возбудитель двухволнового менингоэнцефалита. Дальневосточный подвид вызывает самый тяжелый вариант клещевого энцефалита.

Вирусы имеют вид частиц сферической формы с диаметром 40 – 50 нм, содержат РНК. Нуклеокапсид окружен наружной липопротеидной оболочкой, в которую погружены шипы, состоящие из гликопротеида, обладающего гемагглютинирующими свойствами. Культивируется вирус на куриных эмбрионах и клеточных культурах различного происхождения, из лабораторных животных наиболее чувствительны к вирусу белые мыши, сосунки хлопковых крыс, хомяки, обезьяны, из домашних животных – овцы, козы, поросята и лошади.

Вирус длительно сохраняется при низких температурах, хорошо переносит лиофилизацию, в высушенном состоянии выживает в течение ряда лет. Однако вирус быстро инактивируется при комнатной температуре, кипячение убивает его через 2 мин, а в горячем молоке при 60 °С вирус погибает через 20 мин. Стандартные дезинфекционные средства, ультрафиолетовое излучение быстро инактивируют вирус.

*Эпидемиология.* Клещевой энцефалит по механизму передачи относится к трансмиссивным инфекци-



ям, являясь природно-очаговой инфекцией. Основ-  
ной резервуар и переносчики вируса – клещи *Ixodes persulcatus*, *Ixodes ricinus*. Дополнительным резерву-  
аром вируса являются 130 видов грызунов и дру-  
гих диких млекопитающих – «прокормителей» кле-  
щей, в том числе грызуны (заяц, еж, бурундук, по-  
левая мышь), птицы (дрозд, щегол, чечетка, зяблик),  
хищники (волк). Ареал клещевого энцефалита рас-  
пространен от восточных до западных границ Рос-  
сии, т. е. от Приморья до Карелии, причем он сов-  
падает с ареалом распространения иксодовых кле-  
щей *I. persulcatus* и *I. ricinus*, которые обитают преиму-  
щественно в южнотаежных темнохвойных, подтаеж-  
ных хвойно-широколиственных и хвойномелколист-  
венных лесах.

Выделяют три нозогеографических варианта бо-  
лезни: восточный, западный и двухволновый (дву-  
волновая молочная лихорадка), различающиеся по  
эпидемиологии и клинической картине. По эпидемио-  
логической характеристике классифицируют три ти-  
па очагов весенне-летнего клещевого энцефалита: а)  
природные очаги в условиях дикой природы; б) пе-  
реходные очаги с измененным составом компонентов  
биоценоза как результат хозяйственной деятельности  
человека; в) антропургические (от греч. *anthropos* –  
человек и *ergon* – действие), т. е. вторичные очаги на

территориях вблизи населенных пунктов, где прокормителями клещей, кроме грызунов, становятся и домашние животные.

Заражение человека происходит при нападении клещей. Имеет место также инфицирование алиментарным путем при употреблении в пищу сырого молока коз и коров, а также при раздавливании клеща в момент его удаления с тела человека. Встречаются случаи заражения воздушно-капельным путем при нарушении условий работы с вирусом в лабораториях.

Для клещевого энцефалита характерна строгая весенне-летняя сезонность. Болеют преимущественно лица в возрасте 20 – 40 лет, чаще заболевают приезжие лица, горожане, чем местное население, среди которого происходит естественная иммунизация. Так, до 75 % заболевших составляют жители города, заразившиеся в пригородных лесах, на садовых и огородных участках.

Заражение клеща происходит при кровососании инфицированных вирусом животных. Через 5 – 6 дней после кровососания вирус проникает во все органы клеща, концентрируясь в половом аппарате, кишечнике, слюнных железах, где сохраняется в течение всей жизни клеща, т. е. 2 – 4 года. В различных очагах болезни инфицированность клещей колеблется, достигает 1 – 5 %, а в отдельные годы – 15 – 20 %.

Прослеживаются колебания заболеваемости клещевым энцефалитом, что связано с колебаниями численности клещей, проведением профилактических мероприятий, интенсивностью посещения населением лесных угодий весной и в начале лета, т. е. в периоды наибольшей численности иксодовых клещей.

Наиболее напряженные природные очаги клещевого энцефалита в связи с очень высокой численностью иксодовых клещей расположены на юге Дальнего Востока. Но хорошо организованные профилактические мероприятия, настороженность местного населения в отношении нападения клещей привели к тому, что в 1996 г. в Приморском регионе заболеваемость составила 7,3 на 100 тыс., в Хабаровском крае – 6,1, в то время как в эпидемиологически более благоприятном регионе в Республике Удмуртия – 60,0 на 100 тыс. человек, были зарегистрированы близкие показатели на Урале. Причина заключается в том, что в районах Урала и Западной Сибири были полностью прекращены акарицидные обработки территории из-за запрещения использования дуста ДДТ и произошло сокращение масштабов серопротекции в связи с дефицитом специфического иммуноглобулина. Несмотря на проводимые противоэпидемические мероприятия, в России в последние годы вновь регистрируется свыше 3 тыс. больных клещевым энцефалитом (в 2011 г. –

3544 человек, показатель на 100 тыс. – 4,29).

Для профилактики инфекции предложена вакцина, однако сложность схемы вакцинопрофилактики и недостаточная ее эффективность затрудняют ее широкое проведение, особенно в городах. Основной мерой профилактики клещевого энцефалита остается санитарно-просветительная работа среди населения по разъяснению мер индивидуальной защиты от нападения иксодовых клещей.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* Входные ворота инфекции при трансмиссивном заражении – кожа, а при алиментарном – слизистая оболочка пищеварительного тракта. В месте проникновения вируса происходит его репликация и накопление. Вирус характеризуется нейротропностью, в частности тропностью к клеткам шейных сегментов и их аналогов в бульбарных отделах продолговатого мозга.

Гематогенно и лимфогенно он проникает в лимфатические узлы, внутренние органы и достигает ЦНС, где оказывает прямое действие на нервные клетки. Развитие менингеальных и менингоэнцефалитических синдромов свидетельствует о гематогенном, а полиомиелитических и радикулоневритических – лимфогенном пути распространения вируса. Возможен также невральный путь центростремительного распространения вируса через обонятельный тракт.

Встречаемость поражения нижних конечностей при клещевом энцефалите не соответствует частоте присасывания клещей в кожных областях, иннервируемых поясничными и крестцовыми сегментами спинного мозга. Это связано с тропностью вируса к определенным структурам нервной ткани.

В отличие от трансмиссивного инфицирования при алиментарном заражении вначале наблюдается висцеральная фаза с вирусемией и репликацией вируса во внутренних органах, затем развивается вторичная вирусемия с поражением ЦНС, в силу этого и наблюдается двухволновый менингоэнцефалит.

Инфекционный процесс при клещевом энцефалите протекает остро, но в ряде случаев он принимает хроническое прогрессирующее течение с прогрессированием морфологических повреждений.

Патоморфологические изменения в основном касаются серого вещества головного и спинного мозга, в особенности поражаются двигательные нейроны спинного и ствола головного мозга. Поражение нервной ткани выражено в среднем мозге, таламической и гипоталамической областях, в коре головного мозга и мозжечка, а в корешках периферических нервов развивается картина интерстициального неврита. В патологический процесс вовлекаются мягкие оболочки мозга.

При гистологическом исследовании выявляются отечность мозговых оболочек и вещества мозга, расширение и полнокровие сосудов, геморрагии, признаки нарушения ликворо- и гемодинамики. Характерны пролиферация микроглии, феномен нейронофагии. Наиболее выраженные некробиотические процессы развиваются в передних рогах шейного отдела спинного мозга, в ядрах черепных нервов и ретикулярной субстанции.

*Клиническая картина.* Инкубационный период составляет 3 – 25 сут (в среднем 7 – 14 дней). Протекает заболевание циклично: начальная фаза, протекающая с преобладанием общетоксического синдрома, фаза неврологических расстройств, характеризующаяся различными вариантами поражения центральной и периферической нервной системы, фаза исходов.

В зависимости от ведущих симптомов болезни выделяют следующие клинические формы:

- лихорадочная;
- менингеальная;
- менингоэнцефалитическая;
- полиомиелитическая;
- полирадикулоневритическая.

При всех этих формах могут наблюдаться гиперкинетический и эпилептиформный синдромы. Для всех

больных клещевым энцефалитом характерны лихорадка, интоксикация.

Начало заболевания острое, у больного внезапно повышается температура тела до 39 – 40 °С, появляется резкая головная боль, тошнота, рвота. Выявляются гиперемия лица, шеи, верхней части груди, ротоглотки и конъюнктивы, инъекция сосудов склер, миалгии, иногда потеря сознания, судороги.

На 3 – 4-й день болезни, а иногда уже в первые часы появляются признаки очагового поражения ЦНС, парестезии, парезы конечностей, диплопия, эпилептиформные судороги. Больные заторможены, безучастны к окружающему, сонливы, при тяжелом течении могут быть оглушенность, бред, сопор и кома.

Самые легкие варианты болезни – лихорадочная и менингеальная формы – встречаются в основном при западных вариантах клещевого энцефалита, паралитические преобладают при восточном варианте болезни.

По тяжести течения заболевание подразделяют на легкую (выздоровление в течение 3 – 5 нед.), средне-тяжелую (выздоровление в течение 1,5 – 2 мес.) и тяжелую формы (затяжное и неполное выздоровление, стойкие резидуальные явления). Возможно молниеносное течение, заканчивающееся летально в первые сутки заболевания еще до развития характерной

клинической картины. Иногда инфекция приобретает хроническое и рецидивирующее течение.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы проявляются брадикардией, приглушенностью сердечных тонов, артериальной гипотензией. На ЭКГ выявляются нарушения проводимости, признаки дистрофии миокарда. В тяжелых случаях возможно развитие миокардиодистрофии, приводящей к острой сердечной недостаточности со смертельным исходом.

Дыхание у больного учащено, возможно развитие пневмонии, на фоне нарушений кровообращения утяжеляющей состояние больного. Язык у больного обложен, часто бывают вздутие живота и задержка стула. Имеются изменения со стороны периферической крови в острый период в виде нейтрофильного лейкоцитоза (до  $10 - 20 \% \cdot 10^9/\text{л}$ ), увеличение СОЭ.

*Лихорадочная форма* клещевого энцефалита встречается примерно у  $1/3$  больных и протекает благоприятно, без видимых поражений нервной системы. Начало инфекции обычно без продромального периода, температура тела быстро достигает  $38 - 39^\circ\text{C}$ . Лихорадка держится от нескольких часов до нескольких суток. Иногда могут наблюдаться явления менингизма, в цереброспинальной жидкости изменения от-



сутствуют.

*Менингеальная форма* также протекает доброкачественно с развитием общетоксического синдрома и признаков серозного менингита. Она клинически мало отличается от лихорадочной формы, но у больных значительно более выражены признаки общей интоксикации, выражен и менингеальный синдром, ликвор прозрачный, иногда слегка опалесцирующий, повышено его давление, выявляется умеренный лимфоцитарный плеоцитоз (100 – 600 клеток в 1 мкл), в первые дни болезни за счет нейтрофилов, которые часто полностью исчезают к концу первой недели болезни. Содержание белка в ликворе чаще в пределах нормы или не превышает 1 – 2 г/л. Изменения в ликворе держатся от 2 – 3 нед. до нескольких месяцев и не всегда сопровождаются менингеальной симптоматикой.

У некоторых больных могут наблюдаться переходящие энцефалитические симптомы. Исход всегда благоприятный.

*Менингоэнцефалитическая форма* болезни встречается в 15 % случаев (на Дальнем Востоке до 40 %), характеризуется более тяжелым течением. Больной часто возбужден, бредит, не ориентируется на месте и во времени. Возможны эпилептические припадки.

Поражения нервной системы носят диффузный или очаговый характер. При диффузном менингоэн-

цефалите на первый план в клинической картине выступают общемозговые нарушения: расстройство сознания, эпилептические припадки. Выявляются также рассеянные очаговые поражения мозга в виде псевдобульбарных расстройств, нарушений сердечно-сосудистой системы. Наблюдаются фибриллярные подергивания мышц лица и конечностей, тремор рук, угнетение глубоких рефлексов, снижение мышечного тонуса. В случаях благоприятного исхода сознание проясняется через 1,5 – 2 нед.

При очаговом менингоэнцефалите клинику определяет зона поражения вещества головного мозга. В случае поражения белого вещества одного из полушарий головного мозга развиваются спастические парезы правых или левых конечностей и парезы лицевого и подъязычного нервов с той же стороны. При локализации процесса в левом полушарии возникает также расстройство речи. Если же поражается белое вещество в стволовом отделе мозга, развивается так называемый альтернирующий синдром – парез черепных нервов на стороне очага воспаления и парез конечностей на противоположной стороне тела. Среди черепных нервов поражаются III, IV, V, VI, VII, IX, X, XI и XII пары, особенно для клещевого энцефалита характерно вовлечение в патологический процесс ядер IX, X, XII пар черепных нервов, что приводит к

парезу мягкого неба, гнусавости голоса, смазанности речи, афонии, нарушению глотания, повышению саливации с заполнением слизью дыхательных путей, тахикардии, диспноэ. Бульбарные расстройства при этой форме болезни встречаются у  $1/4$  больных.

У больных может развиваться кожевниковская эпилепсия, возможны приступы джексоновской эпилепсии.

После стихания острых явлений двигательные нарушения восстанавливаются в течение 2 – 3 мес.

*Полиомиелитическая (менингоэнцефалополиомиелитическая) форма* наблюдается примерно у  $1/3$  больных. Для нее характерны общетоксический и менингеальный синдромы, очаговый или диффузный энцефалит, на фоне которых появляются вялые парезы мышц шеи, туловища, конечностей, симметрично поражающие мускулатуру шеи, плечевого пояса, верхних конечностей, иногда межреберную мускулатуру и диафрагму. Возможно развитие чисто полиомиелитического варианта, при котором развиваются вялые парезы шейно-плечевой или шейно-грудной локализации. Весьма характерен для этих больных симптом «свисающей на грудь головы» (голова не удерживается в вертикальном положении, пассивно свисает), описанный А. Г. Пановым. Полиомиелитиче-

ские проявления могут сочетаться с пирамидными, в этих случаях появляются вялые парезы рук и спастические – ног.

Двигательные нарушения у больных нарастают в течение 7 – 12 дней, к концу 2 – 3-й недели болезни развивается атрофия пораженных мышц.

*Полирадикулоневритическая форма* клещевого энцефалита встречается сравнительно редко (2 – 4 % случаев). У больных наряду с общетоксическими и менингеальными симптомами появляются признаки поражения корешков и периферических нервов, что проявляется парестезией в виде «ползания мурашек», покалывания в коже различных участков, боли по ходу нервных стволов, положительных симптомов «натяжения» (симптомы Лассега и Вассермана), расстройства чувствительности в дистальных отделах конечностей по полиневральному типу (по типу «перчаток» и «носков»). Вялые параличи обычно начинаются с ног и распространяются на мускулатуру туловища и рук. Процесс может начинаться с мышц плечевого пояса, захватывать шейные мышцы.

У некоторых больных завершение острой фазы болезни не сопровождается элиминацией вируса, он сохраняется в ЦНС, определяя переход болезни в хроническое (прогредиентное) течение. Процесс длительное время может иметь латентное течение,

но быть спровоцирован под действием каких-либо неблагоприятных факторов с манифестацией клинической картины.

*Двухволновой клещевой энцефалит* связывают с алиментарным заражением (двухволновая молочная лихорадка). Это клиническая форма, при которой после лихорадки, длящейся 3 – 5 дней, наступает период апирексии в течение 3 – 8 дней, а затем развивается собственно энцефаломиелит с доброкачественным течением. Прогноз благоприятный при менингеальной и лихорадочной формах и менее благоприятный при менингоэнцефалитической, полиомиелитической и полирадикулоневритической формах. Летальность достигает 25 – 30 %. У переболевших до 1 – 2 лет, а иногда пожизненно сохраняются органические изменения центральной нервной системы в виде вялых параличей, атрофии мышц, дискинезии, снижения интеллекта, иногда эпилепсии.

*Диагностика.* Для клещевого энцефалита правомерен клинический диагноз без лабораторного подтверждения, особенно в природных очагах инфекции.

Специфическая диагностика болезни проводится с помощью вирусологических и серологических методов. Возможно вирусологическое подтверждение (выделение вируса из крови и цереброспинальной жидкости больного в первые 5 – 7 дней болезни или из

головного мозга погибших людей) путем внутримозгового заражения новорожденных белых мышей исследуемым материалом или с использованием культуры клеток. Но широкого применения в практической деятельности вирусологический метод не имеет.

Широко применяют серологические методы верификации диагноза с использованием ИФА, РСК, РТГА, РПГА и реакции нейтрализации в парных сыворотках крови больных, взятых с интервалом 2 – 3 нед. Наиболее перспективно выявление антител в ИФА, позволяющем выявлять антитела в ранние сроки.

*Дифференциальная диагностика.* Клещевой энцефалит необходимо дифференцировать с менингитами и энцефалитами иного генеза, полиомиелитом, сосудистыми поражениями головного мозга, комами различного генеза, опухолями ЦНС, абсцессами головного мозга. В ранний период болезни проводится дифференциальная диагностика с болезнью Лайма, гриппом, лептоспирозом, геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, североазиатским клещевым сыпным тифом, серозными менингитами другой этиологии.

*Лечение.* Больные госпитализируются в стационар, в острый период болезни им назначают постельный режим до исчезновения симптомов интоксикации. Необходимо почти полное ограничение движе-

ния, щадящее транспортирование, сведение к минимуму болевых раздражений.

Лекарственная терапия включает специфические, патогенетические и симптоматические средства. Больному назначают противэнцефалитный донорский иммуноглобулин ежедневно по 3 – 12 мл в течение 3 дней, а при тяжелой форме болезни его вводят 2 раза в сутки в дозе 6 – 12 мл с интервалом 12 ч, в последующие дни – 1 раз в день. Появление второй волны лихорадки требует повторного введения препарата. Чем раньше вводится гаммаглобулин, тем быстрее наступает лечебный эффект.

В настоящее время для терапии клещевого энцефалита применяют сывороточный иммуноглобулин и гомологичный полиглобулин, которые получают из плазмы крови доноров, проживающих в природных очагах заболевания. Сывороточный иммуноглобулин вводится 2 раза с интервалами 10 – 12 ч по 3 мл при легком течении, по 6 мл – при среднетяжелом и по 12 мл – при тяжелом. В последующие 2 дня препарат назначают по 3 мл однократно внутримышечно. Гомологичный полиглобулин вводится в вену по 60 – 100 мл.

К этиотропным средствам относится также рибонуклеаза (РНКаза), способная проникать через гематоэнцефалический барьер. Она задерживает размно-

жение вируса в клетках нервной системы. Ее вводят внутримышечно в изотоническом растворе натрия хлорида в разовой дозе 30 мг через 4 ч (180 мг/сут) в течение 4 – 5 дней. Первую инъекцию выполняют после десенсибилизации по Безредке.

В последние годы широкое применение в качестве противовирусных препаратов нашли интерферон (реферон, лейкоинтерферон и др.) и индукторы эндогенного интерферона.

Этиотропная терапия проводится на фоне дезинтоксикационной и дегидратационной терапии, при тяжелом течении болезни – на фоне противошокового лечения. При менингоэнцефалитической, полиомиелитической и полирадикулоневритической формах назначается также патогенетическая терапия, в частности глюкокортикостероиды. Применяются препараты для борьбы с дыхательной недостаточностью, судорожным синдромом. При бульбарных нарушениях с расстройством глотания и дыхания с появлением признаков дыхательной недостаточности все должно быть готово для перевода больного на ИВЛ. При центральных параличах назначаются антиспастические препараты, улучшающие микроциркуляцию в сосудах и трофику мозга.

Для борьбы с гипоксией вводится увлажненный кислород через носовые катетеры (по 20 – 30 мин



каждый час), часто необходимо проведение гипербарической оксигенации (10 сеансов под давлением  $p = 02 - 0,25$  МПа), используются также нейроплектики и антигипоксанты (натрия оксибутират или седуксен), при психомоторном возбуждении используются литические смеси. При развитии судорожного синдрома необходимо дифференцированное назначение на 4 – 6 мес. противоэпилептических средств с учетом характера судорог. Для лечения гиперкинетического синдрома назначают ноотропил или пирацетам, при миоклонических припадках – натрия оксибутират и литий внутривенно.

В период стихания острых проявлений болезни назначают витамины группы В, прозерин, дибазол, антигистаминные препараты.

Больных после перенесенного клещевого энцефалита выписывают из стационара через 2 – 3 нед. после нормализации температуры, при отсутствии неврологических расстройств. Реконвалесценты подлежат длительной диспансеризации.

*Профилактика.* В очагах необходимы мероприятия по защите от нападения клещей – противоклещевые комбинезоны, репелленты, взаимоосмотры с удалением и уничтожением обнаруженных клещей. При обнаружении присосавшихся клещей после их удаления необходима в течение первых суток после присасы-

вания клеща экстренная профилактика, для чего используется донорский иммуноглобулин (титр 1: 80 и выше) внутримышечно в дозе 1,5 мл детям до 12 лет, 2 мл – от 12 до 16 лет, 3 мл – лицам в возрасте 16 лет и старше.

По эпидемическим показаниям проводится специфическая вакцинопрофилактика – за 1 – 1,5 мес. до сезона активности клещей вводят тканевую инактивированную или живую аттенуированную вакцину, по 1 мл под кожу трехкратно с интервалами от 3 мес. до одного года с последующей ежегодной ревакцинацией по 1 мл.

Одним из последних достижений науки стало создание высокоэффективного противовирусного препарата под названием йодантипирин, который в 2001 г. фармакологическим комитетом Минздрава России утвержден как противовирусный препарат, обладающий профилактическим и лечебным свойствами при клещевом энцефалите у взрослых. Йодантипирин способен уничтожать вирус клещевого энцефалита в течение 12 – 24 ч от момента заражения (нападение клеща). В случае нападения клеща на детей с целью экстренной профилактики клещевого энцефалита рекомендуется применять анаферон детский в дозах: в возрасте до 12 лет по 1 таблетке 3 раза в день, в возрасте старше 12 лет по 2 таблетки 3 раза

в день продолжительностью 21 день (инкубационный период клещевого энцефалита), что предупреждает развитие заболевания.

### **9.3. Энцефалит японский**

Энцефалит японский (син.: комариный энцефалит, осенний энцефалит, энцефалит Б) – острое инфекционное трансмиссивное природно-очаговое заболевание, протекающее с развитием тяжелого менингоэнцефалита и общетоксического синдрома с высокой летальностью.

*Исторические сведения.* Первые эпидемические вспышки описывались в Японии с 1871 г. и отличались летальностью до 60 %. В 1924 г. в Японии развилась эпидемия энцефалита, во время которой заболело свыше 7000 человек и около 80 % погибло. Заболевание получило название «японский энцефалит». В 1924 – 1925 гг. японские ученые выделили заболевание в самостоятельную нозологическую форму. В 1934 г. М. Hanashi выделил вирус и установил его передачу при укусе комара. В последующем за этой формой нейроинфекции закрепилось общепринятое название – «японский энцефалит».

В России японский энцефалит описан А. А. Смородинцевым [и др.] в 1938 г. в Южном Приморье. Первая

публикация в нашей стране, посвященная японскому энцефалиту, принадлежит выдающемуся невропатологу А. Г. Панову (1940).

*Этиология.* Возбудитель – вирус рода *Flavivirus*, семейства *Togaviridae*, относится к группе фильтрующихся нейротропных арбовирусов. Это РНК-содержащий вирус имеет размеры 15 – 50 нм, термолабилен, но при отрицательных температурах может сохраняться до 395 дней (Шаповал А. Н., 1965). По антигенным свойствам возбудитель близок к вирусам энцефалита Сан-Луи и Западного Нила. К вирусу японского энцефалита чувствительны также обезьяны, белые мыши, хомяки, полевки, некоторые домашние животные и птицы.

*Эпидемиология.* Японский энцефалит относится к трансмиссивным природно-очаговым инфекциям. Резервуаром вирусов являются дикие и домашние млекопитающие и птицы. Человек заражается в период кровососания на нем *Culex pipiens*, *Culex tritaeniorhynchus*, *Aedes togoi*, *Aedes japonicus*. Поэтому для японского энцефалита характерна сезонность с повышением заболеваемости в августе – сентябре, что связано со временем вылета комаров.

Существуют природные резервуары вирусов (грызуны, птицы, возможно иксодовые, гамазовые и краснотелковые клещи) и антропоургические сельские и

городские очаги инфекции, при которых в эпидемическую цепь включаются свиньи, овцы, коровы, лошади, домашние птицы и др.

Восприимчивость к болезни высокая во всех возрастных группах. В эндемичных районах часто выявляются латентные формы инфекции с формированием стойкого иммунитета. Помимо Японии природные и антропоургические очаги японского энцефалита выявлены в Приморском крае и на Дальнем Востоке, в Восточном и Среднем Китае, Индии, Корее, Вьетнаме, на Филиппинах.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* При попадании в организм человека вирус японского энцефалита часто гибнет уже в месте его инокуляции. В результате частых инфицирований с детского возраста у жителей эндемичных регионов, как и при клещевом энцефалите, происходит латентная иммунизация, т. е. развивается резистентность к воздействию вируса.

Если организм человека восприимчив к вирусу, состояние неспецифических факторов защиты и иммунитета недостаточны для уничтожения вируса, он из места инокуляции гематогенно распространяется по всем системам и органам человека, вызывая поражение эндотелия микрососудов с развитием серозно-геморрагического интерстициального отека и геморра-

гий в миокарде, почках, печени, желудочно-кишечном тракте и других органах. Вирус нейротропен, если он преодолевает гематоэнцефалический барьер, происходит репродукция вируса как в нервной системе, так и вне ее. Размножение вирусов в нервной системе обуславливает повреждение и гибель нейронов, это сопровождается отечно-сосудистыми реакциями и пролиферацией глии.

При патоморфологическом исследовании ЦНС выявляются периваскулярные инфильтраты, отек и геморрагии в сером и белом веществе головного мозга и мозговых оболочках, циркуляторные расстройства и некротические очаги преимущественно в области базальных ядер, зрительных бугров, лобных долей, мозжечка. Менее значительные изменения возникают в спинном мозге.

Хотя при японском энцефалите имеет место генерализованный капилляротоксикоз с экссудативно-пролиферативным процессом в мозгу, он отличается по патоморфологическим изменениям от геморрагических лихорадок. Наибольшие изменения отмечаются в базальных ганглиях, страдает кора больших полушарий и вегетативные центры.

*Клиническая картина.* Инкубационный период продолжается от 5 до 15 дней. Заболевание, как правило, начинается бурно с клиникой нарастающих общеин-

фекционных симптомов. Больные в большинстве случаев могут назвать точное время начала заболевания, хотя за 1 – 2 дня до развития болезни могут наблюдаться продромальные явления в виде быстрой утомляемости, общей слабости, сонливости, снижения работоспособности.

Уже на второй день болезни лихорадка достигает максимума и сохраняется в течение 7 – 10 дней. Больной в начальной стадии болезни жалуется на ощущение жара или потрясающего озноба, резкой головной боли, разбитости, появляются рвота, миалгия. Лицо больного гиперемировано, выявляется конъюнктивит. При обследовании сначала обнаруживается брадикардия, сменяющаяся тахикардией до 120 – 140 уд./мин, что объясняется нарушением функции гипоталамической области, повышается артериальное давление, периферические капилляры резко сужаются.

На 3 – 5-й день симптомы болезни достигают наибольшей интенсивности. Нарастают общемозговые симптомы, в результате сознание больного, сначала спутанное, в сочетании с бредом и двигательным возбуждением переходит в сопор или же кому. В это время возможны миоклонические фибриллярные и фасцикулярные подергивания в различных мышечных группах, в особенности на лице и в конечностях, грубый неритмичный тремор рук, усиливающийся при

движениях, эпилептические припадки. На коже может появиться петехиальная сыпь.

На 5 – 10-й день болезни появляется выраженный менингеальный синдром. В тяжелых случаях развиваются диффузный энцефалит или энцефаломиелит, вплоть до церебральной комы, появляются стволовые расстройства, центральные парезы и параличи в разных комбинациях, расстройства речи, поражения ядер черепных нервов. В периферической крови выявляется нейтрофильный лейкоцитоз.

При подобном течении японского энцефалита летальность отмечается в 70 % случаев, больные погибают большей частью в первую неделю болезни. В случае благоприятного исхода восстановительный период длительный. Часто сохраняются остаточные явления, особенно характерны психические расстройства; двигательные нарушения выражены слабее.

В клинической картине болезни выделяют инфекционно-токсический, менингеальный, судорожный, бульбарный, коматозный синдромы, которые могут встречаться и в сочетании друг с другом.

При инфекционно-токсическом синдроме преобладают симптомы общей интоксикации при минимуме неврологических нарушений. Менингеальный синдром протекает по типу серозного менингита. Наряду



с тяжелыми наблюдаются и легкие формы японского энцефалита, протекающие без стойкой неврологической симптоматики.

*Диагностика* базируется на совокупности клинических, эпидемиологических и лабораторных данных. Постановка диагноза клинически очерченных форм заболевания в период эпидемических вспышек затруднений обычно не вызывает, сложнее диагностировать спорадические случаи болезни.

Диагноз подтверждают путем выделения вируса из крови или ликвора больных и головного мозга погибших (с использованием лабораторных животных или клеточных культур HeLa и др.). Но чаще лабораторно заболевание подтверждается с помощью серологических тестов – РСК, РТГА, РН, НРИФ и др. Определяющее значение имеет исследование парных сывороток, положительными реакциями считается четырехкратное увеличение показателей во второй сыворотке. Комплементсвязывающие агенты сохраняются в крови переболевших в течение года.

*Лечение* больных в значительной мере симптоматическое. Для предупреждения вторичной инфекции назначаются антибиотики широкого спектра действия. Имеется и специфическая терапия в виде иммуноглобулина или сыворотки реконвалесцентов. Гипериммунную лошадиную сыворотку в настоящее

время практически не используют из-за риска аутоиммунных реакций: нередко энцефаломиелиты.

Патогенетическая терапия и оказание реанимационной помощи осуществляются так же, как и при клещевом энцефалите.

*Профилактика.* В очагах японского энцефалита проводят комплекс противокомариных мероприятий, осуществляют меры по защите от нападения комаров и созданию активного иммунитета у населения. Перед работой в эпидемическом очаге подкожно вводят формоловую вакцину.

## **9.4. Подострый склерозирующий панэнцефалит**

Подострый склерозирующий панэнцефалит (ПСПЭ) (син.: подострый энцефалит Даусона, инклюзионный панэнцефалит Пете – Деринга, подострый склерозирующий лейкоэнцефалит Ван-Богарта) – медленная, всегда смертельная вирусная инфекция, характеризующаяся прогрессирующим поражением ЦНС с неуклонно прогрессирующим снижением интеллекта и двигательными расстройствами.

*Эпидемиология.* Подострый склерозирующий панэнцефалит – редкое заболевание, выявляемое с частотой 0,2 случая на 1 млн популяции в целом и 1

случай на 1 млн детей. Абсолютно точных данных о распространенности и частоте заболевания нет из-за трудностей диагноза и далеко не всеобъемлющей регистрации. Считается, что мужчины болеют чаще женщин (соотношение 1: 2 – 4), что около 85 % случаев ПСПЭ выявляется в сельской местности, что средний возраст заболевших составляет 5 – 15 лет с колебаниями от одного года до 58 лет и более. В целом надо признать, что эпидемиология этого заболевания изучена пока недостаточно.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* В патогенезе ПСПЭ, несмотря на значительный прогресс в его изучении за последние 15 – 20 лет, остается много неясного и дискуссионного. Центральным и бесспорным обстоятельством является факт пожизненной персистенции вируса кори в организме перенесшего коревую инфекцию (в лимфатических узлах, органах, богатых лимфоидной тканью, и в клетках ЦНС). Наименее изучен жизненный цикл возбудителя в клетках головного мозга. О. Г. Анджапаридзе и Н. Н. Богомолова (1983) считают, что в патогенезе ПСПЭ большое значение имеет слабовыраженная, но постоянная антигенная стимуляция иммунокомпетентных клеток, которая приводит к гиперпродукции антител, которые в свою очередь нейтрализуют поверхностные вирусспецифические белки, но сохраня-

ют при этом недоступность клетки для цитотоксических лимфоцитов или иммунного лизиса комплексом.

На аутопсии выявляются отек головного мозга, признаки дегенерации нейронов и их выпадение. Практически во всех отделах головного мозга обнаруживаются пролиферативные реакции глии и мезенхимально-глиальной реакции сосудов, что морфологически описывается как склерозирующий панэнцефалит. В сером веществе происходит демиелинизация волокон. Именно в сером веществе головного мозга развиваются первичные поражения, изменения в белом веществе считаются вторичными.

*Клиническая картина.* Интервал между перенесенной корью и развитием ПСПЭ составляет в среднем 6 – 8 лет. Ранние признаки ПСПЭ абсолютно неспецифичны: недомогание, снижение аппетита до анорексии, головокружения, головные боли.

Выделяют 4 стадии развития заболевания. В первой стадии ребенок или подросток становится раздражительным, забывчивым, плохо воспринимает новые знания и плохо их воспроизводит, постепенно утрачивая всякую способность к обучению – развиваются симптомы расстройства умственной деятельности. У взрослых больных ослабляется память, развивается безразличие к окружающему, к людям, даже са-

мым близким, могут появляться странности в поведении. Во второй стадии к этим симптомам присоединяются двигательные расстройства в виде пирамидных и экстрапирамидных нарушений. Появляются и прогрессируют афазия (расстройства речи), аграфия (нарушение письма), диплопия, атаксия (дискоординация сложных двигательных актов), нарушается походка. Возможны клонический тремор конечностей, судорожные подергивания мышц. Третья стадия характеризуется усугублением мозговых расстройств вплоть до спастических парезов и гиперкинезов, агнозии, слепоты, недержания мочи, хореоатетоза.

В четвертой стадии развиваются кахексия и мозговая кома.

Общая продолжительность заболевания около 3 лет, у взрослых благодаря ремиссиям иногда достигает 7 – 8 лет, у детей, напротив, течение ПСПЭ еще более трагично: почти половина из них умирают в течение года с момента появления первых признаков заболевания.

*Прогноз.* ПСПЭ – абсолютно смертельное заболевание, как и все другие медленные инфекции при отсутствии противовирусной терапии.

*Диагностика.* Распознавание болезни затруднено. Появление описанной симптоматики расстройств умственной, психической деятельности и двигатель-

ных нарушений требует проведения электроэнцефалографии. На ЭЭГ при ПСПЭ периодически регистрируются широкие волны высокого вольтажа, которые появляются через 3,5 – 20 с и обычно совпадают с приступами миоклонических судорог. Выявление такого рода изменений является показанием к серологическому обследованию для определения уровня противокоревых антител в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости. Они необычно высоки и, как правило, превышают титры антител при естественной коревой инфекции и тем более у привитых противокоревой вакциной. В сыворотке крови титры антител достигают 1: 16 000 и более, а в цереброспинальной жидкости – 1: 124 – 1: 248.

*Лечение.* Применяют лейкоцитарный интерферон в возрастающих дозах с внутрижелудочковым его введением в течение 6 мес. У единичных больных удается достигнуть ремиссии, однако улучшение состояния всегда оказывается временным.

*Профилактика.* Сводится к профилактике кори. Вместе с тем за рубежом описаны случаи заболевания у лиц, не имеющих указаний на перенесенную корь, но привитых живой противокоревой вакциной. Частота «послепрививочного» ПСПЭ, по данным зарубежных авторов, 0,5 – 1,1 случая на 1 млн прививок.

В стратегическом плане важны сведения о том, что

абсолютное большинство больных ПСПЭ перенесли корь в очень раннем возрасте, в среднем в 15 мес. жизни, реже – в возрасте до 1 года.

## **9.5. Прогрессирующий краснушный панэнцефалит**

Прогрессирующий краснушный панэнцефалит (ПКПЭ) – медленная инфекция, вызванная вирусом краснухи и характеризующаяся прогрессирующими нарушениями интеллекта и двигательными расстройствами со смертельным исходом.

Впервые заболевание описали в 1974 г. П. Лебон и Ж. Лион, его этиология подтверждена выделением вируса краснухи из мозга больного (Кремер Н. Е. [и др.], 1975) и из крови (Таунсенд Ж. Ж. [и др.], 1975). К настоящему времени описано несколько десятков случаев заболевания, все – у лиц мужского пола в возрасте 8 – 19 лет.

В патогенезе ПКПЭ ведущее место занимает персистенция вируса с образованием лимфоцитарных и плазмоклеточных инфильтратов (муфт) вокруг сосудов, глиальных узелков в коре, выпадением нейронов, выраженным астроцитозом в значительной площади серого вещества и особенно сильно выраженным в белом веществе (Браун П., Ашер Д. М., 1985).

Все эти изменения сопровождаются высокими титрами краснушных антител в РСК и РТГА (в цереброспинальной жидкости и сыворотке крови).

*Клиническая картина.* Постепенно появляются и медленно прогрессируют моторные и психические расстройства. Сенсорных нарушений не описано. Развивается фасциальный парез, который может сопровождаться подергиванием челюсти, речь замедляется, становится невнятной. Повышается мышечный тонус, развивается клонус стоп, больной не может стоять. Прогрессирует слабоумие. В терминальной стадии возникают приступы с утратой сознания.

На ЭЭГ видны нарушения во фронтальных проводящих путях.

У некоторых больных ПКПЭ имеются признаки врожденной краснухи, но описаны хорошо документированные случаи, когда больные переносили краснуху не внутриутробно, а в детские годы и до появления симптомов ПКПЭ были здоровы.

*Лечение.* Как и при большинстве других медленных инфекциях, не разработано.

## **9.6. Бешенство**

Бешенство (*Rabies*) (син.: гидрофобия, *hydrophobia Lyssa*) – острая вирусная болезнь теплокровных жи-



вотных и человека, характеризующаяся прогрессирующим поражением центральной нервной системы (энцефалитом), смертельным для человека.

*Исторические сведения.* Бешенство у собак известно с древних времен. Аристотель (322 г. до н. э.) связывал заболевание бешенством у людей с укусами животных. Первое клиническое описание бешенства у человека принадлежит Корнелию Цельсу (I в. н. э.), назвавшему это заболевание водобоязнью (*hydrophobia*). В XVIII – XIX вв. во многих европейских странах описаны эпизоотии бешенства собак, лисиц, волков. В 1885 г. Л. Пастер добился выдающихся результатов в многолетних исследованиях бешенства: он разработал антирабическую вакцину, и уже в течение 1886 г. благодаря антирабическим прививкам была спасена жизнь 2500 человек. С этого времени в различных странах, в том числе в России, были организованы пастеровские станции, где проводились прививки против бешенства. В 1892 г. В. Бабеш и в 1903 г. А. Негри описали специфические внутриклеточные включения в нейронах погибших от бешенства животных (тельца Бабеша – Негри), а П. Ремленже в 1903 г. доказал вирусную природу болезни.

*Этиология.* Возбудитель – нейротропный вирус семейства *Rabdoviridae*, рода *Lyssavirus*. Он имеет пулевидную форму, достигает размера 80 – 180 нм. Нук-

леокапсид вируса представлен однонитчатой РНК. Известны два варианта вируса: уличный (или «дикий»), циркулирующий в естественных условиях среди животных, и фиксированный, применяемый для получения антирабических вакцин, а также естественные биовары вируса бешенства («вирус дикования» и вирус «безумной собаки»).

Вакцинные штаммы фиксированного вируса создают полноценный иммунитет к уличному вирусу, что свидетельствует об их антигенном единстве.

Репликация вируса бешенства в нейронах сопровождается формированием специфических включений – телец Бабеша – Негри, окрашивающихся кислотными красками в рубиновый цвет, размером 0,5 – 2,5 нм.

Вирус бешенства нестойк во внешней среде. Кипячение убивает его в течение 2 мин, он быстро погибает в 2 – 3 % растворе лизола и хлорамина, 0,1 % растворе сулемы. Вирус устойчив к низким температурам.

*Эпидемиология.* Бешенство – зоонозная инфекция. Основными резервуарами вируса бешенства являются плотоядные животные: лисицы (наиболее значимый резервуар), енотовидные собаки, волки, скунсы, шакалы, летучие мыши-вампиры в странах Америки, мангусты (природные эпизоотии), а также домашние животные: собаки, кошки и др. (городские эпизоотии),

выделяющие вирус со слюной в последние 7 – 10 дней инкубационного периода и на протяжении всего заболевания. Заражение животных и человека происходит при укусе или ослюнении больным (бешеным) животным поврежденных кожных покровов и реже слизистых оболочек. От человека в естественных условиях вирус, как правило, не передается.

Восприимчивость к бешенству всеобщая. Заболевание регистрируется преимущественно среди сельского населения, чаще у детей.

Наибольшая заболеваемость бешенством наблюдается в летне-осенние месяцы, что обусловлено более интенсивными контактами людей с дикими животными и бродячими собаками. Бешенство регистрируется на всех континентах.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* Входными воротами инфекции являются кожные покровы и слизистые оболочки. От места внедрения вирус распространяется по периневральным пространствам и нервным волокнам центростремительно и достигает центральной нервной системы, где фиксируется и реплицируется в нейронах продолговатого мозга, гиппокампа, в узлах основания мозга и в поясничной части спинного мозга. Это приводит к повышению рефлекторной возбудимости с последующим развитием параличей. Поражение высших веге-

тативных центров в гипоталамусе, подкорковых областях, в продолговатом мозге с повышением их возбудимости обуславливает судорожные сокращения дыхательных и глотательных мышц, гиперсаливацию, повышенную потливость, расстройства сердечно-сосудистой и дыхательной деятельности, характерные для данного заболевания.

Из центральной нервной системы вирус центрально-распространяется в различные органы: слюнные железы, надпочечники, почки, легкие, печень, скелетные мышцы, кожу, сердце.

У людей, погибших от бешенства, обнаруживают воспалительные изменения в оболочках и веществе мозга, нервных ганглиях. Аналогичные изменения выявляются в надпочечниках, слюнных железах. Отмечаются дистрофические изменения миокарда, кровоизлияния в слизистые и серозные оболочки, гиперемия легких.

Гистологические исследования выявляют картину очагового энцефалита, наиболее резко выраженного в области дна IV желудочка, а также «узелки бешенства» (пролиферация олигодендроглиальных клеток с образованием гранулем миллиарного типа). Решающее диагностическое значение имеет выявление у погибших от бешенства людей и животных в клетках гиппокампа, в секторе Зоммера и в клетках Пуркинье

мозжечка цитоплазматических включений – телец Бабеша – Негри.

*Клиническая картина.* Бешенство – прогрессирующая нейровирусная болезнь, в развитии которой выделяют следующие периоды: инкубационный; начальный, или продромальный (депрессии); разгара (возбуждения) и терминальный (паралитический).

*Инкубационный период* продолжается от 10 до 90 дней, в редких случаях до 1 года и более. Значительная вариабельность инкубационного периода связана с различными факторами: локализацией укуса (наиболее короткий – при укусах в голову, кисти рук; наиболее длинный – при укусах в стопы), возрастом укушенного (у детей короче, чем у взрослых), видом укусившего животного, реактивностью макроорганизма, размером и глубиной раны, дозой возбудителя, попавшего в рану.

В *продромальный период* (продолжительностью 1 – 3 дня) первые признаки болезни обнаруживаются в месте укуса: рубец вновь припухает, краснеет, появляются зуд и невралгические боли по ходу нервных путей, ближайших к месту укуса. Возникают общее недомогание, головная боль, могут наблюдаться диспепсические явления, снижается аппетит, появляется повышенная чувствительность к слуховым и зрительным раздражителям, температура тела стано-

вится субфебрильной. Больной подавлен, плохо спит, сон у него сопровождается кошмарными сновидениями, он испытывает беспричинный страх, тревогу, тоску.

Через 2 – 3 дня, в *период разгара* болезни (возбуждения), апатия и депрессия сменяются беспокойством, сопровождающимся учащением дыхания и пульса. Появляются и прогрессируют расстройства дыхания и глотания – пароксизмы гидрофобии, являющиеся наиболее характерными проявлениями этого периода болезни. При попытке питья, а вскоре и при виде воды, журчании ее, плеске, словесном упоминании о ней возникает приступ гидрофобии (чувство ужаса и болезненные спазмы мышц глотки и гортани). Пароксизмы могут быть спровоцированы движением воздуха (аэрофобия), ярким светом (фотофобия), громким звуком (акустофобия). Приступ начинается с беспокойства, страха, затем присоединяется двигательное возбуждение (внезапное вздрагивание тела) с чрезвычайно болезненным спазмом мышц глотки и гортани, расстройством дыхания (резкое затруднение вдоха, в котором участвуют все вспомогательные мышцы). Дыхание становится шумным, прерывистым. Возникает ощущение стеснения в груди, нехватки воздуха, боль при глотании. Во время приступа вид больного весьма характерен: он с криком

откидывает назад голову и туловище, выбрасывает вперед дрожащие руки, отталкивает сосуд с водой. Мучительные судороги искажают лицо, которое становится цианотичным и выражает ужас, зрачки расширяются, взгляд устремляется в одну точку, шея вытягивается. Развивается инспираторная одышка. Больной со свистом вдыхает воздух, умоляет о помощи, иногда наблюдается рвота. Приступы длятся несколько секунд, после чего спазмы мышц проходят. В этом периоде на высоте развития болезни у больных возникают приступы бурного психомоторного возбуждения: больные становятся агрессивными, царапают и кусают себя и окружающих, плюются, кричат и мечутся в яростном отчаянии, ломают мебель, проявляя нечеловеческую («бешеную») силу. Приступы сопровождаются помрачением сознания с развитием слуховых и зрительных галлюцинаций устрашающего характера.

После окончания приступа больной приходит в состояние относительного покоя, сознание его проясняется, он рассказывает о своих мучениях.

Через 1 – 2 дня появляется обильное мучительное слюнотечение (сиалорея). Больной слюну не глотает, непрерывно ее сплевывает, или она стекает по подбородку. Кожа покрыта холодным липким потом, конечности холодные. Температура тела повышена, уро-

вень ее возрастает параллельно ходу болезни. Усиливаются тахикардия, дыхательные и сердечно-сосудистые расстройства. Продолжительность стадии возбуждения – 2 – 3 дня, редко до 6 дней. Если в период приступа больной не погибает от остановки сердца или дыхания, болезнь за 1 – 3 дня до смерти переходит в паралитическую стадию.

*Паралитический период* характеризуется психическим успокоением. Исчезают страх и тревожно-тоскливое настроение, прекращаются приступы гидрои аэрофобии, появляется возможность есть и пить, возникает надежда на выздоровление («зловещее успокоение»). Наряду с этим нарастают вялость, апатия, саливация, появляются различные по локализации параличи конечностей и черепных нервов. Часто развитие параличей идет по типу восходящего паралича Ландри. Нарушается функция тазовых органов, температура тела повышается до 42 °С. Смерть наступает от паралича сердца или дыхательного центра. Общая продолжительность болезни – 3 – 7 дней, в редких случаях – 2 нед. и более.

Известна паралитическая форма бешенства («тихое бешенство»), которая наблюдается редко и характеризуется медленным прогрессированием параличей (типа Ландри) и мозжечковых нарушений без предшествующей фазы возбуждения. Смерть насту-



пает при нарастании бульбарных параличей.

*Диагностика.* Распознавание бешенства при классическом варианте течения болезни не представляет трудностей. При атипичных и стертых клинических проявлениях на ранней стадии бешенство необходимо дифференцировать от других заболеваний. Важное значение в диагностике бешенства имеет анамнез (указание на укус или ослюнение животным, которое погибло или исчезло). При осмотре больного обращают внимание на наличие рубцов от бывших укусов, состояние зрачков, слюнотечение, потливость, изменение ритма дыхания (прерывистость с глубоким вдохом), появление симптомов психических нарушений (тоскливо-подавленное настроение, душевное напряжение, расстройства сна с устрашающими сновидениями).

Сходную клиническую картину могут иметь столбняк, алкогольный делирий («белая горячка»), отравления атропином, стрихнином, а также истерия.

Бульбарные формы бешенства следует дифференцировать от ботулизма, летаргического энцефалита, полиомиелита; паралитические формы – от полиомиелита и инфекционного полиневрита. Прижизненная специфическая лабораторная диагностика бешенства представляет сложность.

В настоящее время разработаны методы прижиз-

ненной диагностики бешенства: исследование отпечатков роговицы, биоптатов кожи, мозга с помощью методики флюоресцирующих антител, выделение вируса из слюны, слезной и спинномозговой жидкости путем интрацеребрального заражения новорожденных мышей.

Точная диагностика бешенства обеспечивается при гистологическом исследовании головного мозга погибшего от бешенства человека или животного и обнаружении в нейронах головного мозга телец Бабеша – Негри, выявлении специфических антител в ткани мозга, подчелюстных слюнных желез и других органов методом флюоресцирующих антител, проведением биопробы на новорожденных или молодых животных (мыши, сирийские хомячки, морские свинки).

Лабораторная работа с вирусом бешенства и зараженными животными должна проводиться с соблюдением режима, предусмотренного для возбудителей особо опасных инфекций.

*Лечение.* Специфическая терапия бешенства не разработана. Проводят симптоматическое лечение, направленное на уменьшение страданий больного. Больного помещают в отдельную палату и защищают от различных раздражителей. Для снижения повышенной возбудимости нервной системы используют снотворные, противосудорожные и болеутоляющие

средства. Для питания и восстановления потерь жидкости осуществляют парентеральное введение солевых растворов, плазмозаменителей, растворов глюкозы, витаминов. В последние годы делаются попытки лечения антирабическим гамма-глобулином в сочетании с церебральной гипотермией, искусственной вентиляцией легких и другими методами реанимационной терапии.

*Профилактика.* Включает борьбу с источниками инфекции и предупреждение заболевания человека. Более радикальными мероприятиями является ликвидация бешенства среди животных. С этой целью проводится обязательная регистрация собак и кошек, предупреждение бродяжничества этих животных, профилактическая вакцинация домашних животных против бешенства, соблюдение международных правил перевозки животных. Борьба с бешенством среди диких животных включает оральную иммунизацию живой антирабической вакциной, проводимую путем скармливания животным куриных голов, содержащих вакцину, а также поддержание популяции животных, являющихся резервуаром бешенства, на минимальном уровне.

Предупреждение бешенства у человека осуществляют с помощью антирабических вакцин (мозговых и тканевокультуральных), антирабического иммуногло-

булина. Разрабатываются вакцины, полученные методом генной инженерии. При укусе бешеным или подозрительным животным проводят первичную обработку раны с промыванием ее мыльным раствором и смазыванием концентрированным спиртовым раствором йода. Хирургическое иссечение краев раны с наложением швов противопоказано, так как приводит к дополнительной травматизации и укорочению инкубации. После оказания первой помощи больного немедленно направляют в пастеровский пункт.

Дозу вакцины, продолжительность курса вакцинации определяют в соответствии с установленными правилами в зависимости от локализации, характера и давности укуса, состояния напавшего животного (наличие признаков бешенства по результатам наблюдения, исчезновение). Вакцину вводят ежедневно в подкожную клетчатку живота. Средняя продолжительность курса вакцинации 20 – 25 дней. Антитела появляются через 12 – 14 дней, достигая максимума через 30 дней после вакцинации. В последующем проводят 2 – 3 курса ревакцинации с интервалом 10 дней.

В случаях «опасных» укусов в область головы, в кончики пальцев рук и при множественных укусах осуществляют однократное введение антирабического иммуноглобулина в дозе 0,5 мл/кг, часть препара-

та целесообразно вводить в область раны. Наряду с антирабическими мероприятиями осуществляют профилактику столбняка.

## **9.7. Губкообразные энцефалопатии (прионные болезни)**

Учение о прионных болезнях сформировалось в процессе изучения медленных инфекций. Основу заложил В. Sigurdsson (1954), изучавший заболевание овец, известное под названием скрепи. Спустя 3 года D. C. Gajdusek (1957), работавший на острове Новая Гвинея, обнаружил и описал новое заболевание среди папуасов-каннибалов, которое известно сегодня под названием «куру», и доказал его инфекционную природу (за это ему была присуждена Нобелевская премия). Далее W. Hadlow (1959) было выявлено большое сходство между клинической картиной, эпидемиологической характеристикой и патоморфологическими изменениями, вызываемыми куру у человека и скрепи у овец.

Было установлено своеобразие патоморфологических изменений, проявляющихся в поражении ЦНС, где на основе первично-дегенеративных процессов и без признаков воспаления развивалась характерная картина формирования так называемого губкообраз-

ного состояния серого и/или белого вещества головного, а иногда и спинного мозга, сопровождаясь образованием амилоидных бляшек и выраженным глиозом. Характер патоморфологической картины определил и название всей группы этих своеобразных болезней – «трансмиссивные губкообразные энцефалопатии».

Поиски возбудителя трансмиссивных губкообразных энцефалопатий долго оставались безрезультатными. Более успешным было изучение круга медленных инфекций. Исследования и анализ имеющихся данных выявили, что многие давно и хорошо известные вирусы – возбудители острых заболеваний – способны при определенных условиях вызывать в организме медленный инфекционный процесс, полностью отвечающий всем признакам медленных инфекций. В частности, это касается вирусов кори, краснухи, герпеса, клещевого энцефалита, лимфоцитарного хориоменингита, бешенства, вирусов семейства папова, гриппа, иммунодефицита человека и ряда других.

В условиях отсутствия этиологического фактора ученые провели всестороннее изучение инфицированной мозговой ткани, выявив основные характеристики предполагаемого инфекционного агента:

- способен проходить через бактериальные филь-

тры с диаметром пор от 25 до 100 нм;

- не способен размножаться на искусственных питательных средах;

- вызывает гибель зараженных животных при высоких значениях ИД50;

- накапливается до титров  $10^5$ – $10^{11}$  на 1 г мозговой ткани;

- способен первоначально репродуцироваться в селезенке и других органах ретикулоэндотелиальной системы, а затем в мозговой ткани;

- имеется специфический круг хозяев для данного штамма возбудителя;

- может регистрироваться изменение патогенности и вирулентности у разных штаммов для различного круга хозяев;

- возможна селекция штаммов из дикого типа;

- возможна персистенция в культуре клеток, полученных из органов и тканей зараженного организма.

У предполагаемого этиологического фактора были выявлены свойства, нехарактерные для вирусов: они оказались устойчивыми к действию бета-пропиолактона, формальдегида, глутаральдегида, ЭДТА, нуклеаз, псораленов, нагревания до 80 °С, УФ-лучей, ионизирующей радиации, ультразвука. Поэтому первоначально их определили как «необычные вирусы».

Ясность в проблему этиологии губкообразных эн-

цефалопатий внес в начале 80-х гг. XX в. биохимик из США С. Прузинер. Он показал, что возбудителем наиболее распространенной в природе губкообразной энцефалопатии скрепи является безнуклеиновый низкомолекулярный белок, который он назвал «инфекционный прионный белок» (Нобелевская премия). В качестве инфекционной единицы С. Прузинер предложил наименование «прион» (анаграмма английских слов «белковая инфекционная частица» – proteinaceous infectious particles).

Имеющиеся сегодня данные позволили считать:

- в организме всех млекопитающих, включая человека, содержится неинфекционный прионный белок ( $\text{PrP}^{\text{C}}$ , где Pr – прион, P – белок, C – клетка); он жизненно необходим для нормального функционирования клетки;

- $\text{PrP}^{\text{Sc}}$  – инфекционный прионный белок, который вызывает скрепи у овец и коз и другие прионные болезни животных и человека;

- PrP-амилоидные бляшки – амилоидные бляшки, состоящие из прионного белка, обнаруживаемые в мозговой ткани животных или людей, погибших от прионных болезней;

- PRNP – ген, кодирующий синтез клеточного прионного белка ( $\text{PrP}^{\text{C}}$ ) в организме человека, локализо-



ванный на хромосоме 20.

К прионным болезням человека относятся: Болезнь Крейтцфельдта – Якоба, куру, Синдром Герстманна – Штреусслера – Шейнкера, фатальная семейная инсомния (смертельная семейная бессонница).

Список прионных болезней человека возглавляет болезнь Крейтцфельдта – Якоба, которая, хотя и была включена в число инфекционных губкообразных энцефалопатий позднее куру, рассматривается основным заболеванием, а куру и синдром Герстманна – Штреусслера – Шейнкера – особые ее формы.

Сегодня обсуждается вопрос о прионной этиологии болезни Альцгеймера и некоторых других патологий человека.

### **9.7.1. Болезнь Крейтцфельдта – Якоба**

Болезнь Крейтцфельдта – Якоба – подострая энцефалопатия, заболевание прионной природы, характеризуется медленной, прогрессирующей гибелью нейронов, один из видов человеческих инфекционных губчатых энцефалопатий. Болезнь Крейтцфельдта – Якоба составляет около 85 % всех прионных энцефалопатий человека, ей подвержены люди всех национальностей и рас вне зависимости от пола и возраста. Манифестация клиники наступает, как правило, в среднем или позднем возрасте, в типичных случаях

на пятом десятке жизни, но может возникнуть в любом возрасте. Выделяют классический и новый вариант болезни. Дебют классической формы варьирует от 17 до 87 лет (средний возраст – 64 года), в то время как средний возраст новой формы значительно меньше и составляет 29 лет.

*Исторические сведения.* Формирование нового направления в инфектологии – учение о медленных инфекциях – шло параллельно в медицине и ветеринарии. В медицине оно связано с именами немецких врачей Н. G. Creutzfeldt и А. M. Jakob. Г. Крейтцфельдом (1920) была впервые описана прогрессирующая деменция у 22-летней женщины, а на следующий год А. Якоб сообщил о четырех подобных случаях. Заболевание проявляется спастическим псевдосклерозом с кортикостриоспинальной дегенерацией и развитием деменции. Это особая форма невропатологии.

В 1957 г. в горных районах острова Новая Гвинея американец К. Гайдушек описывает новое заболевание среди папуасов-каннибалов, известное теперь под названием «куру» (за открытие ему была присуждена Нобелевская премия). Для болезни были характерны:

- длительный (до 30 лет) инкубационный период;
- многомесячное, медленно прогрессирующее течение;

- поражение только головного мозга;
- обязательный смертельный исход.

В 1960 г. Б. Сигурдсон обнаруживает, что одна из типичных медленных инфекций овец – висна – является заболеванием вирусной этиологии.

Через несколько лет был установлен факт, что хорошо известные вирусы кори и краснухи способны вызывать не только широко распространенные детские инфекции, но и медленный инфекционный процесс у детей и подростков. Как правило, медленная коревая инфекция чаще всего развивается у детей, которые перенесли корь в возрасте до одного года. Через несколько месяцев от начала клинических проявлений этих медленных инфекций наступает смерть. Вирус краснухи обуславливает развитие прогрессирующего панэнцефалита, медленной вирусной инфекции с прогрессирующими нарушениями двигательной и умственной функций с неизбежным смертельным исходом.

Постепенно накопились данные, свидетельствующие о том, что многие хорошо известные как возбудители острых инфекционных заболеваний вирусы способны при определенных условиях вызывать медленный инфекционный процесс, полностью отвечающий всем четырем признакам медленных инфекций. Эту группу сегодня представляют вирусы кори, крас-

нухи, герпеса, клещевого энцефалита, лимфоцитарного хориоменингита, бешенства, африканской лихорадки свиней, инфекционной анемии лошадей, вирусы семейства папова, гриппа, ВИЧ и др., всего на сегодняшний день известно около 30 медленных вирусных инфекций, причина которых твердо установлена.

Среди медленных инфекций человека и животных по мере накопления данных выделилась группа заболеваний, при которых картина поражения организма существенно отличалась характерным своеобразием. При этих болезнях патологические изменения наблюдаются только в центральной нервной системе с образованием вакуолей без признаков воспаления – губкообразная (мозговая ткань на гистологических срезах выглядит как губка из-за огромного количества вакуолей) энцефалопатия с одновременным образованием в мозговой ткани амилоидных бляшек. При этом отсутствовало не только воспаление, но и не было иммунного ответа на явно инфекционный процесс.

*Этиология.* Причина развития болезни Крейтцфельдта – Якоба – прионы. В течение длительного времени этиология медленных инфекций с характерным поражением центральной нервной системы оставалась предметом дискуссий, так как из тканей ЦНС пациентов и зараженных животных не удавалось выделить какой-либо инфекционный агент. Первым

среди возбудителей медленных инфекций человека был идентифицирован возбудитель болезни Крейтцфельдта – Якоба, состоящий из набора специфических белков и аномальных изоформных клеточных белков и получивший название прион.

В 1982 г. молодой американский биохимик из Сан-Франциско Стэнли Прузинер подошел к изучению причины губчатообразных энцефалопатий с точки зрения биохимии. Постепенно очищая мозговую ткань зараженных хомяков и одновременно строго следя за сохранением инфекционной способности, он установил, что инфекционность связана с низкомолекулярным белком, не содержащим никакой нуклеиновой кислоты. Он назвал их прионными белками (от искаженной аббревиатуры ПРОИН – протеиноподобная инфекционная частица). Так был открыт новый класс инфекционных агентов, принципиально отличающихся от простейших, бактерий, вирусов и даже вириодов, – класс прионов. За свое открытие С. Прузинер в 1997 г. (т. е. через 15 лет) был удостоен Нобелевской премии.

С. Прузинер установил, что прион-протеин (PrP) существует в двух формах: а) в виде нормальной, неинфекционной формы – клеточный прион-протеин ( $\text{PrP}^{\text{C}}$ ) и б) в виде патогенного, или инфекционного, приона ( $\text{PrP}^{\text{Sc}}$  от англ. слова scrapie – скрепи, возбуди-

теля первой открытой трансмиссивной губчатобразной энцефалопатии овец).

По своему строению инфекционные прионы PrP<sup>Sc</sup> представляют собой беспрецедентный класс возбудителей, которые состоят только из измененных белковых молекул хозяина. Прионы не содержат нуклеиновых кислот и, таким образом, отличаются от всех известных микроорганизмов, таких как бактерии, грибы, вирусы и вирусоподобные частицы. Прионы являются патологической, инфекционной формой и накапливаются в головном мозге только у больных людей и животных, страдающих спонгиформной трансмиссивной энцефалопатией. Только деформированный прион является патогеном, он способен индуцировать изменение формы соседнего здорового приона. При этом речь идет не о химическом изменении здорового приона, а только об изменении его внешней формы. Патологическая форма белка обнаруживается только в пораженной инфекционной губчатой энцефалопатией ткани мозга.

На сегодня установлено 18 различных мутаций человеческого гена PrP, которые связаны с различными прионными болезнями. Как полагают, патогенные прион-протеины являются мутантами клеточной изоформы нормального прион-протеина. Если белковая молекула нормального приона (PrP<sup>C</sup>) имеет фор-

му спирали (является  $\alpha$ -спиральной), то инфекционная форма приона ( $\text{PrP}^{\text{Sc}}$ ) в своем роде «раскручена» (ее вторичная структура является бета-складчатой). Эти структурные особенности инфекционных прионов определяют их гиперустойчивость по отношению к различным внешним воздействиям. Хотя прионы – белки, но нагревание, термическая обработка, холод, высушивание, обработка различными химическими и ионизирующими веществами их не убивает. Прионы очень устойчивы к различным физико-химическим воздействиям. Они выдерживают кипячение в течение трех часов, хорошо и долго сохраняются в высушенном материале. Прионы устойчивы к замораживанию в 3 раза больше, чем известные вирусы: при минус  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  не теряют активности в течение нескольких лет и даже в 12 % растворе формалина активны в течение более двух лет. Чрезвычайно устойчивы прионы к ультрафиолетовому и ионизирующему излучению, а также к любым известным дезинфектантам. Из всего живого прион погибает последним. Материал, содержащий прионы, заразен даже при 10-миллионном разведении. Прионы могут свободно проникать сквозь клеточную мембрану, чем обеспечивается легкость развития инфекционного процесса. И что весьма важно, прионы пока единственный класс возбудителей, который не вызы-

вает в организме людей и животных нормальной защитной реакции, как это бывает при вирусных, бактериальных и других инфекциях. На них не развивается выраженного иммунного ответа.

*Эпидемиология.* С 1986 г. в Англии появилось новое, до того мало известное заболевание – бычья спонгиозная энцефалопатия, трансмиссивная губчатая энцефалопатия, или «коровье бешенство», представляющее собой инфекционное дегенеративное заболевание. Среди крупного рогатого скота энцефалопатией за короткий период заболело до 200 тыс. коров, и более миллиона животных заразилось. Пик заболеваемости пришелся на 1992 – 1993 гг., когда ежедневно выявлялось более тысячи новых случаев заболевания и уже миллионы инфицированных животных были забиты, переработаны и поступили в торговую сеть. Обеспокоенное ситуацией Европейское сообщество с 1996 г. приняло ряд мер по запрету ввоза на их территории мяса и мясопродуктов из Англии, а также ряд законов по запрету ввоза на их территории зараженной мясной продукции. Но ситуация вышла из-под контроля (в Англии оказалось около полумиллиона тонн говядины, подлежащей сожжению, а для этого потребуются не меньше 10 – 15 лет), ибо, только по официальным данным ВОЗ, было зарегистрировано более 14 тыс. попыток незаконного выво-



за говядины и ее продуктов из Англии, и уже в 1995 г. случаи «коровьего бешенства» были зарегистрированы в 10 странах, в том числе в Ирландии, Португалии, Швейцарии и Франции. Губчатой энцефалопатией был поражен местный крупный рогатый скот этих стран, а в Германии, Дании, Италии, Канаде, Омане случаи заболевания были выявлены у крупного рогатого скота, импортированного из Англии.

Вскоре было установлено, что от крупного рогатого скота и овец через продукты питания заражаются люди с развитием болезни Крейтцфельдта – Якоба. У заболевшего человека быстро снижается память, затем развиваются нарушения психики, и он погибает. Как правило, все заканчивается в течение года.

В 1998 г. 50 экспертов Европейского регионального бюро ВОЗ, представителей из различных стран мира, предостерегли мир о нарастающей опасности для человечества губчатообразных энцефалопатий, вызываемых прионами, считая, что через 10 – 15 лет при непринятии достаточных мер это будет самая распространенная инфекция в мире.

В силу особенностей клинической картины прионные болезни стали междисциплинарной проблемой, объектом внимания инфекционистов, психиатров, эпидемиологов, невропатологов, педиатров, терапевтов.

## *Патогенез и патологоанатомическая картина.*

Открытие прионов позволило ввести новое обозначение вызываемых ими заболеваний – «прионные болезни», в основе которых лежат незначительные, лишь пространственные изменения клеточного прионного белка. Это уже новый вид размножения. В результате соединения одной молекулы инфекционного прионного белка ( $\text{PrP}^{\text{Sc}}$ ) с одной молекулой клеточного (нормального) прионного белка ( $\text{PrP}^{\text{C}}$ ) в молекуле последнего происходят пространственные изменения. Это пространственное изменение приводит к тому, что молекула такого белка становится инфекционной по формуле:  $\text{PrP}^{\text{Sc}} + \text{PrP}^{\text{C}} = 2 \text{PrP}^{\text{Sc}}$ . Следовательно, инфекционный прионный белок не синтезируется заново, а накапливается исключительно за счет превращения нормального клеточного белка в инфекционный. Причем инфекционный прион проявляет высокую устойчивость к ультрафиолетовому свету, проникающей радиации, переваривающему действию некоторых ферментов и к повышенной температуре. А это уже далеко идущие прогнозы пессимистического характера для человечества в целом.

Энцефалопатия губкообразная – зоонозная медленная инфекционная болезнь, характеризующаяся поражением центральной нервной системы и абсо-

лютной летальностью. Основные морфологические признаки связаны с губкообразным перерождением внешних мембран клеток серого вещества мозга под воздействием возбудителя.

Учитывая уникальность прионных болезней с генетической и инфекционной точки зрения, С. Прузи-нер (1991) предложил современную концепцию патогенеза спонгиозных трансмиссивных энцефалопатий. Согласно этой концепции человек может быть инфицирован прионами двумя способами: а) наследственная передача в соответствии с законами Менделя (аутосомнодоминантный тип наследования); это наследование последовательное, через предварительную генную ауторепликацию инфекционного агента; б) трансмиссия инфекционного агента алиментарным или ятрогенным путем.

Следовательно, прионные заболевания являются одновременно и инфекционными, и наследственными болезнями. Они могут иметь спорадическое распространение, хотя наиболее вероятно, что инфекция была приобретена одним из двух ранее указанных способов.

Передача прионных энцефалопатий определяется тремя факторами: дозой инфекта, путем инфицирования, видовым барьером. Доза инфекционного агента, полученная хозяином, зависит от количества ткани

инфекта и его вирулентной способности. Однако при повторной экспозиции существует риск кумулятивного эффекта.

По степени значимости путей инфицирования они распределяются в следующей последовательности:

- интрацеребральный;
- интравенозный;
- интраперитонеальный;
- подкожный;
- оральным.

Значимость дозы и пути поступления инфекта при инфицировании прионами характеризуют эксперименты, которые показали, что доза, необходимая для заражения прионами мышей при оральном пути, должна быть в 200 000 раз выше, чем при интрацеребральном.

Экспериментальные исследования показали, что при различных способах введения патогенных прионов (в брюшную полость, желудок и др.) инфекционный агент сначала появляется в клетках лимфорециркуляторной системы миндалин, тимуса, лимфатических узлов и особенно селезенки, локализуясь прежде всего в В-клеточных зонах. Дифференцированные В-лимфоциты принимают участие в нейроинвазии прионов.

В случаях алиментарного заражения прионы в пей-

еровых бляшках тонкой кишки проникают через клеточные мембраны во внутренние структуры лимфоидных клеток. Оттуда в дальнейшем они попадают в лимфатические узлы, селезенку, миндалины и другие органы иммунной системы, где, очевидно, идет частичная репликация прионов. Из этих органов прионы по нервам достигают ближайших аксонов, здесь уже может происходить их значительная репликация. По мере накопления прионы продвигаются по направлению к спинному, а затем головному мозгу. Патологические изменения в мозге появляются на 25-й неделе с момента инфицирования, а клинические – с 34-й недели. Хотя все пораженные органы содержат до 10 млн инфекционных единиц на 1 г, однако, за исключением головного мозга, в органах не обнаруживается никаких патологических изменений.

В эксперименте показано, что репликация прионов может происходить как в нейронах, так и в глиальных элементах. Астроциты и другие глиальные клетки, возможно, играют ключевую роль в патогенезе прионной инфекции.

При внутрицеребральном внедрении в организм животных прион-протеина  $\text{PrP}^{\text{Sc}}$  он начинает избирательно накапливаться в мозге, транспортировка  $\text{PrP}^{\text{C}}$  и  $\text{PrP}^{\text{Sc}}$  осуществляется вдоль аксонов. Подобно дру-

гим протеинам, изоформа прион-протеина PrP<sup>Sc</sup> проходит внутрь клетки через фиссуры, находящиеся на поверхности, накапливаясь в клетке. Накопление PrP<sup>Sc</sup> происходит в структурах вторичных лизосом, содержащих фигуры миелина, богатые фосфолипидами. После повреждения лизосом и гибели клетки прионы заселяют другие клетки. Внутриклеточное накопление PrP<sup>Sc</sup> в головном мозге проявляется спонгиозформной дистрофией нейронов, гибелью нервной клетки и реактивным астроцитозным глиозом, что и определяет нейроморфологию прионных заболеваний.

Нейропатология прионных болезней человека характеризуется 4 классическими микроскопическими признаками: а) *спонгиозными изменениями*; б) *потерей нейронов*; в) *астроцитозом*; г) *формированием амилоидных бляшек*.

Макроскопически во всех случаях прионных энцефалопатий отмечено незначительное уменьшение массы головного мозга, в отдельных наблюдениях отмечена умеренная атрофия извилин, главным образом у лиц с пролонгированным течением заболевания.

При микроскопии выявляют спонгиозформную энцефалопатию с наличием множества овальных вакуо-

лей (спонгиоз) в нейропиле серого вещества конечного мозга. Вакуоли от 1 до 50 мк в диаметре в виде единичных или групп, разделенных на участки, могут выявляться в любом слое коры мозга. Вакуоли могут сливаться в микроцисты в диаметре до 200 мк и более, в силу чего существенно искажается цитоархитектоника коры.

Вакуолизация также может выявляться в цитоплазме больших нейронов коры головного мозга.

Спонгиозные изменения нейропиля и вакуолизация цитоплазмы нейронов помимо коры выявляется по ходу всех полей аммоновых рогов, зубчатой фасции, в области подкорковых ядер, таламусе и коре мозжечка. Вовлечение в патологический процесс мозжечка является наиболее характерным проявлением этой болезни, хотя степень спонгиоза в нем очень вариабельна.

Обусловленные прионами спонгиозоформные изменения постоянно сопровождаются уменьшением числа нейронов различных отделов коры, преимущественно страдают нейроны III – VI слоя. В сохранившихся нейронах выявляется вакуолизация цитоплазмы, некоторые нейроны сморщены, гиперхромны.

Как правило, степень выпадения нейронов коррелирует с выраженностью спонгиозоформных изменений и соответствует длительности заболевания.

Изменения в нейронах сочетаются с пролиферацией клеток астроглии, в астроцитах обнаруживают различные дистрофические изменения, начиная с вакуолизации цитоплазмы и кончая появлением тучных форм с последующим клазматодендрозом.

Вакуолизация и поражение нейронов сопровождаются грубой вакуолизацией, полным коллапсом коры головного мозга в виде нерегулярно искаженного каркаса глиальной ткани с небольшими вкраплениями сохранившихся нейронов. В базальных ганглиях и таламусе гибель нейронов может сочетаться с глиозом и атрофией. Выраженные дистрофические изменения, вплоть до гибели зернистых клеток и клеток Пуркинье, наблюдаются в мозжечке.

Характерным морфологическим признаком прионных энцефалопатий является наличие прион-протеиновых (PrP) бляшек, которые обычно видны как округленные эозинофильные структуры. Как правило, количество, локализация и даже микроскопические признаки бляшек варьируют при различных формах и типах прионных энцефалопатий. Такие бляшки характерны для болезни куру, реже они встречаются при спорадической и семейной болезни Крейтцфельдта – Якоба, но очень часто (более 70 %) при ее новой форме – варианте, развивающемся в случаях заражения от крупного рогатого скота, больного губчатым эн-



цефалитом. В единичных наблюдениях их описывают при семейной фатальной бессоннице.

*Клиника* прионных болезней зависит от нозологической формы.

*Классификация.* В настоящее время у человека известны две группы заболеваний, вызываемых прионами: а) спонгиозформные трансмиссивные энцефалопатии; б) спонгиозформный миозит с прионассоциированными включениями. Наиболее изученными на сегодняшний день являются спонгиозформные трансмиссивные энцефалопатии.

Клиника всех форм прионной энцефалопатии может быть представлена разнообразной неврологической симптоматикой, обусловленной вакуолизацией и гибелью нейронов (основной механизм действия прионов на клеточном уровне) практически в любом отделе серого вещества мозга, включая мозжечок. Типичными являются: а) расстройства чувствительной сферы: амнезия различной степени, потеря и извращение чувствительности, выпадение функций органов чувств; б) нарушения в двигательной сфере: атаксия, обездвижение, атрофия мышц, в том числе дыхательных, параличи; в) нарушения психики: утрата профессиональных навыков, депрессия, сонливость, агрессивность, снижение интеллекта, вплоть до полного слабоумия.

Группа прионных трансмиссивных спонгиозформных энцефалопатий человека включает:

- болезнь Крейтцфельдта – Якоба;
- синдром Герстмана – Штраусслера – Шейнкера;
- синдром «фатальной семейной бессонницы»;
- болезнь куру;
- хроническую прогрессирующую энцефалопатию детского возраста, или болезнь Альперса.

Клиника болезни Крейтцфельдта – Якоба представлена четырьмя формами:

- спорадическая форма (85 – 90 % всех случаев);
- семейная форма (10 – 15 %);
- ятрогенная форма (частота еще окончательно не установлена).

По предложению британских исследователей в настоящее время выделена еще одна форма, так называемая *новая атипичная форма* болезни Крейтцфельдта – Якоба, которую правильнее называть *эпидемической формой*, так как человек инфицируется от животных, больных «бешенством коров», эпидемия которого распространилась в Англии и угрожает Европе.

Спорадическая (классическая) форма описана Крейтцфельдтом (1920) и Якобом (1921). Заболеваемость в мире составляет 0,5 – 1 случай на 1 млн человек в год; во Франции регистрируется 30 – 50 слу-

чаев в год. До эпидемии «коровьего бешенства» 90 % всех случаев болезни Крейтцфельдта – Якоба приходилось на классическую форму. Заболевание обычно дебютирует в 55 – 75 лет, за 70 лет со времени описания зарегистрировано лишь 20 случаев заболевания в возрасте 16 – 40 лет, которые рассматриваются сейчас как британский вариант. Характерно постепенное прогрессирование симптомов поражения ЦНС, хотя возможно формирование развернутой клиники болезни в течение нескольких дней.

Для клиники характерны депрессия и расстройство ментальных функций (в  $\frac{1}{3}$  случаев), неврологические симптомы с преимущественным поражением зрительных функций и мозжечка (в  $\frac{1}{3}$  случаев) или их сочетание. Симптомы быстро прогрессируют: развивается глубокая деменция, часто в сочетании с мутизмом. Характерны атаксия, тремор и ригидность, которые обуславливают двигательные расстройства, вплоть до иммобилизации. Развивается смешанная кортико-ретикулярная слепота. В более поздние сроки нередко выявляются пирамидные расстройства, миоклонии и эпилептические припадки. Смерть наступает до истечения года с момента появления первых симптомов, причем в 90 % случаев к 5-му месяцу.

*Диагностика* спорадической формы болезни

Крейтцфельдта – Якоба затруднена. Параклинические данные неспецифичны. На ЭЭГ – периодические судорожные разряды. Ликворограмма в норме, на компьютерной томограмме – атрофия коры полушарий и мозжечка.

*Семейная (генетическая) форма* составляет 5 – 6 % всех случаев болезни Крейтцфельдта – Якоба. Она наследуется по аутосомно-доминантному механизму. Клиника болезни разворачивается на 5 – 10 лет раньше, чем при классической форме, течение заболевания такое же.

В некоторых этнических группах болезнь Крейтцфельдта – Якоба встречается в 30 – 100 раз чаще, чем у населения планеты в целом, что обусловлено особенностями генотипа и специфичностью мутаций. К ним относятся ливийские евреи (Средний Восток и Средиземноморье), словацкие и чилийские общины, в которых распространены внутрисемейные браки.

*Ятрогенная форма* болезни Крейтцфельдта – Якоба появилась в последние годы, случаев, к счастью, пока мало, но в психологическом, этическом и медико-юридическом аспектах проблем много. В зависимости от механизма инфицирования выделяют две группы.

1. Центральное заражение: оно происходит во время операций, хирургических манипуляций, через

трансплантаты и хирургический инструмент. Документально подтверждены 24 случая заражения при пересадке взятой у погибших от болезни Крейтцфельдта – Якоба твердой мозговой оболочки, 1 случай – при пересадке роговицы, 2 случая – после стереотаксической операции. Инкубационный период в этих случаях колебался от 7 до 120 мес.

2. Периферическое заражение, связанное с введением соматотропного или гонадотропного гормона. Из всех 50 зарегистрированных случаев большая часть приходится на Францию, единичные – на Австралию.

Инкубационный период ятрогенной формы болезни зависит от очень многих факторов: от способа и ворот поступления инфекта в организм, его фенотипа, дозы инфекта, от генотипа реципиента и т. д. Если внедрение агента происходило непосредственно в центральную нервную систему, инкубационный период составлял от 10 до 30 мес. и первыми признаками в клинической картине была деменция. Если инфекция поступала в организм из периферии, например при введении гормонов роста или гонадотропинов, инкубационный период удлинялся до 5 лет и более, достигая иногда 35 лет.

Клиническая картина больше похожа на симптоматику болезни куру и проявляется неврологическими симптомами, которые преобладают над интеллекту-

альной деградацией.

*Эпидемическая (британская, атипическая) форма* болезни Крейтцфельдта – Якоба развивается у молодых людей. В 1968 г. была доказана трансмиссивная (инфекционная) природа этого заболевания у приматов. Заражение происходит при употреблении в пищу мяса коров, больных аналогичным заболеванием.

Эта группа больных отличается по своим клиническим симптомам от больных спорадической формой болезни Крейтцфельдта – Якоба. По клинике она ближе к болезни куру и ятрогенным формам болезни Крейтцфельдта – Якоба. У больных выражено преобладает атаксия над деменцией. Время развития болезни от момента первых клинических проявлений до их завершения составляет около 12 мес.

*Специфического лечения* не существует, и болезнь имеет стопроцентную летальность.

*Профилактика.* Основное профилактическое мероприятие эпидемической формы болезни Крейтцфельдта – Якоба – прекращение употребления мяса и мясопродуктов от животных из неблагополучных по болезни районов. Так, в конце минувшего века на высоте эпизоотии «коровьего бешенства» в целях профилактики болезни в Российской Федерации был введен запрет на ввоз в страну мяса, мясных и других продуктов убоя крупного рогатого скота из Великобри-

тании, Португалии, Швейцарии, ограничен ввоз этих продуктов из 9 департаментов Франции и 6 графств Республики Ирландия. Органам санэпидслужбы было предписано обеспечить проведение обязательного эпидемиологического расследования каждого случая болезни Крейтцфельдта – Якоба и других прионных болезней с учетом их клинических проявлений.

## **ВОПРОСЫ К ГЛАВЕ**

1. Перечислите варианты клинического течения полиомиелита.
2. Какие нозологические формы вирусных энцефалитов встречаются в России?
3. Расскажите варианты течения, клинические проявления клещевого энцефалита и его исходы.
4. Назначьте лечение больному тяжелой формой клещевого энцефалита.
5. Эпидемиология бешенства.
6. Дайте характеристику клинической картины бешенства.
7. Принципы профилактики бешенства.
8. Что представляют собой губкообразные энцефалопатии (прионные болезни)?

# Глава 10. ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕСЯ ПОРАЖЕНИЕМ КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК

## 10.1. Герпесвирусные инфекции

Группу *Herpesviridea* составляют 8 типов вирусов:

- вирус простого герпеса (ВПГ – HSV- 1, герпесвирус 1-го типа);
- вирус простого герпеса (ВПГ – HSV- 2, герпесвирус 2-го типа);
- варицелла-зостер вирус (ВЗВ – VZV, герпесвирус 3-го типа);
- цитомегаловирус (ЦМВ – CMV, герпесвирус 4-го типа);
- вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ – EBV, герпесвирус 5-го типа);
- вирус герпеса человека 6-го типа;
- вирус герпеса человека 7-го типа;
- вирус герпеса человека 8-го типа (возбудитель саркомы Капоши).

Герпесвирусы, весьма различные по характеру репродукции, но сходные морфологически и по содер-



жанию ДНК, составляют часть биохимически гомогенной группы. Наиболее детально изучены герпесвирусы, вызывающие лизис зараженных клеток: вирусы простого герпеса, типы 1 и 2. Из вирусов, не вызывающих лизиса, наиболее изучен вирус Эпштейна – Барр – возбудитель инфекционного мононуклеоза, лимфомы Беркитта и карциномы носоглотки. В отличие от вирусов простого герпеса типов 1 и 2, размножающихся в культурах многих клеток и вызывающих лизис, вирус Эпштейна – Барр заражает только В-лимфоциты приматов и размножается не во всех из них.

Характер взаимодействия вирусов группы *Herpesviridea* с организмом человека зависит от свойств вируса и особенно от состояния иммунной системы человека. При инфицировании вирусами возможны следующие формы инфекционного процесса:

1) латентные инфекции, при которых содержащийся в организме вирус лишь время от времени вызывает характерные поражения, проходящие сами собой; вирус можно выделить из пораженных участков, но этого не удастся после того, как патологический процесс проходит (типичный пример – простой герпес);

2) хронические инфекции – длительно протекающие заболевания, при которых вирус присутствует постоянно; клинические проявления могут полностью отсутствовать, симптомы могут быть вызваны ком-

плексами вирус – антитело или обусловлены взаимодействием противовирусных антител с зараженными клетками (типичный пример – цитомегаловирусная инфекция);

3) медленные инфекции – медленно прогрессирующие заболевания с исключительно длинным латентным периодом.

В МКБ 10-го пересмотра, введенной в России с 1999 г., представлена следующая классификация инфекций герпетической группы:

Инфекции, вызванные вирусом простого герпеса (*herpes simplex*):

- герпетическая экзема;
- герпетический везикулярный дерматит;
- герпетический гингивостоматит и фаринготонзиллит;
- герпетический менингит;
- герпетический энцефалит;
- герпетическая болезнь глаз;
- диссеминированная герпетическая болезнь;
- другие формы герпетических инфекций;
- герпетическая инфекция неуточненная. Опоясывающий герпес (*herpes zoster*):

- опоясывающий герпес (лишай) с энцефалитом;
- опоясывающий герпес с менингитом;
- опоясывающий герпес с другими осложнениями

со стороны нервной системы;

- опоясывающий герпес с глазными осложнениями;
- диссеминированный опоясывающий герпес;
- опоясывающий герпес с другими осложнениями;
- опоясывающий герпес без осложнений.

Обусловленные вирусом простого герпеса, цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна – Барр (лимфома Беркитта), вирусом 8-го типа (саркома Капоши, некоторые виды рака) инфекционные заболевания составляют основную группу вирусных суперинфекций ВИЧ/СПИД. Вирус простого герпеса тип 2 стал актуальнейшей проблемой в группе болезней, передающихся половым путем.

Важнейшей особенностью патологии, вызванной вирусами этой группы, является длительная латентная фаза после острого периода со способностью активизироваться в более позднее время с клиникой, специфичной для каждого вида вируса. Так, HSV 1-го и 2-го типов обуславливает рецидивы с поражением кожи и слизистых оболочек рта, гениталий и ректальной области с образованием язв, а также возможностью вируса диссеминировать с поражением центральной нервной системы. Последние десятилетия характеризуются ростом инфицированности населения Земли вирусом простого герпеса, причем заболеваемость растет, опережая естественный прирост

населения планеты. Особенно быстро увеличивается число больных генитальным герпесом, что связано с пандемией ВИЧ-инфекции.

CMV может обусловить пневмонию, энцефалит, ретинит, гастроэнтерит, поражение адреналовой системы у больных ВИЧ-инфекцией.

Реактивация опоясывающего герпеса (HZV) у пациента на фоне иммуносупрессии может обусловить диссеминированный процесс, а вирус Эпштейна – Барр нередко становится причиной предраковой патологии – волосатой лейкоплакии и лимфопролиферативного синдрома. Первичное заражение EBV больных ВИЧ-инфекцией может индуцировать малигнизацию мышечной ткани.

В табл. 25 представлены наиболее часто встречающиеся заболевания, обусловленные вирусами семейства *Herpesviridae*.

### *Таблица 25*

**Клинические формы заболеваний, обусловленных *Herpesviridae***

Вирус	Первичная инфекция	Реактивация после латенции
HSV-1	Первичный HSV гингивостоматит, HSV-энцефалит (редко), неонатальная HSV-инфекция, генитальная HSV-инфекция	Рецидивирующий орально-лабиальный герпес, рецидивирующий аногенитальный герпес, HSV-энцефалит, HSV-эзофагит, HSV-гепатит
HSV-2	Генитально-ректальный герпес, неонатальный герпес, менингоэнцефалит, крестцовый радикулит, субклиническая инфекция	Генитальный герпес, HSV-менингит, HSV-энцефалит (редко), хроническая кожно-слизистая форма
CMV	Субклиническая инфекция, гетерофильно-негативный мононуклеоз	CMV-ретинит, CMV-колит/холангит, CMV-пневмония (редко), CMV-адреналовая недостаточность, нарушение функции костного мозга
HHV-6	Розеолезная сыпь	Возможен гепатит, возможна интерстициальная пневмония у лиц с иммунодефицитом
HHV-7	Возможна у детей экзантема	Не идентифицировано
EBV	Инфекционный мононуклеоз, саркома мышц, энцефалит у новорожденных, лимфоидная интерстициальная пневмония у детей	EBV-ассоциированный, лимфопролиферативный синдром, EBV-обусловленная лимфома ЦНС
KSHV (HHV-8)	Не известно	Ассоциация с саркомой Капоши, лимфома, болезнь Коссельмана

Примечание: HSV – вирус простого герпеса; CMV – цитомегаловирус; HHV – человеческий герпесвирус; KSHV – с саркомой Капоши ассоциированный человеческий вирус.

В целом семейство *Herpesviridae* представлено более 60 видами вирусов, из которых 6 видов вызывают заболевания у человека. Вирусы этой группы отно-

сятся к самым распространенным патогенам человека. По данным сероэпидемиологических исследований, антитела к вирусам простого герпеса выявляются у 70 – 100 % взрослого населения, к вирусу Эпштейна – Барр – у 95 %, цитомегаловирусу – у 60 %. Герпесвирусная инфекция как причина смерти от вирусных инфекций занимает второе место (15,8 %), уступая только ОРВИ (35,8 %).

Инфекционный процесс, обусловленный вирусами герпесвирусной группы, является главной причиной смерти у больных СПИДом. Летальность от герпетического энцефалита у этих больных достигает 85 %.

Диагностика инфекций, вызванных герпесвирусами, на ранних стадиях развития заболевания, т. е. до появления клиники поражения жизненно важных органов, таких как печень, почки, легкие, весьма сложна. И вообще для всей группы герпесвирусов характерны или генерализованная форма болезни, или латентное течение. Поэтому без комплексного лабораторного подтверждения ранняя диагностика герпесвирусной инфекции практически невозможна. Выявление вируса или его компонентов является основным, а антител к вирусу – вспомогательным методом диагностики группы герпесвирусных инфекций.

Рост заболеваемости, обусловленной вирусами герпетической группы, связан с пандемией ВИЧ-ин-

фекции. Инфекция, вызванная вирусом простого герпеса, самая распространенная среди людей – 80 – 95 % взрослого населения являются пожизненными носителями вируса. Поэтому на фоне вторичного иммунодефицита, вызванного ВИЧ, инфекционный процесс у взрослых и детей старше 1 мес., обусловленный эндогенным вирусом простого герпеса, приобретает генерализованный характер в виде герпетического бронхита, пневмонии, эзофагита.

Цитомегаловирусная инфекция относится к одной из самых тяжелых суперинфекций при СПИДе, выявляется в клинически выраженной форме у 20 – 40 % больных СПИДом и у каждого пятого является непосредственной причиной смерти. Однако клиника CMV-инфекции довольно полиморфна, часто не имеет специфических черт и протекает под маской других заболеваний. Манифестация CMV-инфекции носит генерализованный характер и наиболее часто проявляется ретинитом, миелитом, эрозивным язвенным колитом.

С вирусом Эпштейна – Барр связана лимфома Беркитта, часто встречающаяся у больных ВИЧ-инфекцией, а вирус 8-го типа является причиной развития характерной для этих больных саркомы Капоши.

Таким образом, вирусы герпетической группы, широко распространенные в виде латентной формы ин-

фекционного процесса среди населения, в условиях иммунодефицита, вызванного ВИЧ, приобретают генерализованное течение и часто служат непосредственной причиной смерти больных СПИДом.

Принцип этиотропной терапии инфекций, обусловленных вирусами группы *Herpesviridae*, базируется на применении аномальных нуклеозидов или нуклеотидов. Впервые для такой терапии был использован ацикловир. Проникая в инфицированную вирусом клетку под влиянием тимидинкиназы, выделяемой вирусом, ацикловир превращается в ацикловира монофосфат, а он ферментами клетки-хозяина превращается в ацикловир-дифосфат, а затем в активную форму – ацикловир-трифосфат. Последний блокирует реализацию вирусной ДНК. Причем ацикловир действует избирательно на синтез вирусной ДНК, не влияя на репликацию ДНК клетки-хозяина.

Так как действие ацикловира проявляется лишь при значительных количествах тимидинкиназы вирусов в пораженной клетке, применение аномальных нуклеозидов показано при клинических проявлениях герпесвирусных инфекций, когда вследствие размножения вирусов количество тимидинкиназы достаточно велико, чтобы запустить процесс. В других случаях применение препарата абсолютно неэффективно.



### 10.1.1. Простой герпес

Простой герпес (*herpes simplex*) – вирусное заболевание, передающееся контактно-половым, воздушно-капельным путями и характеризующееся поражением кожи, слизистых оболочек, нередко тяжелым поражением центральной нервной системы, глаз и внутренних органов.

*Исторические сведения.* Сведения о простом герпесе уходят в древние времена. Есть мнение, что герпес – самая древняя болезнь человека, возникшая буквально с момента формирования общественных отношений.

Слово «герпес», в переводе с греческого означающее «красться», было использовано Геродотом в 100 г. до н. э. для описания волдырей, сопровождающихся лихорадкой. В начале 60-х гг. XX в. было установлено, что серологические свойства герпесвирусов различны. В соответствии с этим они были разделены на два антигенных типа (ВПГ-1 и ВПГ-2). Была показана также связь между антигенным типом и локализацией патологического процесса.

*Этиология.* Возбудители — *Herpes virus* (HSV) человеческого типа представлены типами 1 (HSV-1) и 2 (HSV-2), относятся к подсемейству *Alphaherpesvirinae* и характеризуются эффективным разрушением зара-

женных клеток, относительно коротким репродуктивным циклом и способностью пребывать в латентной форме в ганглиях нервной системы.

Ранее считалось, что HSV-1 вызывает преимущественно назолабиальный герпес, а HSV-2 – генитальный. В настоящее время установлено, что оба возбудителя вызывают герпетические поражения и той и другой локализации. Вариант болезни (орофациальный или генитальный герпес) зависит не от типа самого вируса (ВПГ-1 или ВПГ-2), который находится в организме человека, а от того места, где он локализован. Генерализованный герпес чаще вызывает HSV-2.

Вирион имеет сферическую форму. Диаметр вирусов 120 – 200 нм. Внешняя оболочка вируса (суперкапсид) состоит из липопротеидов, которые составляют 20 % объема вируса. На 70 % вирус состоит из белка, на 1,6 % из углеводов и на 6,5 % – ДНК. Вирус герпеса 1-го типа практически идентичен вирусу герпеса 2-го типа. Разница между ними заключается в строении 2-поверхностных белков – гликопротеидов (gC, gG).

На внешней оболочке вируса располагаются 30 гликопротеидов, и лишь при взаимодействии с 7 из них (гликопротеиды B, C, D, E, F, G, X) иммунная система распознает вирус и вырабатывает к нему антитела. Капсид – оболочка, защищающая вирусную

ДНК, имеет форму двадцатигранника, состоит из 162 капсомеров. Нуклеотид состоит из кольцевой двухцепочечной молекулы ДНК, которая состоит из 80 генов. Гены подразделяются на 3 группы: а, b, g. Группа генов а участвует в установлении персистенции вируса в клетке и реактивации (рецидиве) герпесвирусной инфекции, группа генов b – матрица для построения ДНК новых вирусов, а также выключатель функции ядра клетки хозяина и генов группы а, группа генов g предназначена для постройки гликопротеидов, при помощи которых новые вирусы будут взаимодействовать с новыми клетками хозяина.

Оба вируса термолабильны, инактивируются при температуре 50 – 52 °С через 30 мин, легко разрушаются под воздействием ультрафиолетовых и рентгеновских лучей. Однако вирусы длительно сохраняются при низких температурах (при –20 °С или –70 °С десятилетиями).

*Эпидемиология.* Источниками инфекции являются больные различными клиническими формами болезни и вирусоносители. Носительство HSV очень распространено. Примерно у 5 – 10 % здоровых людей можно обнаружить вирус в носоглотке. Вирус передается контактно-бытовым, воздушно-капельным и половым путями. Возможна вертикальная передача от матери к плоду.

Основной путь передачи герпетической инфекции – контактный. Вирус содержится в слюне или слезной жидкости как при наличии поражений слизистых оболочек полости рта или конъюнктивы, так и без таковых, когда заболевание протекает в бессимптомной форме. Заражение происходит через посуду, полотенца, игрушки и другие предметы обихода, а также при поцелуях. Контактный путь инфицирования может реализоваться во время стоматологических или офтальмологических манипуляций, при использовании необеззараженных медицинских инструментов.

Инфицирование воздушно-капельным путем происходит тогда, когда герпетическая инфекция протекает в форме острого респираторного заболевания (ОРЗ) или на фоне ОРЗ другой этиологии. При кашле и чиханье вирус попадает во внешнюю среду с капельками носоглоточной слизи. Контактным и воздушно-капельным путями HSV-1 заражаются чаще всего дети в возрасте 6 мес. – 3 лет, но могут первично инфицироваться и взрослые. В подростковом возрасте чаще заражаются HSV-2. Антитела к HSV-1 обнаруживают у 80 – 90 % взрослых людей. Герпес является одной из наиболее распространенных болезней, передающихся половым путем, которые входят в специальную программу исследований, проводимых ВОЗ.

По данным Национального медицинского центра, в Англии генитальный герпес встречается в 7 раз чаще, чем сифилис. В США ежегодно диагностируют около 20 тыс. случаев генитального герпеса. В странах Европы среди болезней, передающихся половым путем, герпес занимает второе место после полового трихомониаза.

Группы риска при генитальном герпесе такие же, как и при вирусном гепатите В или ВИЧ-инфекции: проститутки, гомосексуалисты, а также лица с множественными и случайными сексуальными контактами и большим числом половых партнеров.

Распространению генитального герпеса способствуют алкоголизм и наркомания, которые нередко ведут к беспорядочной половой жизни и внебрачным связям.

Передача инфекции от матери к плоду происходит различными путями. Чаще плод инфицируется контактным путем во время прохождения по родовым путям, если женщина страдает генитальным герпесом (*интранатальный путь*). При этом входными воротами для вируса являются носоглотка, кожа и глаза плода. Риск заражения ребенка при наличии генитального герпеса во время родов составляет около 40 %. При генитальном герпесе вирус может проникать в полость матки восходящим путем через цервикаль-

ный канал с последующим инфицированием развивающегося плода. Наконец, вирус может передаваться и *трансплацентарно*, в период вирусемии у беременной, страдающей любой формой герпетической инфекции.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* Входными воротами при герпетической инфекции служат кожные покровы и слизистые оболочки. Вирус герпеса сохраняется в организме пожизненно, чаще всего в клетках паравертебральных сенсорных ганглиев, периодически вызывая рецидивы болезни. Герпетическая инфекция является СПИД-индикаторным состоянием вследствие того, что из-за повреждения Т-хелперов и макрофагов она принимает клинически выраженное и рецидивирующее течение. Вирус из нервных ганглиев по аксонам проникает в кожу и слизистые оболочки, вызывая образование типичных везикулезных высыпаний в результате расслоения и баллонизирующей дегенерации клеток шиповидного слоя эпителия. Везикулы содержат фибринозную жидкость и слущенные эпителиальные клетки. Образуются гигантские клетки, в ядрах которых обнаруживают гигантские внутриядерные включения. Цикл репликации вируса в клетке продолжается около 10 ч, затем нередко наступает вирусемия, которая при тяжелом иммунодефиците может приводить

к генерализации инфекции, поражению ЦНС, печени, легких, почек и других органов. В противовирусной защите большая роль принадлежит макрофагам, которые захватывают и «переваривают» вирус. Если он не полностью элиминирован из макрофагов, последние становятся источником диссеминации вируса в организме. Большую роль в противогерпетическом иммунитете играет интерферон, защищающий клетки от внедрения вируса.

Патологоанатомические изменения в ЦНС характеризуются выраженным отеком головного мозга с обширными очагами колликвационного некроза нейронов и глиальных клеток с перифокальной сосудистой и пролиферативной реакцией. При этом чаще всего поражаются височные, затылочные и теменные доли мозга. В процесс вовлекается мягкая мозговая оболочка, которая становится полнокровной; при гистологическом исследовании в ней выявляют серозное воспаление. Очаги некроза обнаруживают в печени, реже в надпочечниках, селезенке, легких, пищеводе, почках и костном мозге. В некротических очагах клетки нередко содержат типичные внутриядерные включения.

Особую форму представляет врожденный герпес. До инфицирования плода развивается поражение последа, характеризующееся воспалительно-дегенера-

тивными изменениями всех трех оболочек. Характерным при этом является наличие васкулита в плаценте. Плацентит приводит к рождению недоношенного ребенка с пузырьковыми поражениями кожи и патологией ЦНС. Возможно и рождение мертвого плода. При интранатальном инфицировании (в случаях генитального герпеса у матери) наиболее характерны кожно-слизистые формы инфекции и реже генерализованные.

Частота перинатального герпеса широко варьирует от одного на 3000 до одного на 30 000 родов. Поражения при внутриутробном герпесе локализуются в печени, легких, почках, головном мозге и других органах. При этом характерным является наличие васкулитов с преимущественным поражением эндотелиальных клеток, их гибелью с формированием очагов некроза. Тератогенное действие герпесвирусов типов 1 и 2 не доказано.

*Клиническая картина.* Различают первичную и рецидивирующую герпетическую инфекцию.

Первичный герпес у 80 – 90 % инфицированных протекает в бессимптомной форме. Клинически выраженная первичная герпетическая инфекция наблюдается чаще у детей в возрасте 6 мес. – 5 лет и реже у взрослых. У детей наиболее частой клинической формой первичного герпеса является афтозный стома-



тит, сопровождающийся обширным поражением слизистой оболочки полости рта, тяжелым общеинфекционным синдромом. Встречаются формы, протекающие по типу острого респираторного заболевания (табл. 26).

*Таблица 26*

### **Классификация герпетической инфекции**

По механизму заражения	Приобретенная: — первичная; — рецидивирующая (вторичная); — врожденная (внутриутробная инфекция)
По форме течения инфекционного процесса	Латентная — бессимптомное носительство; — локализованная; — распространенная; — генерализованная (висцеральная, диссеминированная)
По локализации поражений	Кожа: простой герпес, герпетическая экзема, язвенно-некротический герпес, зостериформный герпес. Слизистые оболочки полости рта и ротоглотки: стоматит, гингивит, фарингит, тонзиллит. Верхние дыхательные пути: острое респираторное заболевание. Глаза: кератит, кератоконъюнктивит, ирит, иридоциклит. Урогенитальные органы: уретрит, цистит, вульвовагинит, цервицит. Нервная система: менингит, энцефалит, менингоэнцефалит. Внутренние органы: эзофагит, пневмония, гепатит, гломерулонефрит
По тяжести течения заболевания	Легкая Среднетяжелая Тяжелая

Рецидивирующий герпес чаще протекает с поражением кожи. Локализация поражений чрезвычайно

разнообразна. Помимо типичного лабильного герпеса, высыпания располагаются на различных участках кожи – туловище, ягодицах, конечностях. При этом они могут носить фиксированный характер и при каждом рецидиве возникать на прежнем месте или мигрировать с одного участка кожи на другой. Высыпаниям могут предшествовать отек и гиперемия кожи, зуд, жжение. Болевые ощущения нехарактерны для простого герпеса.

Типичная сыпь представляет собой группу мелких пузырьков на гиперемированной и отечной коже. Прозрачное содержимое элементов сыпи вскоре мутнеет. Затем пузырьки вскрываются, образуя эрозии, которые покрываются корочкой. В последующем происходит эпителизация без дефектов, корочки отпадают. Весь процесс длится 5 – 7 дней. Нередко увеличиваются регионарные лимфатические узлы. Высыпания могут сопровождаться умеренными лихорадкой, познабливанием, легкой интоксикацией.

У лиц с иммунодефицитом при СПИДе, онкологических, гепатологических заболеваниях, после терапии иммунодепрессантами герпес может приобретать распространенный характер. При этом везикулезные высыпания появляются на коже туловища, волосистой части головы, лице, конечностях, могут появиться язвы, развивается тяжелый общеинфекцион-

ный синдром. Такая форма герпетической инфекции нередко принимается за ветряную оспу.

После вторичной вирусемии HSV активно размножается в чувствительных органах и тканях. Выброс вируса из пораженных органов и тканей в кровяное русло приводит к развитию вторичной вирусемии и острой стадии герпетической инфекции. Длительность острой стадии обычно составляет 7 – 14 дней. В большинстве случаев у лиц, перенесших острую стадию первичной герпетической инфекции, наступает полное клиническое выздоровление. В организме стимулируется гуморальный и клеточный иммунитет, что, однако, не освобождает организм от вируса. Первичная герпетическая инфекция, независимо от клинической формы проявления и места локализации поражения, сопровождается проникновением HSV в ганглии дорсальных корешков и реже в вегетативные ганглии и завершается их острой инфекцией с последующим установлением латентности в нейронах. Механизмы перехода острой герпетической инфекции в латентную, в которой HSV способен к длительному существованию в таком состоянии, точно не установлены. Переход в латентную форму обусловлен действием ряда факторов как со стороны вируса, так и организма хозяина, выработавшихся в течение длительной эволюции взаимоотношений. Нарушение равно-

весия между клеткой и вирусом под влиянием провоцирующих факторов приводит к увеличению репликации HSV, что выражается в обострении инфекции. Затем между вирусом и клеткой устанавливается новое равновесие, в результате чего образование HSV прекращается.

Клинически наблюдается герпетическое поражение кожи, слизистых оболочек (сыпь чаще всего локализуется в месте перехода слизистой оболочки в кожный покров – на грани слизистой оболочки и кожи) с образованием язв, а также герпетические поражения гениталий, глаз, возможен герпетический энцефалит, висцеральные формы герпетической инфекции.

Герпетическое поражение кожи может наблюдаться на любом участке кожного покрова. Однако наиболее характерными местами локализации высыпаний являются губы, крылья носа, щеки, лоб, уши, ягодицы, задняя и внутренняя поверхность бедер, предплечья, кисти. Типичная форма заболевания характеризуется мелкими сгруппированными везикулярными высыпаниями. До начала высыпаний нередко беспокоит чувство зуда, жжения, болезненности. Герпетические пузырьки, содержащие серозную жидкость, вскрываются, образуя медленно эпителизирующие эрозии. Через 6 – 9 дней на месте высыпаний остается розовое пятно, со временем исчезающее. Герпетические вы-

сыпания могут сопровождаться явлениями регионарного лимфаденита.

К атипичным формам герпеса относятся abortивная, отечная и зостериформная. Abortивная форма протекает без образования пузырьков и ограничивается появлением на коже округлых розовых пятен с нечеткими границами. Иногда на этих местах ощущаются зуд, жжение, но сыпь не появляется. При папулезной форме высыпания имеют форму ярко-розовых узелков величиной с булавочную головку. Отечная форма кожного герпеса характеризуется четко очерченной отечностью тканей без образования везикул. Зостериформный кожный герпес характеризуется образованием элементов высыпаний по ходу нерва и сопровождается невралгией. Наиболее редко встречаются, но тяжело протекают геморрагически-некротическая и эрозивно-язвенная формы заболеваний. Отличительная особенность этих форм – длительно незаживающие обширные язвенные поверхности. Такая форма герпеса имеет, как правило, внезапное острое начало – подъем температуры до 40 °С, появление симптомов интоксикации, вплоть до нарушения сознания. Высыпания занимают обширные поверхности и сопровождаются зудом, жжением, лимфангитом. Высыпания превращаются в пустулы. Нередко в патологический процесс вовлекаются сли-

зистые оболочки и внутренние органы.

Герпетическое поражение слизистых оболочек чаще всего протекает в виде острого герпетического стоматита или хронического рецидивирующего герпетического стоматита. Наиболее часто встречается острый стоматит у детей. Заболевание длится 10 – 16 дней и характеризуется симптомами общей интоксикации и местными проявлениями со стороны слизистых оболочек полости рта. При легкой форме это гиперемии, небольшой отек десен, единичные элементы в виде некроза эпителия. Среднетяжелая форма характеризуется выраженной интоксикацией, лимфаденитом, повышением температуры тела. Элементы множественны, высыпают как в полости рта, так и на коже. Характерны выраженный гингивит, кровоточивость десен.

Хронический герпетический стоматит характеризуется постоянной болезненностью слизистой оболочки полости рта. Элементы сгруппированы, отмечают гиперсаливация, гиперемия, гингивит.

Герпетические поражения гениталий мужчин и женщин распространены во всех странах мира, отмечается тенденция к росту их количества. По особенностям клинической картины и течения процесса генитальный герпес делят на острый (первичный), хронический (рецидивирующий) и атипичный.

Острый генитальный герпес у женщин характеризуется типичными герпетическими высыпаниями на коже больших и малых половых губ, промежности, слизистой оболочке влагалища, шейки матки, а у мужчин – на коже и слизистой оболочке полового члена, коже мошонки и промежности. Генитальный герпес проявляется гиперемией, отечностью, язвами различной величины, контактными кровотечениями. Длительность заболевания 8 – 10 дней.

Особую проблему представляет генитальный герпес у беременных женщин в связи с возможностью перинатальной и неонатальной инфекции.

Хронический рецидивирующий генитальный герпес характеризуется длительным и упорным течением. Клиническая картина характеризуется частыми обострениями и периодами ремиссии. Экссудативные процессы выражены менее интенсивно, однако заживление язв протекает более длительно. Ряд исследователей относят генитальный герпес к так называемым болезням поведения, так как его распространению способствуют беспорядочная половая жизнь, алкоголизм и т. д. Особенно важен социальный аспект заболевания, поскольку генитальный герпес наиболее опасен для беременных женщин в связи с возможностью генерализованной инфекции у новорожденных.

Чаще встречаются следующие герпетические заболевания глаз: кератоиридоциклиты (кератоувеиты), иридоциклиты, увеиты, хориоретиниты, флеботромбозы, невриты зрительного нерва. Для этих тяжелых герпетических поражений глаз характерны ряд общих признаков: частая связь заболеваний глаз с инфекционным заболеванием, сопровождающимся лихорадкой; наличие сопутствующих герпетических высыпаний на коже лица и слизистых оболочках губ; нейротрофический характер поражения (понижение чувствительности роговицы глаза при кератите); невралгические боли по ходу ветвей тройничного нерва; замедленная регенерация; безуспешность антибактериальной терапии; склонность к рецидивам.

Энцефалиты герпетической природы не так часты, но тяжесть клиники, высокая летальность и высокий процент инвалидности среди выживших определяют исключительную их актуальность. Вирусные герпетические энцефалиты распространяются в основном спорадически, и их этиологическими факторами являются вирусы простого герпеса, опоясывающего герпеса, герпеса обезьян, цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Барр и другие.

В странах умеренного климата герпетический энцефалит встречается наиболее часто. Но низкий уровень вирусологической диагностики, как правило, мешает



их расшифровке. Тем более что ранний и достоверный диагноз может быть установлен только при исследовании биопсийного материала мозга или жидкости из мозговых желудочков. Прогноз болезни зависит от сроков диагностики и своевременности лечения.

Клинически герпетические поражения центральной нервной системы протекают в одной из пяти форм: а) субклиническая; б) герпетический менингит; в) слабовыраженный диффузный энцефалит; г) тяжелый диффузный менингоэнцефалит; д) локальный энцефалит с плохим прогнозом.

Субклинические, или малые, формы герпетической инфекции протекают торпидно, с малой симптоматикой, но со временем могут привести к хроническим нервным заболеваниям, психическим расстройствам. Допускается, что агрессивная психопатия связана с герпетической инфекцией.

Герпетический менингит встречается не часто. Протекает заболевание в виде типичного асептического или лимфоцитарного менингита с минимальным вовлечением в воспалительный процесс вещества мозга. Известны данные о вспышке из 56 случаев герпетического менингита. Вирус у таких больных обнаруживают в спинномозговой жидкости, чаще выделяют 1-й тип вируса обычного герпеса.

Диффузные энцефалиты обычно протекают добро-

качественно и с хорошим прогнозом. Диагностируются они по 4-кратному нарастанию титра антител против вируса простого герпеса. Но при этом возможна и диагностическая ошибка, ибо герпетические инфекции часто наслаиваются на другое заболевание. Избежать диагностической ошибки позволяет выделение вируса из спинномозговой жидкости. Тяжелые диффузные менинго-энцефалиты и локальные энцефалиты с плохим прогнозом составляют группу так называемых истинных герпетических энцефалитов, протекающих тяжело, с показателем летальности до 60 %. Уже с первых дней заболевание протекает тяжело, что обусловлено развитием острого некротического энцефалита. У больных этими тяжелыми формами герпетического энцефалита развивается клиника отека мозга, повышение внутричерепного давления. Клинически в начале болезни трудно дифференцировать герпетический энцефалит с туберкулезным менингитом, абсцессом и опухолью мозга. Проведенная люмбальная пункция помогает провести дифференциальный диагноз. Хотя исследование спинномозговой жидкости не обеспечивает верификацию диагноза герпетического энцефалита, но имеет важное значение в исключении других видов инфекции.

Изменения спинномозговой жидкости при герпетическом энцефалите проявляется чрезвычайно неста-

бильным лимфоцитарным плеоцитозом – от нескольких клеток до 1000 и более в 1 мл.

Хотя интерпретация серологических исследований всегда дискуссионна, тем не менее нарастание антител в сыворотке крови служит определением, облегчающим диагностику. Более достоверно обнаружение антител в спинномозговой жидкости и сравнение соотношения антител в сыворотке крови и спинномозговой жидкости. Антитела к вирусу могут быть в сыворотке крови, но их не бывает в спинномозговой жидкости.

Поражение периферической нервной системы может протекать в виде ганглионита, ганглионеврита, радикулоневрита, полинейропатии. Вовлечение в процесс симпатического нервного ствола и его узлов клинически проявляется: а) нарушением вазомоторной, пилоромоторной и секреторной иннервации, а также трофики кожи; б) нарушением чувствительности в зоне, связанной с данным узлом; в) мышечной гипотрофией всей или части конечности; г) понижением или повышением сухожильных рефлексов; д) зрительными нарушениями при поражении шейного отдела симпатического ствола.

Висцеральные формы герпеса – герпетический гепатит, герпетические поражения желудочно-кишечного и респираторного трактов. Развитию герпетическо-

го гепатита способствует нарушение иммунного статуса. Клинически герпетический гепатит мало отличается от заболевания, вызванного другими вирусами, но помимо клиники острого гепатита характерно развитие стоматита, лихорадки, лейкопении. Позже присоединяются профузные кровотечения и развитие ДВС-синдрома.

Герпетические поражения респираторного тракта проявляются очаговой и интерстициальной пневмонией. Заболевание начинается с появления герпетических высыпаний на коже и слизистых оболочках. Затем развивается картина пневмонии – повышение температуры выше 38,5 °С, кашель с мокротой, боли различной интенсивности, одышка, слабость. Герпетическая пневмония часто сочетается с герпетическим трахеитом, трахеобронхитом, эзофагитом.

Поражение желудочно-кишечного тракта чаще протекает в виде герпетического эзофагита, патоморфологически он характеризуется гиперемией, отеком слизистой, кровоизлияниями в слизистую оболочку, эрозиями, некрозом. Больные жалуются на изжогу, жжение за грудиной, дисфагию, снижение массы тела. Наиболее опасными осложнениями являются кровотечение и перфорация.

*Диагностика.* Распознавание типичных форм герпетической инфекции не вызывает трудностей и ос-

новывается на характерной клинической симптоматике. При распространенной форме заболевания приходится проводить дифференциальную диагностику с ветряной оспой, опоясывающим лишаем. Отличительными признаками последнего являются болевой синдром, который нередко предшествует высыпаниям, односторонность поражения и множественные плотно группирующиеся, сливающиеся мелкие везикулы на участках кожи, иннервируемых определенными нервами. Преимущественно поражаются грудные, шейные ганглии спинномозговых нервов, а также ганглии лицевого и тройничного нервов. Следует отметить, что после исчезновения высыпаний опоясывающего лишая признаки ганглионита сохраняются от нескольких месяцев до 2 лет и более. Простой герпес крайне редко сопровождается болевым синдромом и симптомами поражения периферических нервов.

При невозможности провести дифференциальную диагностику на основании клинической симптоматики проводят лабораторное исследование.

В настоящее время наиболее часто используются следующие лабораторные методы: а) вирусологические методы обнаружения и идентификации вирусов простого герпеса; б) методы выявления антигенов вирусов простого герпеса – иммунофлюоресцентный и иммуноферментный анализ; в) полимеразная цепная

реакция; г) цитоморфологические методы; д) выявление антител с помощью ИФА; е) методы оценки иммунного статуса.

Материал для исследования берется с учетом локализации поражений: при поражении кожи – содержимое везикул, при поражении глаз – соскоб клеток, при поражении слизистой полости рта, гениталий, ануса – содержимое везикул и соскоб клеток, при врожденном герпесе – дополнительно аспират из бронхов и кровь.

*Лечение* больных герпесвирусной инфекцией базируется на химиотерапии, иммунотерапии и их комбинации. Новым направлением антивирусной терапии последних лет является синтез соединений, способных утилизировать вирусспецифические ферменты. Последние в зависимости от механизма действия классифицируются на группы: а) аномальные нуклеотиды, превращающиеся в активные при помощи вирусспецифической тимидинкиназы; б) ингибиторы активности вирусспецифической ДНК-полимеразы и синтеза вирусных ДНК; в) ингибиторы с другими механизмами противовирусного действия.

Аномальные нуклеозиды являются антиметаболитами, это неприродные соединения, способные включаться в синтез вирусной ДНК, приводя к образованию дефектного генома вируса. Первым из этой груп-

пы синтетических нуклеозидов был и остается ведущим до сих пор ацикловир (зовиракс), синтетический аналог гуанозина (ациклогуанозин), созданный в 1974 г. Так как гуанозин относится к одному из самых частых концевых и внутренних нуклеозидов ДНК герпесвирусов, ацикловир показывает высокую терапевтическую активность. В организме инфицированного герпесвирусами человека ацикловир влияет на репликационные ферменты герпесвирусов, обеспечивающих воспроизводство новых вирусных ДНК, при этом: а) он высокоспецифичен только к ферментам герпесвирусов, чем обусловлена высокая избирательность противогерпетического действия и невмешательство в биохимические процессы клеток организма; б) тимидинкиназа (гуанилаткиназа) герпесвирусов в тысячи раз быстрее, чем клеточная, связывается с ацикловиром, в связи с чем препарат накапливается только в инфицированных клетках (в неинфицированных клетках его содержание не более 1 %), и этим объясняется полное отсутствие у ацикловира цитотоксических, тератогенных и мутагенных свойств; в) ДНК-полимераза герпесвирусов ошибочно включает фосфорилированный ацикловир вместо естественного дезоксигуанозинтрифосфата в концевые участки синтезируемых новых вирусных ДНК.

Даже если ацикловир поступает в организм не в

первые 2 сут инфекционного процесса, т. е. не на начальных этапах синтеза ДНК, он попадает в состав других, не концевых участков цепи дочерней ДНК, в силу чего образуются дефектные ДНК-вирусные частицы, не способные реплицироваться, а поэтому процесс репродукции герпесвирусов останавливается, новые генерации вирусов не образуются, распространение инфекции прекращается.

К сожалению, особенности тимидинкиназы отдельных штаммов герпесвирусов или недостаточная биодоступность ацикловира при пероральном приеме препятствуют эффективности его у всех больных. Ацикловир-резистентные штаммы герпесвирусов выявляются у 3 – 5 % иммунокомпетентных больных с острым и рецидивирующими герпесвирусными заболеваниями, а у больных с иммунодефицитами ацикловир-резистентные штаммы герпесвирусов выявляются в 2 раза чаще (у 7,6 – 10 %), у больных ВИЧ-инфекцией – в 18 % случаев.

Вторую группу препаратов, применяемых в терапии герпесвирусных инфекций, представляют лекарственные средства, которые не действуют непосредственно на вирус, но изменяют метаболизм клетки так, что репродукция вируса становится невозможной. Наиболее часто используемые для этой цели интерферон и его индукторы отличаются универсаль-



ным противовирусным эффектом. В последние годы разработана довольно большая группа индукторов эндогенного интерферона, которые все чаще используют вместо самих интерферонов.

Разработано несколько комплексных программ по контролю за тяжелыми и рецидивирующими герпесвирусными заболеваниями, основанных на сочетании или последовательном применении химиотерапии и иммунотерапии герпесвирусных болезней.

Преимущества комплексной терапии герпетической инфекции заключаются в следующем: а) сочетанное применение противогерпетических химиопрепаратов и иммунобиологических средств обеспечивает синергидный эффект; б) снижение дозы противовирусного химиопрепарата, а следовательно, сокращение вероятности развития побочных эффектов, уменьшение токсического воздействия на организм больного; в) снижение вероятности возникновения устойчивых штаммов герпесвирусов к данному препарату; г) достижение иммунокорригирующего эффекта; д) сокращение продолжительности острого периода болезни и сроков лечения.

*Профилактика.* В целом профилактика простого герпеса не разработана. Единственным приемлемым способом профилактики хотя бы части случаев врожденного простого герпеса является родоразрешение

путем кесарева сечения тех женщин, инфицированность которых доказана иммунофлюоресцентным методом или одним из молекулярно-биологических методов непосредственно перед родами. Таким образом можно предупредить интранатальное заражение плода. Если в ходе беременности у женщин диагностирована генитальная герпесвирусная инфекция, проводится еженедельный контроль на вирус герпеса типа 1 и 2 начиная с 35-й недели беременности.

## **10.1.2. Ветряная оспа и опоясывающий герпес**

### **Ветряная оспа**

Ветряная оспа (*varicelle*) – вирусное заболевание, характеризующееся умеренно выраженной общей интоксикацией, доброкачественным течением, везикулезной экзантемой, длительной персистенцией вируса в виде латентной инфекции, при активизации которой (чаще после 60 лет) протекает в виде опоясывающего лишая.

*Исторические сведения.* Заболевание известно с древних времен. Как клиническая форма описано в XVI в. итальянскими врачами В. Видиусом и Ж. Ф. Ин-

грассия, но только в конце XVIII в. стало рассматриваться отдельно от натуральной оспы. Вирус выделен в 40-х гг. XX в. В 1972 г. И. Жубковская документировала заражение ветряной оспой от больного опоясывающим герпесом.

**Этиология.** Ветряная оспа и опоясывающий лишай обусловлены одним и тем же ДНК-содержащим вирусом, относящимся к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *Alphaherpesvirinae*, и отличается быстрым распространением по клеточной культуре, эффективным разрушением инфицированных клеток и способностью существовать в латентной форме преимущественно (но не исключительно) в нервных ганглиях.

Геном вируса представляет собой линейную двухцепочечную молекулу ДНК. Вирион состоит из капсида диаметром 120 – 200 нм, окруженного липидсодержащей оболочкой.

Возбудитель ветряной оспы нестоек в окружающей среде, чувствителен к ультрафиолетовому облучению, дезинфектантам. При низкой температуре сохраняется долго, устойчив к повторному замораживанию.

**Эпидемиология.** Ветряная оспа – строгий антропоноз. Источник инфекции – больной ветряной оспой и больной опоясывающим лишаем (*herpes zoster*). За-

разность больного ветряной оспой очень велика и продолжается с последнего дня инкубационного периода до 3 – 5-го дня от момента появления последнего элемента сыпи. Больной с *herpes zoster* может стать источником ветряной оспы при длительном и очень тесном контакте с ним.

Механизм передачи – аэрогенный, абсолютно преобладающий путь распространения – воздушно-капельный. Инфекция исключительно легко переносится на значительные расстояния (20 м и более): в соседние помещения, с этажа на этаж по вентиляционным и иным ходам. Некоторые авторы допускают контактный путь заражения, через различные предметы (детские игрушки в первую очередь), но существенно-го эпидемиологического значения он не имеет. Описаны случаи внутриутробного заражения.

Восприимчивый контингент – люди любого возраста, не имеющие иммунитета к возбудителю. Абсолютное большинство случаев заболевания наблюдается среди детей, 80 % из них переносят ветрянку в возрасте до 7 лет. Остальные (как правило, не посещавшие детские дошкольные учреждения) заболевают в школьные годы. У взрослых ветряная оспа встречается редко.

Выраженных циклических подъема и спада заболеваемости ветряной оспой по годам нет, но характерна

сезонность – в осенне-зимний сезон переболевает 70 – 80 % детей, болевших в данном году.

После заболевания формируется стойкий, напряженный, пожизненный иммунитет. Повторные случаи ветряной оспы исключительно редки.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* В общем виде патогенез ветряной оспы сходен с патогенезом других вирусных инфекций. Внедрение возбудителя происходит во входных воротах – слизистых оболочках верхних дыхательных путей, в эпителии которых он реплицируется и накапливается. Далее по лимфатическим путям вирус попадает в регионарные лимфатические узлы, затем в кровь. Период вирусемии ознаменует начало клинических проявлений заболевания, очень похожих почти при всех вирусных инфекциях. Своеобразие инфекции обусловлено тропизмом вируса к эпителиальным тканям и эпителию кожи.

При попадании вируса в клетках шиповатого слоя эпидермиса происходит вакуоляризация, развивается отек с исходом в баллонизирующую дистрофию и гибель клеток. В образовавшиеся полости устремляется экссудат – возникает типичный ветряночный элемент – везикула.

После резорбции содержимого везикулы образуется корочка, не оставляющая после себя рубца, так как

некроз эпителия не достигает герминативного слоя кожи. Лишь при вторичном инфицировании корок и повреждении этого слоя после ветрянки могут остаться рубцы на коже («рябины», похожие на те, которые оставляет натуральная оспа, но не такие грубые).

При тяжелых формах ветряной оспы, особенно у иммунокомпрометированных лиц, возможно поражение печени, почек, надпочечников, легких и других органов. Из-за тропизма вируса к ЦНС возможно развитие энцефалитов.

Механизмы, обеспечивающие пожизненную латенцию в организме человека, изучены недостаточно. Показано, что латенция определяется действием специальных вирусных генов и ассоциацией вируса с клетками «своего» типа. Под влиянием самых разных воздействий вирус *varicella/herpes zoster*, находящийся после перенесенной ветряной оспы в ганглиях в латентном состоянии многие годы, может активизироваться и проявиться у взрослого симптомами опоясывающего лишая.

*Клиническая картина.* Инкубационный период составляет в абсолютном большинстве случаев 11 – 21 день, редко 10, еще реже 23 дня.

Начало заболевания острое. Развиваются продромальные симптомы интоксикации, интенсивность которых зависит от тяжести течения инфекции. В боль-

шинстве случаев они выражены слабо, и только у некоторых больных можно выделить период недомогания, раздражительности, плаксивости, снижения аппетита и другие проявления интоксикации и ваготонии в течение одного, редко двух дней. Обычно же первыми симптомами инфекции являются высыпания и небольшое повышение температуры тела (иногда температура остается нормальной).

Элементы сыпи проходят закономерную эволюцию: розовое пятно (розеола) – папула – везикула – корочка. Пятна диаметром 2 – 4 мм в течение нескольких часов превращаются в папулы и везикулы. Сами везикулы наполнены прозрачным содержимым, лишь иногда оно становится мутным, гнойным и даже геморрагическим. Величина их различна – от 1 – 2 до 5 – 6 мм в диаметре, при проколе везикула спадается, так как в отличие от везикулы (пустулы) при натуральной оспе она однокамерная. Не все пятна и папулы превращаются в везикулы. Кроме того, в течение нескольких дней идет подсыпание новых элементов. Это придает своеобразие экзантеме при ветряной оспе: у одного и того же больного одновременно можно видеть и пятно, и папулу, и везикулу, и корочку.

Сыпь при ветряной оспе сопровождается обычно зудом и всегда располагается на нормальном фоне кожи без всякого порядка. Н. Ф. Филатов очень образ-

но и точно писал о том, что взаимное расположение и величину везикул при ветряной оспе можно сравнить с разбросом разной величины капель, если пролить воду на раскаленную поверхность плиты.

Количество элементов сыпи различно – от единичных до нескольких десятков и даже сотен. Экзантема локализуется на коже туловища, лица, шеи, на коже конечностей, за исключением ладоней и подошв, где она встречается крайне редко. Очень характерно наличие высыпных элементов на волосистой части головы – это важный дифференциально-диагностический признак ветряной оспы.

Общая продолжительность периода высыпаний варьирует: от появления первых элементов до образования корочек на месте лопнувших или резорбированных везикул проходит 2 – 3 дня; с учетом того что нередко подсыпание наблюдается еще 2 – 8 дней, то пятнисто-папулезно-везикулезную сыпь при ветряной оспе можно видеть на протяжении 2 – 10 дней, редко дольше. Корочки отпадают через 5 – 10 дней без следа, при их «срывании» и образовании на их месте вторичных, как правило, инфицированных корочек этот срок удлинится еще на 1 – 2 нед., а на их месте могут оставаться рубчики.

Одновременно с сыпью на коже появляется сыпь на слизистых оболочках полости рта, а иногда и половых



органов, особенно у девочек. Энантема представляет собой красное пятно, которое в течение нескольких часов превращается в пузырек, который, в свою очередь, мацерируясь, превращается (очень быстро, тоже в течение нескольких часов) в афту. Энантема наблюдается далеко не у всех больных, количество элементов может быть различным, обычно их 3 – 5, но иногда их очень много. Тогда развившийся ветряночный афтозный стоматит доставляет много неприятных ощущений, грудные дети отказываются от груди.

В подавляющем большинстве случаев заболевание протекает нетяжело, но могут наблюдаться и тяжелые формы: геморрагическая, гангренозная, буллезная. У некоторых больных развивается вирусная пневмония, обычно это происходит на 2 – 5-й день болезни в период высыпания и чаще встречается у детей до 2 лет и у взрослых.

В особо тяжелых случаях поражаются печень, селезенка, желудочно-кишечный тракт, почки, эндокринная система. Возможны энцефалиты ветряночной природы, которые протекают более тяжело, чем большинство вирусных энцефалитов. Типичных изменений в гемограмме при неосложненной ветрянке нет. В первые дни, как и при большинстве других вирусных инфекций, возможны лейкопения, нейтропения, отно-

сительный лимфоцитоз при нормальной СОЭ. Редко в период высыпаний и обычно в период бактериальных осложнений наблюдается лейкоцитоз.

У взрослых ветряная оспа не отличается от таковой у детей, но существуют некоторые особенности, незнание которых может затруднить диагностику и проведение дифференциального диагноза. У взрослых чаще встречается развернутый продромальный период с выраженными симптомами интоксикации и повышением температуры тела. Сыпь у них появляется обычно не в 1-й день болезни, а на 2 – 3-й, а сама экзантема почти всегда обильна, подсыпание происходит дольше и сопровождается температурной реакцией. Образующиеся на месте везикул корки более грубые, чем у детей, и опадают позже. У взрослых чаще встречаются «ветряночные» пневмонии.

Особую опасность представляет ветряная оспа для беременных, так как в принципе возможна трансплацентарная передача возбудителя.

Описаны единичные случаи врожденной ветряной оспы. У одних больных она проявляется задержкой внутриутробного развития и рубцовыми изменениями кожи, пороки развития при этом отсутствуют. У других появляются пороки развития глаз, головного мозга, гипоплазия конечностей, а также рубцовые изменения кожи.

*Осложнения* обычно обусловлены присоединением условно-патогенной флоры, тем более что вирус-возбудитель обладает иммунодепрессивным действием. Развиваются гингивиты, стоматиты, гнойный паротит, конъюнктивиты, кератиты, отиты, сепсис. Локализация энантемы на слизистой оболочке гортани иногда приводит к ложному крупу. Описаны гломерулонефриты, которые встречаются, однако, реже, чем ветряночные энцефалиты и тем более пневмонии.

*Прогноз.* В абсолютном большинстве случаев благоприятный, при осложненном течении и особенно при энцефалите – серьезный. Летальность ничтожна, однако в настоящее время смертность от ветряной оспы взрослых превышает смертность от кори, краснухи, полиомиелита и эпидемического паротита.

*Диагностика* в типичных случаях, т. е. у абсолютного большинства больных, проста и основана на клинических данных. Верифицировать диагноз можно выделением вируса и используя реакцию связывания комплемента (РСК), но такая необходимость возникает крайне редко.

*Лечение.* Средств этиотропной терапии ветряной оспы нет. Основой лечения является безупречный уход за кожей, ногтями, постельным бельем, одеждой больного. В период высыпаний мыть ребенка нельзя. Элементы сыпи смазывают водными (не спирто-

выми!) растворами анилиновых красителей (1 % водный раствор метиленового синего), 1 % водный раствор бриллиантового зеленого, 0,05 – 0,1 % водный раствор этакридина лактата (риванола), 5 % раствором перманганата калия, раствором краски Каstellани и т. п. Сформировавшиеся корочки следует смазывать жирным кремом или вазелином – в таких случаях они быстрее отпадают. В это время можно осторожно, чтобы не сорвать корочки, принять ванну.

При ветряночных афтозных стоматитах и вульвовагинитах слизистые оболочки обрабатывают растворами перекиси водорода (3 %) и риванола (0,05 – 0,1 %), чередуя обработки.

В случае гнойных осложнений назначают антибиотики в возрастных дозах. При выраженной интоксикации проводят дезинтоксикационную терапию введением кристаллоидных и коллоидных растворов (в соотношении 1: 1). Энцефалиты лечат как другие вирусные энцефалиты, назначают также противогерпетический препарат видарабин внутривенно.

В тяжелых случаях ветряной оспы вводят нормальный человеческий иммуноглобулин (внутримышечно 3 – 6 мл). Иммунодефицитным больным ветряной оспой назначают внутривенно видарабин в течение 5 дней, ацикловир внутривенно, а также интерфероны, однако их эффективность невелика.

**Профилактика.** Больного ветряной оспой изолируют дома (или по клиническим показаниям в боксовом отделении стационара) до момента отпадения последней корочки. В дошкольных учреждениях контактных детей, не болевших ветряной оспой, разобщают на 21 день. Если день контакта с больным точно установлен, разобщение проводят не сразу, а с 11-го дня после контакта.

Заключительной дезинфекции не проводят: через 10 – 15 мин после удаления больного вирус в помещении отсутствует. Проводится влажная уборка и проветривание.

Ослабленным детям, детям с отягощенным соматическим анамнезом вводят нормальный человеческий иммуноглобулин (3 мл внутримышечно).

Активная специфическая профилактика не проводится. Вакцин против ветряной оспы нет.

## **Опоясывающий герпес**

Опоясывающий герпес (*herpes zoster*) (син. опоясывающий лишай) – вирусное заболевание, характеризующееся односторонними герпетиформными высыпаниями на коже с сильным болевым синдромом.

**Этиология.** Опоясывающий герпес (*herpes zoster*) вызывается *varicella-zoster virus* (VZV). Это вирус гер-

песа, тип 3, являющийся одновременно возбудителем ветряной оспы. Вирус является нейродермотропным, поражая клетки центральной и периферической нервной системы. Первично или после перенесенной ветряной оспы вирус через кожу и слизистые оболочки и далее по лимфатической и кровеносной системам проникает в межпозвоночные узлы и задние корешки спинного мозга, где он может длительное время сохраняться в латентном состоянии, как это доказано при инфекции простого герпеса.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* Вирус ветряной оспы при первой встрече с организмом, обычно в детском возрасте, вызывает типичную ветряную оспу. У детей, переболевших ветряной оспой, вирус переходит в латентное состояние, локализуясь в нервных клетках задних рогов спинного мозга, черепных нервах или ганглиях автономной нервной системы, реже – в клетках нейроглии, и не вызывает каких-либо симптомов. Спустя десятилетия после первичного попадания вируса в организм происходит его активизация с выходом из нервных клеток и продвижением вдоль по их аксонам. Достигнув окончания нерва, вирус вызывает инфекцию кожи того региона, который иннервируется данным нервом, заболевание сопровождается сильным зудом, болями и высыпаниями. Выздоровление наступает чаще всего че-

рез 2 – 4 нед., однако у некоторых больных боли и зуд могут сохраняться месяцы и годы. Пока не установлен механизм реактивации вируса.

При снижении иммунологической резистентности организма под влиянием каких-либо заболеваний, интоксикации, приема иммунодепрессантов латентная инфекция активизируется. Наиболее частыми причинами манифестации клиники опоясывающего герпеса являются: а) прием препаратов, снижающих иммунитет; б) хронические стрессы и изнуряющие методы работы; в) онкологические заболевания (лимфогранулематоз, злокачественные опухоли); г) последствия лучевой терапии; д) ВИЧ-инфекция в стадии перехода в СПИД; е) пересадка органов и костного мозга.

Тяжелые генерализованные формы опоясывающего герпеса наблюдаются у больных лейкозами, лимфогранулематозом, злокачественными новообразованиями, ВИЧ-инфекцией, а также у лиц, получавших кортикостероиды или рентгенотерапию.

Активация инфекции сопровождается развитием вирусного ганглионеврита с поражением межпозвоночных ганглиев или ганглиев черепных нервов, а также задних корешков. В тяжелых случаях в процесс вовлекаются передние и задние рога, белое вещество спинного мозга, головной мозг, обуславливая менингоэнцефалит. Вирус опоясывающего герпеса может

поражать вегетативные ганглии, вызывая нарушения функции внутренних органов.

Таким образом, при опоясывающем герпесе на первый план выступают нейротропные свойства вируса, в отличие от ветряной оспы, при которой более выражена эпителиотропность. Изменения в эпителии и дерме при опоясывающем герпесе аналогичны изменениям при простом герпесе. В нервной системе – воспалительная инфильтрация лимфоцитами, плазматическими клетками и кровоизлияниями в нервных узлах с последующим развитием дистрофии ганглиозных клеток и нервных волокон.

*Клиническая картина.* Инкубационный период при опоясывающем герпесе может составлять многие годы от момента, когда вирус впервые попадает в организм. В клинике к основным проявлениям болезни относят болевой синдром по ходу пораженных нервных ветвей, повышение температуры тела, ощущение покалывания, жжения, зуда, слабости, головную боль. По ходу отдельных нервов появляются ограниченные розовые пятна до 3 – 5 см в диаметре. К концу первых или на вторые сутки сыпь претерпевает эволюцию от папулы до тесно расположенных пузырьков величиной 0,1 – 0,3 см и более, наполненных прозрачным содержимым. Появление пузырьков может происходить одновременно, в результате чего общий вид вы-



сыпаний может быть полиморфным. Количество очагов поражения колеблется от одного до нескольких, тесно прилегающих друг к другу, образуя сплошную ленту. Через несколько дней содержимое пузырьков мутнеет, эритематозный фон бледнеет. К 6 – 8-му дню пузырьки подсыхают, образуя корочки, которые к 3 – 4-й неделе отпадают, оставляя легкую инфильтрацию. У части больных (чаще в пожилом возрасте) неврологические боли могут продолжаться в области поражения нерва в течение нескольких месяцев после заживления кожных проявлений. Кожные элементы, как правило, сопровождаются увеличением и болезненностью регионарных лимфатических узлов. В зависимости от превалирования тех или иных симптомов различают следующие формы болезни: ганглиокожная, гангренозная (некротическая), опоясывающий герпес с поражением вегетативных ганглиев, ушная и глазная, менингоэнцефалитическая, диссеминированная.

Наиболее распространена ганглиокожная форма. Заболевание начинается остро, с повышения температуры тела, появления симптомов общей интоксикации и интенсивных жгучих болей по месту будущих высыпаний. Локализация болей и появление характерной сыпи соответствуют пораженным нервам, чаще межреберным, и носят опоясывающий харак-

тер. Интенсивность более усиливается при малейшем прикосновении к коже, при движении, охлаждении. Содержимое пузырьков прозрачно, но в последующем мутнеет из-за появления в жидкости большого количества нейтрофилов. В дальнейшем пузырьки засыхают и превращаются в корочки, часть которых может самопроизвольно или в результате травмирования вскрыться с образованием эрозий. После того как корочки отпадают и наступает эпителизация эрозий, на коже остается временное покраснение. У некоторых пациентов отсутствует болевой синдром, а иногда болезнь характеризуется неврологическими болями при отсутствии сыпи.

Второе место по частоте локализации болезни занимает кожа лица и головы, особенно в области ветвей тройничного нерва. Заболевание начинается остро, с общих симптомов интоксикации и повышения температуры. При глазной форме поражается гассеров узел, поэтому высыпания локализуются по ходу ветвей тройничного нерва на слизистых оболочках глаза, носа, коже лица. Могут развиваться кератит, ирит, глаукома. У части больных наблюдается паралич лицевого нерва и невралгия тройничного нерва с продолжительностью в несколько недель.

Гангренозная форма возникает в случае резкого угнетения иммунитета. Характеризуется выражен-

ными болями, глубоким поражением кожи с последующим рубцеванием, образованием мелких, тесно сгруппированных струпов или сплошного черного струпа на фоне розовых пятен. Течение гангренозной формы длительное, до 6 – 8 нед.

Менингоэнцефалит, вызванный вирусом опоясывающего герпеса, встречается редко и является вторичным проявлением. У большинства больных отмечается повышение температуры тела до 38 °С. Головная боль может появиться еще до высыпания и носить постоянный характер. Заболевание проявляется общемозговыми и очаговыми симптомами разной выраженности.

Наиболее частым исходом опоясывающего лишая является клиническое выздоровление, точнее, ремиссия любой продолжительности. Иногда остается так называемая послегерпетическая невралгия, плохо поддающаяся терапии.

*Диагностика.* Лабораторные исследования проводятся только у детей с иммунодефицитными состояниями и грудных детей, а также при атипичной или изначально тяжелой форме. У ребенка, заразившегося вирусом в утробе матери, выявляются антитела IgM анти-VZV, а также повышенный уровень IgG анти-VZV. Кроме того, вирус можно выявить у ребенка методами прямой иммунофлюоресценции, гибри-

дизацией *in situ* и ПЦР. Причем ПЦР эффективна и при формах болезни без поражений кожи, а также висцеральных формах. При наличии кожных проявлений ПЦР может применяться для исследования содержащейся в них жидкости.

*Лечение herpes zoster* остается нерешенной проблемой. Лечение проводят ацикловиром, валацикловиром или фамцикловиром. У взрослых лечение проводят ацикловиром внутрь в дозе 0,8 г 5 раз в сутки в течение 7 – 10 дней. В тяжелых случаях ацикловир вводят внутривенно капельно в разовой дозе 5 – 10 мг/кг через 8 ч. Валацикловир назначают внутрь по 1,0 г каждые 8 ч в течение 7 – 10 дней, фамцикловир – по 500 мг 3 раза в день в течение 10 – 14 дней.

При лечении больного используется весь арсенал обезболивающих и противовоспалительных средств, местное лечение, транквилизаторы, антиагреганты. Для снятия мучительных болей назначают антиконвульсанты из группы карбамезапинов, в последнее время арсенал пополнился прегабалином и нейроантином (габапентин).

### **10.1.3. Цитомегаловирусная инфекция**

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) – антропонозная, в основном оппортунистическая инфекция, характеризующаяся полиморфной клинической симп-

томатикой и вариабельностью течения от бессимптомных форм до генерализованных, протекающих с поражением головного мозга, иммунной системы, органов дыхания, пищеварения, мочевыделительной системы и др. Представляет опасность при различных иммунодефицитных состояниях и беременности вследствие риска внутриутробного заражения плода. Очевидно, ЦМВИ является одним из факторов формирования группы часто болеющих детей. Возможно, она в ассоциации с другими патогенами участвует в запуске иммунопатологических процессов.

В связи с пандемией ВИЧ/СПИД цитомегаловирусная инфекция приобрела новое звучание, так как входит в число СПИД-ассоциированных инфекций. У лиц с иммунодефицитными состояниями, в том числе и у больных СПИДом, ЦМВИ является одной из причин поражения важнейших органов и систем (поражения легких, ЦНС), приводящих к летальному исходу.

*Исторические сведения.* Ряд инфекционных, преимущественно вирусных заболеваний в прошлом встречались весьма редко. Сегодня некоторые из них широко распространены и получили название болезней цивилизации. В группу этих болезней входит и цитомегаловирусная инфекция, о которой даже не упоминается в учебнике А. Ф. Билибина «Инфекционные болезни» (1964), кстати, как и о других инфекциях гер-

песвирусной группы.

Впервые ЦМВИ описана в 1931 г. М. У. Рибертом после обнаружения у мертворожденного ребенка гигантских клеток в эпителии мочевых канальцев при интерстициальном очаговом нефрите, а затем в эпителии слюнных желез. В 1932 г. высказана мысль о вирусной природе заболевания.

В нашей стране первые работы, посвященные цитомегаловирусной инфекции, относятся к 1958 г., а в 1967 г. ЦМВИ вошла как нозологическая единица в международную номенклатуру ВОЗ. Точных статистических данных распространения инфицированности по России нет.

*Этиология.* Возбудитель – ДНК-геномный вирус рода *Cytomegalovirus*, подсемейства *Betaherpesvirinae*, семейства *Herpesviridae*, выделен М. Г. Смит в 1956 г. Цитомегаловирус (ЦМВ) свое название получил в связи с обнаружением при развитии заболевания крупных клеток, содержащих инородные включения, преимущественно в области ядра. По внешнему виду и болезнетворным свойствам он походит на вирус простого герпеса, вызывающего поражение гениталий. Но при этом ЦМВИ протекает намного тяжелее, чем заболевание, вызванное вирусом простого герпеса.

Выделено несколько штаммов ЦМВ (штаммы

Davis, AD-169, Kerr и др.), причем от одного человека может быть выделено несколько штаммов. Наиболее распространен штамм Davis, вызывающий длительную латентную инфекцию. Геном представлен ДНК, имеет диаметр 120 – 180 нм, хорошо культивируется в культуре фибробластов эмбриона человека. Вирус обладает строгой видовой специфичностью, термоллабилен, легко инактивируется при температуре 56 °С, хорошо сохраняется при комнатной температуре, но быстро теряет инфекционность при температуре –20 °С. Он чувствителен к дезинфицирующим веществам, действию эфиров и других растворителей липидов. Вирус обладает слабым интерферогенным действием, мало чувствителен к интерферону, как и все вирусы, не чувствителен к антибиотикам.

Для ЦМВ характерны необычайно крупный ДНК-геном, медленная репликация вируса и возможность репликации без повреждения клетки, сравнительно низкая вирулентность, резкое подавление клеточного иммунитета со снижением CD4/CD8, активация В-клеток, клеточная политропность, тератогенность, онкогенный потенциал.

Клетками-мишенями для ЦМВ являются лейкоциты (лимфоциты, моноциты), эпителиальные клетки дыхательных путей, слюнных желез, почек. Особенно высокой чувствительностью к вирусу обладают клет-

ки эпителия мелких протоков слюнных желез.

*Эпидемиология.* Первоначально полагали, что цитомегалия – болезнь новорожденных, сегодня установлено, что цитомегаловирус – убиквитарный возбудитель, распространенный и среди взрослых во всех регионах мира. В определенной мере цитомегаловирусная инфекция – заболевание «социальное»: чем ниже социально-экономический уровень жизни населения, тем раньше происходит инфицирование цитомегаловирусом. Противцитомегаловирусные антитела в различных странах обнаруживают у 40 – 100 % населения. Меньше уровень инфицированности в Европе, Австралии и Северной Америке, более высокий – в развивающихся странах Африки и Юго-Восточной Азии. У детей этот показатель варьирует от 13,3 до 90,0 %, причем у новорожденных ЦМВ выявляют в 0,5 – 2,5 %, у грудных детей уже в 50 – 60 %. Вирус обладает высокой способностью проникать от беременной женщины к ребенку и занимает 1-е место среди инфекций по частоте внутриутробного инфицирования плода. При этом риск передачи вируса от матери к плоду значительно выше при первичной, чем при вторичной инфекции. В США около 1 % новорожденных инфицировано этим вирусом. На долю недоношенных детей приходится 60 – 70 % ранней неонатальной летальности и 65 – 76 % детской летальности, мертво-



рождаемость при преждевременных родах регистрируется в 8 – 13 раз чаще, чем при своевременных родах. Перинатальная летальность недоношенных новорожденных в 33 раза выше, чем доношенных. Максимальная летальность от ЦМВИ приходится на возраст 3 – 4 мес. жизни.

Вирус обнаружен в слюне, крови, женском молоке, спинномозговой жидкости, сперме, цервикальном секрете и секрете влагалища, в амниотической жидкости, в дыхательных секретах, в испражнениях и моче, а также в тканях и органах, в том числе используемых для трансплантации. С этим связаны механизмы и пути передачи ЦМВ:

- гематогенно (при внутриутробном инфицировании, гемотрансфузиях, трансплантации органов);
- перкутанно (при прохождении ребенка через родовые пути матери);
- перорально (при инфицировании в родах, грудном вскармливании, поцелуях);
- аэрогенно (при кашле);
- контактно-бытовым путем (контакт с секретами и экскретами, оседающими на игрушках, предметах обихода);
- половым путем (инфицирование женщины чаще происходит этим путем, так как в сперме вирус сохраняется длительно и в высокой концентрации). Об-

наружение ЦМВ в сперме и вагинальном секрете, а также распространение его по типу венерических заболеваний подтверждает возможность передачи вируса по «вертикали».

Резервуаром и источником цитомегаловирусной инфекции является больной человек и вирусоноситель.

Основными группами риска развития ЦМВИ являются:

- беременные, женщины с угрозой прерывания беременности, женщины с отягощенным акушерским анамнезом;

- новорожденные, особенно недоношенные;

- взрослые и дети с иммунодефицитными состояниями;

- реципиенты гемотрансфузий и трансплантатов различных органов и тканей (риск инфицирования ЦМВ с каждой гемотрансфузией увеличивается на 5 – 12 %; 90 % реципиентов органов имеют серологическое подтверждение перенесенной ЦМВИ: из них 50 – 60 % ранее серонегативных лиц инфицированы первично; из числа реципиентов костного мозга около 20 % переносят острую генерализованную форму с летальным исходом у 80 %, у реципиентов печени в 45 – 50 % возникает приобретенная форма ЦМВИ с летальным исходом в 40 – 50 %);

– инъекционные наркопотребители (ЦМВИ встречается в манифестной форме у 70 – 80 % ВИЧ-инфицированных лиц, употребляющих психоактивные препараты внутривенно);

– медицинский персонал роддомов, инфекционных стационаров, реанимационных отделений и отделений интенсивной терапии, перинатальных центров. Наблюдается два пика наибольшего инфицирования ЦМВ:

– в период новорожденности (связано с передачей вируса внутриутробно, в процессе родов и при грудном вскармливании);

– возрастная группа 16 – 50 лет (связано с половым путем передачи).

Часто ЦМВ проникает в организм через верхние отделы респираторного тракта и слюнные железы, не оставляя на месте внедрения каких-либо изменений. Вирус обладает тропизмом к клеткам слюнных желез, в связи с чем при локализованных формах он обнаруживается в тканях слюнных желез. Проникнув в организм, вирус сохраняется в нем на протяжении всей жизни, выделяясь с мочой и слюной. Установлен тропизм ЦМВ к лейкоцитам крови, который свойствен и многим другим вирусам. Разные органы могут быть поражены неодинаково.

В ответ на внедрение развивается иммунная пере-

стройка организма. ЦМВ является слабым индуктором интерферона, что может служить одной из причин хронического заболевания, протекающего бессимптомно или субклинически. При этом инфицированные лица могут годами заражать окружающих.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* У инфицированного человека вирионы адсорбируются на клеточных мембранах и проникают в клетку хозяина путем пиноцитоза или виропексиса, в ядрах клетки идет синтез ЦМВ и в результате цитопатического действия клетка увеличивается в 3 – 4 раза по сравнению с нормальными клетками, при этом ядерно-цитоплазматическое соотношение не изменяется. При световой микроскопии клетки имеют характерный вид «птичьего» или «совиного глаза». От других вирусов герпетической группы ЦМВ отличает базофилия внутриядерных включений, наличие цитоплазматических включений, цитомегалия.

Для ЦМВ характерна длительная персистенция в организме хозяина, это один из самых распространенных в человеческой популяции вирусов. Вирусная персистенция может проявляться в трех формах: латентной, хронической и медленной, в первом случае вирус сохраняется в организме пожизненно в латентном состоянии. Активация персистирующего вируса ведет к развитию острой или хронической ин-

фекции. Реактивация инфекции чаще всего протекает под влиянием ряда факторов: физиологических (беременность), ятрогенных (цитостатики, гемотрансфузии, трансплантация органов), патологических (ВИЧ/СПИД, лучевая и лекарственная болезнь, стресс, опухоли). При гематогенном пути проникновения ЦМВ в организм инфекция чаще протекает остро с генерализацией процесса; при передаче другим путем – преимущественно латентно или субклинически.

При гематогенном инфицировании вирус реплицируется в лейкоцитах в системе мононуклеарных фагоцитов или персистирует в лимфоидной ткани. В области внедрения вируса образуются интерстициальные лимфомоноцитоподобные инфильтраты, приводящие к возникновению тканевого некроза и сосудистых муфт, состоящих из скопления лимфоцитов и моноцитов. В инфильтратах преобладают мононуклеары и Т-лимфоциты, выделяющие лимфокины, которые в свою очередь стимулируют тканевые фибробласты, что приводит к фибринообразованию и усиленному тромбообразованию. Поражение клеток ретикулоэндотелиальной системы и развитие гепатолиенального синдрома сопровождается анемией, лимфопенией и тромбоцитопенией. В результате иммунного ответа образуются специфические антитела, которые, соединяясь с вирусными антигенами, форми-

руют иммунные комплексы, в силу чего развивается иммунокомплексная патология.

*Клиническая картина.* В зависимости от времени инфицирования цитомегаловирусную инфекцию классифицируют на врожденную и приобретенную, по клиническим проявлениям она подразделяется на латентную, субклиническую и клинически выраженную формы. Последняя может протекать по типу острой, подострой и хронической инфекции. Приобретенная цитомегаловирусная инфекция может быть локализованной и генерализованной.

Выделяют следующие клинические формы ЦМВ-инфекции:

*А. Приобретенная цитомегалия:*

1) латентная (локализованная) форма;

2) острая мононуклеозная форма;

3) генерализованная форма цитомегалии.

*Б. Врожденная цитомегалия:*

1) острая форма;

2) хроническая цитомегалия.

*В. Цитомегалия у ВИЧ-инфицированного и других лиц с ослабленным иммунитетом.*

Врожденная ЦМВ-инфекция развивается при первичном заражении беременной цитомегаловирусом или активации у нее ранее приобретенной цитомегаловирусной инфекции. При этом может произойти

следующее: цитомегаловирус не попадет от инфицированной матери плоду или цитомегаловирус проникнет к плоду. В случае инфицирования плода возможны следующие варианты: а) внутриутробная бессимптомная инфекция без последствий для здоровья ребенка; б) клиника тяжелой инфекции с внутриутробной гибелью плода, что обуславливает невынашивание, мертворождаемость; в) ребенок родится сразу с клиническими проявлениями в виде сыпи на коже, с врожденной цитомегаловирусной инфекцией в виде гидроцефалии, пороков развития; г) ребенок родится с врожденной цитомегаловирусной инфекцией, первоначально протекающей латентно, клиническая картина проявится на 2 – 5-м году жизни с развитием слепоты, глухоты, речевого торможения, отставания в умственном развитии, психомоторных нарушений; д) ребенок родится с низким весом при рождении из-за обусловленного ЦМВ-плацентита.

В Санкт-Петербурге в случае манифестации клиники у 50 % женщин ЦМВ-инфекция протекает в виде синдрома поражения верхних дыхательных путей. С наибольшей частотой встречаются ринит (у  $\frac{1}{3}$  женщин) и трахеобронхит (18,5 %), реже – фарингит (14,8 %) и лимфаденопатия (9,3 %). У подавляющего большинства женщин заболевание протекает в легкой форме. У каждой второй женщины в анамнезе бы-

ли самопроизвольные выкидыши, у каждой третьей – замершие беременности и преждевременные роды и каждая 5-я из предыдущих беременностей закончилась гибелью ребенка. У инфицированных ЦМВ женщин в 1,6 раза чаще имелись сопутствующие заболевания, преимущественно за счет хронических воспалительных процессов. Практически у каждой женщины имелось по 1 – 2 очага хронической инфекции, из них хронические воспалительные заболевания гинекологической сферы – у 35 %, мочевыделительной системы – у 24 % женщин, органов дыхания – у 15 %.

У инфицированных ЦМВ беременных в случаях манифестации инфекции в 2 раза чаще встречается акушерская патология, среди осложнений – угроза прерывания беременности (у каждой 2-й женщины), многоводие (у каждой 3-й) и хроническая фетоплацентарная недостаточность (у каждой 4-й). У  $\frac{1}{4}$  женщин угроза прерывания беременности или многоводие развиваются через несколько недель после поражения верхних дыхательных путей.

Влияние ЦМВ-инфекции на внутриутробное развитие плода отражается на исходах беременности. Так, неблагоприятные исходы имеют место почти в половине случаев, из них у каждой 10-й беременной – замершие беременности и в  $\frac{1}{3}$  случаев – преждевре-



менные роды.

Неблагоприятные исходы для плода наблюдаются как при первичной, так и при латентно-хронической ЦМВ-инфекции.

Так как у детей, родившихся от инфицированных ЦМВ матерей, возможно формирование внутриутробной ЦМВ-инфекции, она, наряду с токсоплазмозом, краснухой и герпесом, хламидиозом и уреаплазмозом, включена в группу болезней, на которые женщины должны обследоваться до зачатия.

Приобретенная инфекция у взрослых и детей не сопровождается поражением ЦНС (как это свойственно врожденной форме) и часто протекает по типу мононуклеозоподобного варианта, сопровождается лихорадкой, катаральными явлениями, увеличением шейных и подчелюстных лимфатических узлов, а также отеком и болезненностью околоушных слюнных желез. В крови имеет место лейкоцитоз с увеличением как нейтрофилов, так и атипичных лимфоцитов при отрицательных серологических пробах на инфекционный мононуклеоз.

Клиническая картина приобретенной ЦМВ-инфекции довольно полиморфна, не имеет специфических черт и часто протекает под маской других заболеваний. У человека с нормальной функцией иммунной системы она имеет преимущественно латент-

ное течение, а манифестация характеризуется чрезвычайным многообразием клинических проявлений. Манифестация обусловлена активизацией «дремлющей» ЦМВ-инфекции на фоне гриппа, ОРВИ, стрессов, осложнений беременности, обострения хронических заболеваний. В этих случаях вирус цитомегалии может вызвать как системное заболевание (моноклеоз, генерализованная цитомегалия), так и поражения отдельных органов: печень, легкие, головной мозг, сердце, органы зрения, мочеполовые органы, желудочно-кишечный тракт и др.

Манифестация ЦМВ-инфекции носит генерализованный характер и наиболее часто проявляется ретинитом, миелитом, эрозивным язвенным колитом. Ранним проявлением активации является тромбоцитопения.

Развивающаяся на фоне иммунодефицита, обусловленного ВИЧ, или после пересадки костного мозга (как следствие проводимой терапии иммунодепрессантами) ЦМВ-инфекция – основная причина осложнений и смерти у больных с пересаженными органами и у больных ВИЧ-инфекцией. Заболевание относится к одной из самых тяжелых суперинфекций СПИДа, выявляется у 20 – 40 % больных и у каждого пятого является непосредственной причиной смерти.

*Диагностика.* Клиническая диагностика ЦМВ-ин-

фекции представляет большие трудности. Сходную клиническую картину могут давать многие заболевания, в том числе токсоплазмоз, листериоз, сифилис, гемолитическая болезнь и др.

Сложности диагностики ЦМВИ не столько в том, чтобы обнаружить вирус, сколько в том, чтобы доказать, что патологический процесс вызван им.

Материалом для лабораторного подтверждения ЦМВ-инфекции служат кровь, слюна, сперма, отделяемое из шейки матки и влагалища, околоплодные воды (материал срочно доставляют в лабораторию, так как вирус на открытом воздухе и под действием солнечных лучей быстро погибает). При микроскопии осадка биосубстрата выявляют разбухшие клетки – «совиный глаз».

ПЦР используют для выявления фрагментов ДНК вируса в крови и других биологических субстратах, полуколичественный метод позволяет определить вирусную нагрузку.

Антитела к ЦМВ определяют методом ИФА: наличие IgM свидетельствует о первичной ЦМВИ, наличие IgM и IgG – о реактивации латентной инфекции, только IgG – о наличии латентной инфекции.

Учитывая, что ЦМВ-инфекция может быть передана инфицированной матерью внутриутробно, разработана схема обследования беременных на ЦМВ-ин-

фекцию.

*Лечение.* Показанием к этиотропной терапии являются генерализованная форма ЦМВИ у больных СПИДом или онкологической патологией, цитомегаловирусной этиологии ретинит, пневмония, эзофагит, тяжелая органная патология у детей с врожденной ЦМВИ.

В группу этиотропных препаратов для лечения ЦМВИ входят ганцикловир, валганцикловир, фоскарнет, цидофовир. Ганцикловир ингибирует вирусную ДНК-полимеразу. Препарат используют в виде раствора для внутривенных введений (5 – 15 мг/кг/сут) и в форме таблеток для приема внутрь (по 500 мг три раза в день), причем его пероральная форма используется для поддерживающей терапии. Продолжительность лечения 10 – 15 дней.

Фоскарнет вводится внутривенно, но из-за высокой нефротоксичности в России препарат зарегистрирован только в виде крема.

В лечении используют также интерферон и интерфероногены различного происхождения.

При врожденной ЦМВ-инфекции проводят комплексное патогенетическое лечение в зависимости от клинических проявлений. При желтухе и поражении печени применяют принципы терапии вирусного гепатита. Широкое применение глюкокортикостероидов

нецелесообразно, так как может ухудшить патологический процесс и вызвать ряд осложнений.

Терапия ЦМВИ у больных ВИЧ/СПИДом требует сочетанного применения препаратов против ВИЧ и ЦМВ. У больных ВИЧ/СПИДом лечение ЦМВ-инфекции проводится на фоне антиретровирусной терапии, из лекарственных средств эффективны ганцикловир, фоскарнет или их комбинация.

*Прогноз* серьезный, особенно при врожденной цитомегалии с поражением ЦНС. Возможны различные остаточные явления. При приобретенной генерализованной цитомегалии прогноз определяется основным заболеванием. Смертность от ЦМВИ в случае развития у больных ВИЧ/СПИДом достигает 90 %, умирают от ЦМВ-пневмонии, в 7 – 20 % больные безвозвратно теряют зрение вследствие цитомегаловирусного ретинита.

*Профилактика.* Специфическая профилактика не разработана. При пересадке органов необходимо обследовать доноров на ЦМВИ. Подлежат обследованию на ЦМВИ новорожденные дети с желтухой и токсико-септическими заболеваниями. Беременных необходимо оберегать от контактов с детьми, больными врожденной ЦМВИ.

#### **10.1.4. Эпштейна – Барр вирусная инфекция: инфекционный мононуклеоз и лимфома Беркитта**

Эпштейна – Барр вирусная инфекция как манифестная форма болезни встречается редко, хотя около 90 % взрослого населения мира заражены вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ), будучи пожизненными его носителями. В развитых странах около 50 % детей в возрасте до пяти лет являются бессимптомными носителями ВЭБ или его носителями с показателями умеренного повышения активности печеночных ферментов. Заражение в подростковом возрасте, кроме бессимптомного течения, может манифестировать в виде остро протекающей нозологической формы – инфекционного мононуклеоза (в 30 % случаев). В развивающихся странах практически каждый ребенок в возрасте до 5 лет инфицирован этим вирусом, в развитых странах в возрасте до 20 лет инфицировано около 50 % населения. С более поздним инфицированием связаны различия в течении инфекции в различных странах. В  $\frac{2}{3}$  случаев заболевание протекает бессимптомно, а у  $\frac{1}{3}$  в виде инфекционного мононуклеоза («поцелуйная болезнь», «болезнь женихов», «болезнь студентов»).

Вирус Эпштейна – Барр, помимо инфекционно-го мононуклеоза, является этиологическим фактором лимфомы Беркитта, носоглоточной карциномы, лимфогранулематоза, а у больных с иммунодефицитом – В-клеточной лимфомы. В некоторых случаях развиваются заболевания центральной нервной системы (энцефалиты, параличи некоторых нервов, в частности, лицевого). Возможно, что с ВЭБ связан синдром хронической усталости.

Механизм передачи Эпштейна – Барр вирусной инфекции главным образом контактный (при оральном сексе и поцелуях) и воздушно-капельный. Инфицируются в основном дети и молодежь. От 50 до 85 % детей развивающихся стран инфицированы ВЭБ, заражение происходит от матерей.

*Инфекционный мононуклеоз* (син.: болезнь Филатова, железистая лихорадка, моноцитарная ангина, болезнь Пфейфера и др.) характеризуется лихорадкой, генерализованной лимфаденопатией, тонзиллитом, увеличением печени и селезенки, характерными изменениями гемограммы, в ряде случаев может принимать хроническое течение.

*Исторические сведения.* Н. Ф. Филатов в 1885 г. первым обратил внимание на лихорадочное заболевание с увеличением лимфатических узлов и назвал его идиопатическим воспалением лимфатических же-

лез. Описанное Н. Ф. Филатовым заболевание долгие годы носило его имя – болезнь Филатова. В 1889 г. немецкий ученый Е. Пфейфер описал аналогичную клиническую картину заболевания, определив его как железистую лихорадку с развитием у больных лимфополиаденита и поражения зева.

**Этиология.** ВЭБ впервые выделен из клеток злокачественной лимфомы Беркитта в 1964 г. британским вирусологом М. А. Epstein и канадским вирусологом Y. M. Barr (совместно с В. G. Achong) и назван именем этих ученых, которые его культивировали. Возбудитель относится к ДНК-содержащим лимфопротролиферативным вирусам семейства *Herpesviridae*. Особенностью его является способность реплицироваться только в В-лимфоцитах приматов, не вызывая при этом лизиса пораженных клеток, в отличие от других вирусов герпетической группы, которые способны репродуцироваться в культурах многих клеток, лизируя их. Другие важные особенности возбудителя инфекционного мононуклеоза состоят в его способности персистировать в культуре клеток, оставаясь в репрессированном состоянии, и к интеграции в определенных условиях с ДНК клетки хозяина.

**Эпидемиология.** Источником инфекции является больной человек и вирусоноситель. От больного человека к здоровому возбудитель передается воздушно-



но-капельным путем. Допускается возможность контактного, алиментарного и трансфузионного пути распространения инфекции, что на практике реализуется крайне редко. Заболевание отличается низкой контагиозностью. Заражению способствует скученность и тесное общение больных и здоровых людей.

Инфекционный мононуклеоз регистрируется преимущественно у детей и лиц молодого возраста, после 35 – 40 лет встречается как исключение. Заболевание выявляется повсеместно в виде спорадических случаев с максимумом заболеваемости в холодное время года. Возможны семейные и локальные групповые вспышки инфекционного мононуклеоза.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* Возбудитель проникает в организм через слизистые оболочки ротоглотки и верхних дыхательных путей. В месте внедрения возбудителя наблюдаются гиперемия и отечность слизистых оболочек.

В патогенезе инфекционного мононуклеоза выделяют 5 фаз. За I фазой – внедрением возбудителя – следуют II – лимфогенный занос вируса в регионарные лимфатические узлы и их гиперплазия, затем III – вирусемия с рассеиванием возбудителя и системной реакцией лимфоидной ткани, IV – инфекционно-аллергическая и V – выздоровление с развитием иммунитета.

В основе патологоанатомических изменений при инфекционном мононуклеозе лежит пролиферация элементов системы мононуклеарных фагоцитов, диффузная или очаговая инфильтрация тканей атипичными мононуклеарами. Реже при гистологическом исследовании выявляются очаговые некрозы в печени, селезенке, почках.

Иммунитет после перенесенного заболевания стойкий.

*Клиническая картина.* Инкубационный период составляет 5 – 12 дней, иногда до 30 – 45 дней. В некоторых случаях заболевание начинается с продромального периода продолжительностью 2 – 3 дня, когда наблюдаются повышенная утомляемость, слабость, понижение аппетита, мышечные боли, сухой кашель. Обычно же начало болезни острое, отмечаются высокая температура тела, головная боль, недомогание, потливость, боли в горле.

Кардинальными признаками инфекционного мононуклеоза являются лихорадка, поражение зева, гиперплазия лимфатических узлов, увеличение печени, селезенки.

Лихорадка чаще неправильного или ремиттирующего типа, возможны и другие варианты. Температура тела повышается до 38 – 39 °С, у некоторых больных заболевание протекает при субфебрильной или

нормальной температуре. Продолжительность лихорадочного периода колеблется от 4 дней до 1 мес. и более.

Лимфаденопатия (вирусный лимфаденит) – наиболее постоянный симптом заболевания. Раньше других и наиболее отчетливо увеличиваются лимфатические узлы, находящиеся под углом нижней челюсти, за ухом и сосцевидным отростком (т. е. по заднему краю грудино-ключично-сосцевидной мышцы), шейные и затылочные лимфатические узлы. Обычно они увеличены с обеих сторон, но встречаются и односторонние поражения (чаще слева). С меньшим постоянством в процесс вовлекаются подмышечные, паховые, локтевые, медиастинальные и мезентериальные лимфатические узлы. Они увеличиваются до 1 – 3 см в диаметре, плотноватой консистенции, мало болезненны при пальпации, не спаяны между собой и подлежащими тканями. Обратное развитие лимфатических узлов наблюдается к 15 – 20-му дню болезни, однако некоторая припухлость и болезненность могут держаться длительное время. Иногда вокруг лимфатических узлов отмечается небольшая отечность тканей, кожа над ними не изменена.

С первых дней заболевания, реже в более поздние сроки развивается самый яркий и характерный признак инфекционного мононуклеоза – поражение

зева, которое отличается своеобразием и клиническим полиморфизмом. Ангина может быть катаральной, фолликулярной, лакунарной, язвенно-некротической с образованием в ряде случаев фибриновых пленок, напоминающих дифтерийные. При осмотре зева видны умеренная гиперемия и отечность миндалин, языка, задней стенки глотки, на миндалинах в большинстве случаев выявляются различные по величине беловато-желтоватые, рыхлые, шероховатые, легко снимающиеся налеты. Нередко в процесс вовлекается носоглоточная миндалина, в связи с чем у больных появляется затруднение носового дыхания, гнусавость, храп во сне.

Гепато- и спленомегалия – закономерные проявления болезни. Печень и селезенка выступают из-под края реберной дуги на 2 – 3 см, но могут увеличиваться и более значительно. У части больных отмечается нарушение функций печени: легкая иктеричность кожи, склер, небольшое увеличение активности аминотрансфераз, содержания билирубина, активности щелочной фосфатазы, повышение тимоловой пробы.

У 3 – 25 % больных появляется сыпь – пятнисто-папулезная, геморрагическая, розеолезная, типа потницы. Сроки высыпаний различны.

При инфекционном мононуклеозе наблюдаются характерные изменения гемограммы. В разгар заболе-

вания появляется умеренный лейкоцитоз (9 – 25 %  $10^9$ /л), относительная нейтропения с более или менее выраженным палочкоядерным сдвигом, встречаются и миелоциты. Значительно увеличивается содержание лимфоцитов и моноцитов. Особенно характерно появление в крови атипичных мононуклеаров (до 10 – 70 %) – одноядерных клеток среднего и крупного размера с резко базофильной широкой протоплазмой и разнообразной конфигурацией ядра. СОЭ нормальная или несколько повышенная. Атипичные клетки крови обычно появляются на 2 – 3-й день болезни и держатся 3 – 4 нед., иногда несколько месяцев.

Единой классификации клинических форм инфекционного мононуклеоза нет. Заболевание может протекать как в типичной, так и в атипичной форме. Последняя форма характеризуется отсутствием или, напротив, чрезмерной выраженностью какого-либо из основных симптомов инфекции. В зависимости от тяжести клинических проявлений различают легкую, средней тяжести и тяжелую формы болезни.

*Осложнения.* Встречаются редко. Наибольшее значение среди них имеют отиты, паратонзиллиты, синуситы, пневмония. В единичных случаях встречаются разрывы селезенки, острая печеночная недостаточность, острая гемолитическая анемия, миокардит, ме-

нингоэнцефалит, неврит, полирадикулоневрит.

*Прогноз благоприятный.*

*Диагностика.* Хотя инфекционный мононуклеоз самостоятельная нозологическая форма, необходимо обратить внимание на тот факт, что диагноз «инфекционный мононуклеоз» следует считать синдромальным до этиологической верификации, так как симптомосходные с вирусом Эпштейна – Барр заболевания вызывают ЦМВ, HHV-6, ВИЧ, возможно, и другие вирусы.

Клиническая диагностика инфекционного мононуклеоза основывается на совокупности характерных признаков заболевания – лихорадки, поражения зева, лимфаденопатии, гепатоспленомегалии и данных клинического анализа крови – наличии атипичных мононуклеаров не менее 10 % при двойном исследовании с интервалом 5 – 7 дней.

Инфекционный мононуклеоз дифференцируют от ангины, дифтерии, краснухи, острых респираторных заболеваний (аденовирусная инфекция), псевдотуберкулеза, туляремии, листериоза, вирусного гепатита, острого лейкоза, лимфогранулематоза.

Из лабораторных методов исследования применяют ИФА и НРИФ для обнаружения специфических антител (уже в первые дни выявляются антитела класса IgM к капсидному антигену, а позже антитела к ранне-

му антигенному комплексу). С помощью иммуноблоттинга определяют антитела к определенным белкам вируса. ПЦР позволяет выявить инфицированность ВЭБ, но не отвечает на вопрос о характере инфекционного процесса, в частности дифференциации первичной инфекции от латентной. К тому же ПЦР выявляет вирус только в период репликации, поэтому так высок удельный вес ложноотрицательных результатов при этой инфекции.

*Лечение.* На стационарное лечение госпитализируются дети с среднетяжелым и тяжелым течением болезни.

Из этиотропных препаратов используют ацикловир, который назначают в дозе 400 – 800 мг внутрь 5 раз в сутки в течение 7 – 10 дней. Правда, он эффективен при волосатой лейкоплакии рта, иногда при хронической форме в активной фазе, поражении ЦНС и не эффективен при лимфопролиферативном синдроме. Из новых методов лечения используют переливание донорских Т-лимфоцитов, специфических цитотоксических Т-лимфоцитов. Разработаны методы лечения иммуноглобулинами человека против ВЭБ, содержащими специфические IgG.

Проводится гипосенсибилизирующее, симптоматическое и общеукрепляющее лечение, включающее введение витаминов С, Р и группы В. Антибиотики

при неосложненном течении инфекции не показаны, их назначают только в случае присоединения вторичной микрофлоры. При тяжелом течении инфекционного мононуклеоза используют глюкокортикостероидные гормоны коротким курсом (7 – 8 дней по 1 – 1,5 мг/кг/сут), проводят дезинтоксикационную терапию. Во всех случаях необходимы полоскание зева растворами йодиола, фурацилина и других антисептиков, согревающие компрессы на шею.

*Профилактика.* Госпитализация больных осуществляется по клиническим показаниям. Наблюдение за контактными людьми не устанавливается, дезинфекционные мероприятия не проводятся. Специфическая профилактика не разработана.

*Лимфома Беркитта.* Среди злокачественных форм поражения лимфоидной ткани выделяются лимфогранулематоз (син. болезнь Ходжкина) и неходжкинские лимфомы (син. лимфосаркомы). Под лимфомой понимают опухоли, исходящие из лимфоидной ткани, а по типу роста – нодулярные и диффузные, причем первые часто трансформируются во вторые. По клеточному составу диффузные лимфомы дифференцируются на небластные, включающие лимфоцитарные, пролимфоцитарные, лимфоплазмоцитарные клетки, и бластные, представленные лимфобластами. В последней группе при ВИЧ-инфекции наи-



большой интерес представляют *лимфома Беркитта* (*африканская лимфома*), этиологически связанная с ВЭБ. Как все бластные лимфомы, она характеризуется злокачественным течением и быстрой генерализацией.

*Патогенез* лимфомы Беркитта у большинства больных нашего региона тесно связан с ВИЧ-инфекцией. В результате иммуносупрессии развивается суперинфекция, обусловленная ВЭБ. В этих условиях возможны также генетические «ошибки», что ведет к моноклональной В-клеточной лимфоме.

К кофакторам быстрого прогрессирования лимфомы относятся: число CD4<sup>+</sup>-клеток < 100 в мкл; возраст старше 35 лет; анамнез инъекционного наркопотребителя; III или IV стадия ВИЧ-инфекции. Средняя продолжительность жизни больных с 2 или 3 такими факторами в среднем составляет 45 нед. против 18 нед. у больных с 3 и более плохими прогностическими факторами. Развития лимфомы у больных ВИЧ-инфекцией в стадии СПИДа в 100 раз выше, чем в популяции в целом.

*Клиническая картина.* Выделяют 4 стадии лимфомы, у больных ВИЧ-инфекцией чаще выявляют стадию 4 с различной локализацией онкопроцесса (табл. 27). Причем первичная лимфома ЦНС встречается у 1 – 3 % больных ВИЧ/СПИДом и обычно развивается

при количестве CD4+-лимфоцитов менее 50 в мкл.

*Таблица 27*

### **Клинические проявления СПИД-ассоциированной лимфомы Беркитта**

Стадия	Частота стадии, %	Частота локализации, %	
1	4	Нервная система	32
2	23	Желудочно-кишечный тракт	26
3	10	Костный мозг	25
4	63	Печень	12
—	—	Почки	9
—	—	Легкие	9
—	—	Сердце	6
—	—	Надпочечники	6

На Африканском континенте до эпидемии ВИЧ-инфекции лимфома чаще развивалась у больных малярией, способствующей активизации ВЭБ.

Клинически при лимфоме Беркитта у половины больных выявляется первичное поражение периферических, внутригрудных, забрюшинных лимфатических узлов. Процесс развивается в миндалинах, желудочно-кишечном тракте, коже, костях или других органах.

Заболевание протекает с явлениями интоксикации, лихорадкой, исхуданием, ночными потами, ло-

кальным зудом, для клинической картины характерны также аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопения, экзантема.

В случаях поражения лимфатических узлов чаще на шее или надключичной области лимфатические узлы увеличены в размерах (см. цветную вклейку, рис. 19), плотноэластической консистенции, подвижны, так как не спаяны с окружающей клетчаткой.

При поражении лимфатических узлов средостения развивается синдром верхней полой вены (расширение вен передней грудной стенки). При поражении миндалин появляется ощущение инородного тела в гортле, миндалина быстро увеличивается в размерах. При локализации лимфомы в желудке, чаще в его теле или антральной области клиника напоминает рак или язвенную болезнь. Поражение толстой кишки напоминает также клинику рака. Возможны поражения и паренхиматозных органов.

*Лечение* системной СПИД-связанной лимфомы включает поливалентную химиотерапию даже при относительно локализованной лимфоме. Первоначально использовали стандартную интенсивно-дозовую схему химиотерапии, но полная ремиссия достигалась редко, а наслоение суперинфекции – часто. Применение низкодозовой модификации с дополнительным использованием цитозин-арабинозы для защиты

ЦНС позволило добиться ремиссии в половине случаев. Другая схема с использованием инфузии циклофосфамида (750 мг/кв. м), доксорубина (50 мг/кв. м) и этопозида (240 мг/кг) в течение 4 дней, с повторными курсами каждые 28 дней (всего 6 курсов), позволила добиться ремиссии в 60 %. Комбинированное применение поливалентной химиотерапии и активной антиретровирусной терапии (циклофосфамид + доксорубин + этопозид + саквинавир + ставудин + диданозин) повышает частоту побочных эффектов: в 3 – 4 раза увеличивается уровень мукозидов. Летальность снижается до 13 % против 83 % у не получавших активной антиретровирусной терапии.

### **10.1.5. HHV-8 инфекция – саркома Капоши**

Саркома Капоши (син. ангиосаркома Капоши или множественный геморрагический саркоматоз) – множественные злокачественные новообразования кожи вирусной этиологии. Впервые описана венгерским дерматологом М. Капоши в 1872 г. как «идиопатическая, множественная пигментная саркома кожи», названа его именем. Занимает первое место среди злокачественных новообразований у больных ВИЧ-инфекцией.

*Этиология.* В 1995 г. Y. Chang и P. S. Moore описали новый человеческий вирус, отнесенный к груп-

пе *Herpesviridae*, первоначально названный «с саркомой Капоши ассоциированный герпесвирус», позже получивший название человеческий герпесвирус, тип 8 (HHV-8). ДНК этого вируса постоянно обнаруживается в ткани СПИД-ассоциированной саркомы Капоши, в то время как в нормальной ткани соседних участков она не выявляется. В последующие годы было установлено, что HHV-8 связан со всеми типами саркомы Капоши, включая эндемическую у африканцев, классическую у пожилых людей Средиземноморья и трансплантатсвязанную. Показано, что развитию саркомы Капоши предшествует перенесенная за 3 – 10 лет инфекция, вызванная HHV-8.

Герпесвирус-8 встречается примерно у 30 % ВИЧ-положительных геев и бисексуалов и только у 2 – 3 % ВИЧ-положительных гетеросексуалов, у гетеросексуальных женщин герпесвирус-8 встречается в 3 – 4 % случаев.

*Эпидемиология.* Заболеваемость саркомой Капоши интенсивно нарастала в первое десятилетие пандемии ВИЧ-инфекции, главным образом у мужчин-гомосексуалистов. В последующие годы она стала встречаться значительно реже (табл. 28). Снижение ее совпадает с ростом применения комбинации антиретровирусной терапии, в частности внедрения в практику ингибиторов протеаз.

Таблица 28

**Число больных СПИДом с предполагаемым или точным наличием саркомы Капоши по годам (CDC) на декабрь 1992 г.**

Год	Всего больных СПИДом	Больных с саркомой Капоши, %
1981–1983	2931	32,7
1984	4510	27,8
1985	8308	22,4
1986	13 262	19,3
1987	21 276	15,5
1988	31 964	12,7
1989	35 085	12,1
1990	43 336	12,0
1991	45 456	11,1
1992	47 194	9,9

В исследованиях, проведенных в Сан-Франциско при обследовании 60 704 мужчин-гомосексуалистов S. Buchbinder [et al.]. (1997) показано, что с внедрением комбинированной высокоактивной антиретровирусной терапии встречаемость саркомы Капоши снизилась с 3 на 100 инфицированных до 0 в 1996 г.

Механизм передачи ННВ-8 неизвестен. С помощью ПЦР одни авторы вирус обнаруживали в семенной жидкости и сперме, хотя другие этого не подтверди-

ли. HHV-8 был выявлен в эндотелиальных клетках, циркулирующих в CD20+-лимфоцитах (В-клетки), носовом секрете, бронхоальвеолярной лаважной жидкости у больных с легочной локализацией саркомы Капоши.

В последний год появились сообщения, что HHV-8 может передаваться вертикально от матери к плоду и от матери к ребенку через слюну, гемоконтактно среди потребителей инъекционных наркотиков, использующих общие иглы.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* Существует несколько теорий патогенеза саркомы Капоши, в настоящее время считается, что ведущими патогенетическими факторами служат наличие вирусной инфекции, нарушение иммунитета и неоваскуляризация за счет пролиферации эндотелия кровеносных и лимфатических сосудов. Большинство ученых сейчас придерживаются мнения, что саркому Капоши вызывает герпесвирус-8, тем не менее сам по себе этот вирус не может ее вызвать, заболевание может развиваться у людей только при значительном иммунодефиците, таком как ВИЧ-инфекция в стадии СПИДа, у лиц, получающих иммуносупрессанты, что создает условия для репликации вируса с развитием онкологического заболевания.

Хотя установлена связь между развитием саркомы

Капоши и инфекцией, вызываемой HHV-8, но при эпидемическом типе саркомы Капоши у больных находят человеческий Т-лимфоцитарный вирус III типа, а при эндемическом – ЦМВ. Длительная персистенция указанных вирусов в организме может приводить к развитию вторичного иммунодефицита, однако пока неясно, служит ли снижение иммунитета фактором, способствующим реактивации вирусов.

Первоначально предполагалось, что иммунодефицит является предпосылкой развития саркомы Капоши. Так, еще до пандемии ВИЧ-инфекции выявили, что у реципиентов почек формируется иммуносупрессия и чаще развивается ятрогенная форма саркомы Капоши. После отмены иммуносупрессантов клиническая картина регрессирует. Пандемия, казалось, укрепила эту точку зрения. Но через несколько лет после начала пандемии выявили, что у ряда ВИЧ-инфицированных лиц саркома развивается при отсутствии иммуносупрессии, при нормальной функции иммунной системы. Стало очевидным, что ВИЧ-инфекция может сопровождаться развитием саркомы Капоши без нарушения функции иммунной системы. Следовательно, механизм ее развития не коррелирует с иммунодефицитом. Дальше было установлено, что активация (а не депрессия!) иммунной системы играет существенную роль в патогенезе саркомы Капоши. Это по-



ложение первоначально трактовалось справедливым только для классического, эндемического и ятрогенного вариантов саркомы Капоши. Исследования показали, что у больных с классическим вариантом саркомы Капоши высок уровень анти-ЦМВ. Это было расценено как стимулирующий эффект ЦМВ для развития саркомы. В африканском варианте саркомы Капоши широко распространенные паразитарные и инфекционные заболевания также расценивались как постоянный источник антигенного стимула, обеспечивающего развитие саркомы. В случаях ятрогенной саркомы Капоши постоянное инфицирование реципиентов почек ЦМВ, ВЭБ, HSV также является источником постоянного антигенного стимула, обеспечивающего развитие саркомы. Этому же способствует действие аллотрансплантата. Затем было установлено, что СПИД-ассоциируемую саркому Капоши стимулируют глюкокортикостероиды и такие иммуносупрессоры, как циклоспорин. Следовательно, лекарственные средства, обуславливающие снижение уровня CD8-цитотоксических лимфоцитов и вследствие этого активацию иммунной системы, также способствуют развитию саркомы Капоши.

Гомо/бисексуалисты подвержены хроническому антигенному стимулу за счет постоянного инфицирования половым путем различными грибами, простей-

шими, бактериями и вирусами. Антигенным стимулом служит и сперма. Постоянное травмирование слизистой оболочки кишечника облегчает проникновение антигенов с развитием ответной иммунной реакции. Поэтому у больных ВИЧ-инфекцией гомо/бисексуалистов выше уровень встречаемости саркомы Капоши, причем вместо иммуносупрессии, наоборот, выявляются признаки иммунной активности. Очевидно, этим объясняется то обстоятельство, что ВИЧ-инфицированные с ранним развитием саркомы Капоши живут дольше, чем те, у кого имеет место иммунодефицит с развитием прочих вторичных инфекций.

Вопрос о генетической предрасположенности к саркоме Капоши также изучался всесторонне. Так, было установлено, что у молодых итальянцев и евреев со СПИД-ассоциированной саркомой Капоши и в определенных регионах Африки при эндемической ее форме имеет место кластерное распределение болезни, что свидетельствует о генетической предрасположенности. Также было показано, что частота саркомы коррелирует с HLA DR5 у итальянцев и евреев и HLA DR2 у других европейцев. Но число случаев саркомы Капоши среди членов одной семьи не велико и нет менделевского принципа ее наследования на популяционном уровне. Нет на популяционном уровне и зависимости распространения саркомы Капоши

с принадлежностью HLA.

Гистологическая структура опухоли при саркоме Капоши характеризуется множеством хаотично расположенных тонкостенных новообразованных сосудов и пучков веретенообразных клеток. Характерна инфильтрация опухоли лимфоцитами и макрофагами. Сосудистый характер опухоли резко увеличивает риск кровотечений.

Саркома Капоши – особый вид опухоли, который часто не требует не только верификации диагноза, но и его лечения, так как поставить безошибочный диагноз можно и без биопсии, а изолированное лечение саркомы Капоши крайне редко дает полное исцеление. Более того, лечение саркомы Капоши (в силу своей связи с причинными факторами основного заболевания) обычно является паллиативным, т. е. направленным лишь на уменьшение симптомов заболевания. Множественные опухоли в основном локализуются на коже, но могут быть найдены на слизистой оболочке рта, гортани, легких, пищеварительного тракта или лимфатических узлов.

Саркома встречается реже у пожилых людей из Восточной Европы и Средиземноморья и является эндемичной для ряда регионов Африки. У этих больных она характеризуется медленным и безболезненным течением. Саркому Капоши чаще обнаружива-

ют в трансплантированных органах в тех случаях, когда реципиент получает иммуносупрессивное лечение; она может самопроизвольно исчезать при уменьшении интенсивности иммуносупрессии.

*Клиническая картина.* Выделяют 4 типа саркомы Капоши:

- классический (спорадический, европейский);
- эндемический (африканский; встречается в странах Экваториальной Африки);
- эпидемический (возникает у лиц с синдромом приобретенного иммунодефицита);
- иммуносупрессивный (табл. 29).

По течению различают острую, подострую и хроническую формы.

Типичная локализация саркомы Капоши классического типа – стопы, боковые поверхности голени, поверхности кистей, редко на слизистых оболочках и веках. Границы очагов обычно четкие. Очаги поражения обычно симметричны, но редко могут быть зуд и жжение. По характеру очагов различают 3 клинические стадии: пятнистая, папулезная, опухолевая. На ранней, пятнистой стадии пятна красновато-синюшного или красновато-бурого цвета диаметром от 1 до 5 мм, неправильной формы, поверхность их гладкая. На папулезной стадии элементы сферической или полусферической формы, плотноэластической консистен-

ции, от 2 мм до 1 см в диаметре. Обычно они изолированные, при слиянии образуют бляшки уплощенной или полушаровидной формы. Поверхность бляшек гладкая или шероховатая. На опухолевой стадии происходит образование единичных или множественных узлов диаметром 1 – 5 см, красно-синюшного или синюшно-бурого цвета.

*Таблица 29*

**Сравнительная характеристика вариантов саркомы Капоши**

Вариант	Популяция	Клиническая характеристика	Течение
Классический	Преимущественно европейцы 50–80 лет	Обнаруживается чаще на коже нижних конечностей в виде генерализованных новообразований кровеносных сосудов и расширения капилляров, образующих полости различной формы и величины	Медленное, 10–15 лет, в $\frac{1}{3}$ случаев ассоциирует с другими злокачественными опухолями
Африканский	Молодой возраст (25–40 лет), негры Центральной Африки  Дети 2–13 лет	Локализация изменчива, характеризуется обширными агрессивно протекающими экзофитными опухолями, или опухоли проникают в кости нижних конечностей (соотношение мужчины/женщины – 3/1)  Генерализованный лимфаденоматоз, реже вовлекаются кости (соотношение мужчины/женщины – 3/1)	Медленное, если нодулярная форма, в остальных случаях медленно прогрессирующее течение с неблагоприятным исходом в ближайшие 5–8 лет
При передаче почечек	Чаще евреи и жители Средиземноморья	Может локализоваться в костях, или процесс широко распространен с вовлечением тканей (соотношение мужчины/женщины – 3/1)	Медленно или быстро прогрессирует, летальность 30 %
Эпидемический	Больные СПИДом	Диссеминированный процесс с поражением слизистых оболочек и кожи, вовлечением лимфатических узлов и висцеральных органов, чаще желудочно-кишечного тракта и легких. Часто протекает в ассоциации с оппортунистической инфекцией	Фульминантное течение, менее чем 20 % заболевших выживает свыше 2 лет

Эндемический вариант начинается преимущественно в детском возрасте, пик заболеваемости приходится на первый год жизни ребенка. Поражаются внутренние органы и главные лимфатические узлы, а кожные поражения редки и минимальны. Эпидемический тип саркомы Капоши, ассоциированный со СПИДом у больных молодого возраста, является наиболее

лее достоверным симптомом ВИЧ-инфекции. Характерна яркость окраски и «сочность» высыпных элементов, необычна их локализация – на кончике носа и слизистых оболочках, на твердом небе и верхних конечностях в сочетании с обязательным вовлечением лимфатических узлов и внутренних органов.

Иммуносупрессивный тип протекает, как правило, хронически и доброкачественно. Заболевание развивается после пересадки почки и назначения особых типов иммуносупрессоров. При отмене препаратов наступает регресс заболевания. Внутренние органы вовлекаются редко.

Течение саркомы Капоши подразделяется на несколько стадий (табл. 30). В 92 % случаев саркома Капоши проявляется локализацией патологического процесса на коже. Патологический процесс при саркоме Капоши у больных ВИЧ-инфекцией в начальной фазе локализован, но по мере прогрессирования СПИД приобретает генерализованный характер.

### *Таблица 30*

### **Клинические проявления при саркоме Капоши**

Стадия	Характер поражения
Стадия I	Кожные проявления, локализованное торпидное течение (классическое)
Стадия II	Кожные проявления, локализованное агрессивное течение с увеличением или без увеличения лимфатических узлов (африканский локализованный агрессивный вариант)
Стадия III	Генерализованные кожные проявления и/или поражение лимфатических узлов (африканская лимфаденопатия и эндемический вариант)
Стадия IV	Висцеральные проявления (эпидемический вариант)
Подтипы:	
A	Нет общих проявлений
B	Общие проявления: уменьшение массы тела на 10 % и более и повышение температуры или высокая стойкая лихорадка

Клинически при саркоме Капоши у больных ВИЧ-инфекцией в  $2/3$  случаев поражение кожи носит распространенный характер, у 61 % больных имеет место генерализованное вовлечение в патологический процесс лимфатических узлов, почти в половине случаев поражение желудочно-кишечного тракта. В стадии СПИДа саркома нередко поражает внутренние органы.

Прогностическими критериями клинического течения болезни могут быть гематокрит, уровень Т-лимфоцитов, и в первую очередь CD4+-клеток, соотношение CD4/CD8, уровень  $\alpha$ -интерферона. Наряду с клиникой в оценке прогноза течения саркомы Капоши помогает характеристика Т-хелперной субпопуляции лимфоцитов.

*Лечение.* В нашей стране саркома Капоши в ос-



новном встречается у больных ВИЧ-инфекцией или у лиц, принимающих цитостатики. При возникновении саркомы Капоши на фоне лечения иммунодепрессантами необходимо отменить препарат или уменьшить его дозу.

Выбор метода лечения при ВИЧ-инфекции зависит от состояния иммунной системы. В большинстве случаев лечение не продлевает жизнь больного вследствие присоединения вторичных инфекций.

Сегодня имеется достаточно много химиопрепаратов, рекомендуемых для лечения саркомы Капоши у больных СПИДом, хотя эффект от терапии не всегда удовлетворителен, а главное, на фоне иммунодефицита даже положительный терапевтический эффект при лечении саркомы не определяет исхода болезни.

Выбор терапии зависит от формы болезни, локализации процесса, общей характеристики ВИЧ-инфекции. Местное лечение в основном преследует контроль общей эффективности, улучшение внешнего вида больного. В виде местной терапии проводят удаление хирургическим путем опухоли, введение в нее винбластина, электрокоагуляцию. Радиотерапия при классическом варианте саркомы Капоши применяется часто и используется при СПИД-ассоциируемой форме саркомы. Дозы и виды облучения, техника разнообразны – от широкопольного облучения при ин-

фильтративной форме саркомы до местного облучения при анатомически неудобных локализациях (лицо, полость рта).

Агрессивный характер СПИД-ассоциируемой саркомы, особенно с вовлечением в процесс лимфатических узлов и висцеральных органов, обуславливает необходимость проведения системной химиотерапии. Правда, наличие анемии, вторичной инфекции, иммунодефицита ограничивают масштабы и завершенность ее применения у всех нуждающихся больных. Тем не менее она применяется в виде монотерапии при сравнительно умеренно выраженных вариантах клиники и комбинированной химиотерапии – при выраженных.

В последние годы в арсенал терапевтических средств при саркоме Капоши включают иммуномодуляторы, в частности альфа-интерферон и стимуляторы эндогенного интерферона. Эффект лечения зависит от состояния иммунной системы: при низких показателях CD4+-клеток в периферической крови эффект часто минимален или отсутствует. Снижается эффективность лечения при анемии, при выраженной клинике оппортунистической инфекции.

Получены убедительные данные, что активная антиретровирусная терапия (тритерапия) оказывает лечебный и профилактический эффект и против сарко-

мы Капоши.

*Прогноз* неблагоприятный – 99 – 100 % больных умирают в сроки до 3 мес.

### **10.1.6. Инфекции, обусловленные вирусами герпеса человека 6-го и 7-го типов**

Из всей группы *Herpesviridae* вирусы герпеса типов 6 и 7 на сегодняшний день являются наименее изученными представителями семейства, более всего из них изучен вирус простого герпеса.

Инфекция, вызываемая вирусами герпеса человека 6-го типа (HHV-6), – широко распространенное заболевание среди людей с клиникой от бессимптомного вирусоносительства до тяжело протекающих генерализованных форм с поражением внутренних органов и центральной нервной системы, манифестные формы чаще встречаются у детей раннего возраста в виде внезапной экзантемы, мононуклеозоподобного синдрома.

*Исторические сведения.* Впервые HHV-6 был выделен в 1986 г. из лимфоцитов периферической крови пациентов с различными лимфопролиферативными заболеваниями, в том числе инфицированных ВИЧ. Новый вирус был назван В-лимфотропным вирусом человека (HBLV – human B-lymphotropic virus). HBLV

инфицировал только свежие В-лимфоциты *in vitro*. Позднее был описан более широкий спектр клеточного тропизма, преимущественно к Т-клеткам, вследствие чего вирус переименовали в HHV-6.

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.

*Этиология.* HHV-6 относительно недавно был внесен в список человеческих патогенов. Он является причиной острых лихорадочных заболеваний и внезапных экзантем, а также серьезным претендентом на роль этиологического агента рассеянного склероза, лихорадки новорожденных с судорожным синдромом, инфекционного мононуклеоза (негативного по вирусу Эпштейна – Барр и цитомегаловирусу) и ассоциированного с HHV-6 энцефалита. HHV-6 также является кофактором СПИДа, некоторых форм карциномы шейки матки и назофарингеальных карцином.

HHV-6 относится к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *Betaherpesvirinae*. Установлено, что HHV-6 репродуцируется в макрофагах и лимфоцитах, поражая преимущественно Т-лимфоциты, имеет тропизм к глиальным клеткам. Существует два подтипа вируса – АиВ, имеющие эпидемиологические и генетические

отличия: подтип А обнаруживается преимущественно у пациентов с иммунодефицитом, а подтип В отличается большим распространением.

Диаметр вириона – 160 – 200 нм, тип симметрии икосаэдрический, содержит 162 капсомера, имеет суперкапсидную липидсодержащую оболочку. Геном представлен двунитчатой ДНК. При сравнении первичной структуры геномов HHV-6 и ЦМВ было обнаружено их определенное сходство. Степень гомологии между HHV-6 и ЦМВ была большей, чем между HHV-6 и другими герпесвирусами, что свидетельствует о тесной связи геномов этих двух вирусов.

*Эпидемиология.* Механизм и пути передачи изучены недостаточно. В естественных условиях инфекция распространяется воздушно-капельным и орально-оральным путями, поскольку HHV-6 постоянно обнаруживают в носоглоточной слизи и слюне инфицированных лиц. Возможно заражение при гемотрансфузиях, трансплантации органов, при использовании медицинских инструментов, контаминированных вирусом. Имеются сообщения о случаях заражения наркоманов, а также медицинских работников при случайных уколах иглой, содержащей кровь инфицированных или больных.

Согласно данным российских авторов, у 80 % здоровых доноров, у 65 % ВИЧ-инфицированных и

73 % онкологических больных выявляются антитела к HHV-6. При рождении большинство детей серопозитивны за счет материнских антител, титр которых снижается к 5 мес. Но к одному году жизни процент серопозитивных малышей оказывается таким же, как среди старших детей и взрослых.

Выделение HHV-6, определение вирусных белков и ДНК в образцах слюны и мокроты указывают на то, что вирус находится в организме человека в слюнных железах, а эксперименты *in vitro* показали, что он в латентной фазе сохраняется в моноцитах/макрофагах. В естественных условиях основным путем передачи вируса является воздушно-капельный. Не исключается вертикальный путь заражения, а также половой путь передачи вируса.

Наличие длительной репродукции при острой инфекции и персистенция HHV-6 в клетках крови внешне здоровых людей, включая доноров, позволяют допустить возможность передачи вируса при переливании крови и ее компонентов, трансплантации органов и тканей. Посттрансплантационная серологическая конверсия к HHV-6 отмечается у 43 % реципиентов. При этом повышенный титр антител к HHV-6 в крови реципиентов персистирует в течение 2 лет после трансплантации.

**Патогенез.** Проникая в организм человека через

слизистые оболочки верхних дыхательных путей или желудочно-кишечного тракта, вирус с помощью лиганды (комплекс gH-gL-gQ), расположенной на его оболочке, связывается с CD46-рецептором (мембранный кофакторный белок, ингибирующий рецептор компонента) преимущественно макрофагов и Т-лимфоцитов, нейронов и нейроглии, клеток слюнных желез. После слияния вируса с мембраной клетки-мишени происходит проникновение нуклеокапсида в цитоплазму клетки, откуда в ее нуклеоплазму с последующей фазой трансляции и транскрипции с образованием вирусных белков. Процесс носит пожизненный характер с периодами латенции и реактивации.

*Клиническая картина.* У подавляющего большинства зараженных HHV-6 формируется латентная инфекция. Вместе с тем описаны заболевания и клинические синдромы, которые связывают с этиологической ролью HHV-6. Так, воздействием HHV-6 обусловлено развитие внезапной экзантемы, мононуклеозоподобного синдрома, острого лихорадочного заболевания.

С HHV-6 ассоциированы синдром хронической усталости, энцефалит у лиц с иммунодефицитным состоянием, некоторые виды лимфом и др.

Наиболее часто встречающийся вариант инфекции, вызываемой HHV-6, – внезапная экзантема –

распространенное детское заболевание в возрасте от 4 – 5 мес. до 3 лет. Заболевание характеризуется острым началом, иногда подъемом температуры тела до 39 °С и умеренно выраженной интоксикацией в последующие дни. На 4-й день болезни температура тела снижается, одновременно или через несколько часов появляется сыпь в виде бледно-розовых элементов диаметром 2 – 5 мм. Чаще высыпания появляются сначала на спине, а затем на животе, груди, разгибательных поверхностях конечностей. На лице сыпь встречается редко. Через 2 – 3 дня сыпь исчезает, не оставляя следов.

С HHV-6 связывают также возникновение розовой сыпи новорожденных, фатального гемофагоцитарного синдрома.

Из манифестных вариантов инфекции, обусловленной HHV-6, довольно частый – мононуклеозоподобный синдром: до 30 % случаев инфекционного мононуклеоза, серонегативного по антителам к ВЭБ, обусловлены HHV-6.

С ассоциированной HHV-6 и HHV-7 инфекцией связывают развитие синдрома хронической усталости, для которого характерны:

- острое гриппоподобное начало с повышением температуры тела до 38 °С; боли в горле;
- небольшое увеличение шейных, затылочных,



подмышечных лимфоузлов;

- необъяснимая генерализованная мышечная слабость;
- мигрирующие миалгии, артралгии;
- расстройства сна, раздражительность;
- повышенная физическая утомляемость с последующей длительной усталостью.

Имеются данные, позволяющие считать, что HHV-6 может вызывать гистиоцитарный некротический лимфаденит, энцефалит с судорожным синдромом и фульминантный энцефаломиелит при первичном инфицировании лиц с тяжелыми иммунодефицитами. Помимо этого, у реципиентов различных органов HHV-6 может вызывать гепатит, лейкопению, интерстициальную пневмонию, менингоэнцефалит. Допускают роль вируса в развитии как доброкачественных лимфопролиферативных заболеваний, так и злокачественных лимфом.

*Диагностика.* Чаще используют молекулярно-биологические (ПЦР, гибридизация) и иммунохимические (ИФА) методы диагностики.

*Лечение.* Препаратом выбора в терапии этой инфекции считается фоскарнет. Изучается возможность использования цидофовира, адефовира и лобукавира. *Профилактика.* Эффективной неспецифической и специфической профилактики не разработано.

Инфекция, вызываемая вирусами герпеса человека 7-го типа (HHV-7), – широко распространенное вирусное заболевание с многообразными вариантами клинической картины от вирусоносительства до генерализованных форм.

*Исторические сведения.* В 1990 г., через четыре года после открытия HHV-6, был выделен еще один герпесвирус, получивший название «герпесвирус человеческий тип 7». Он был выявлен в процессе изучения ВИЧ-инфекции в Военно-медицинском научно-исследовательском институте США, когда было отмечено, что в 13-дневных культурах неинфицированных активированных CD4<sup>+</sup> Т-клеток, полученных от внешне здорового 26-летнего обследуемого, развивается спонтанный цитопатический эффект, характеризующийся «баллонизацией» клеток и небольшим синцитием. При этом клетки были свободны от ВИЧ-инфекции. Эти культуры клеток были переданы в Национальный институт аллергии и инфекционных болезней (США), где в ходе дальнейших исследований вышеуказанный изолят был обозначен как HHV-7 – ВГЧ-7.

*Этиология.* HHV-7 классифицируется как член подсемейства  $\beta$ -герпесвирусов, получил название *Human herpes virus type 7* (герпесвирус человека 7-го типа). Анализ гибридизации ДНК показал, что HHV-7

отличается от уже известных герпесвирусов, но имеет идентичные участки с ЦМВ и HHV-6.

При электронно-микроскопическом исследовании ультратонких срезов клеток, инфицированных HHV-7, выявлены типичные для герпесвируса вирионы диаметром до 170 нм, ДНК 150 Кб. Вирионы содержат электронно-плотное цилиндрическое ядро, капсид, тегумент и внешнюю оболочку.

Вирус реплицируется медленно, лишь на CD4-лимфоцитах человека, которые имеют клеточные рецепторы к этому вирусу.

*Эпидемиология.* ВГЧ-7 инфицировано 95 % населения, причем свыше  $\frac{3}{4}$  детей инфицируются в возрасте до шести лет. Первичное инфицирование HHV-7 детей обычно происходит в возрасте от 2 до 5 лет. Вирус определяется в периферической крови и слюне. Очень часто у людей с HHV-7 выделяют и HHV-6.

Путь передачи вируса изучен мало. Имеются данные о выделении HHV-7 из слюны инфицированных, а также персистенции вируса в Т-лимфоцитах, в связи с чем предполагается возможность наличия воздушно-капельного пути передачи инфекции, особенно у детей раннего возраста, и передачи инфекции при переливании крови и ее компонентов, трансплантации органов.

*Патогенез* HHV-7-инфекции сходен с механизмом развития HHV-6-инфекционного процесса.

*Клиническая картина.* Значение HHV-7 в патологии только начинают изучать. Как и при инфекции, обусловленной HHV-6, при инфицировании HHV-7 из клинических вариантов чаще наблюдается внезапная экзантема у детей раннего возраста и мнуклеозоподобный синдром. Кроме того, HHV-7 ассоциируется с лимфопролиферативными заболеваниями, синдромом хронической усталости и иммунодефицитом. Полагают, что HHV-7 может способствовать развитию лекарственно-индуцированной гиперчувствительности, обуславливает развитие синдрома гемиплегии – эпилепсии, энцефалопатии, гепатита, постинфекционной миелорадикулонейропатии и других патологических состояний.

Клинические варианты болезни можно объединить в несколько групп:

- первая группа включает симптомы, отражающие наличие хронического инфекционного процесса: субфебрильная температура, хронический фарингит, увеличение шейных, затылочных, подмышечных лимфатических узлов, мышечные и суставные боли;

- вторую группу составляют психические и психологические проблемы: нарушение сна, снижение памяти, повышенная раздражительность, снижение интел-

лекта, невозможность концентрации внимания, депрессия и т. д.;

– в третью группу входят симптомы вегетативно-эндокринной дисфункции: быстрое изменение массы тела, нарушение функции желудочно-кишечного тракта, снижение аппетита, аритмия, дизурия, быстрая физическая утомляемость с последующей продолжительной усталостью;

– четвертая группа представлена симптомами аллергии и повышенной чувствительности к лекарственным препаратам, инсоляции, алкоголю и некоторым другим факторам.

*Диагностика.* HHV-7-инфекцию необходимо дифференцировать с некоторыми психическими и нервными заболеваниями, онкопатологией, ВИЧ-инфекцией, недостаточностью функции щитовидной железы, анемией различного генеза. Для выделения и идентификации HHV-7 используют культуру мононуклеаров периферической крови, метод непрямой иммунофлюоресценции, ПЦР, ИФА. В диагностике помогает оценка иммунограммы: снижение NK-клеток (естественный киллеры), увеличение CD8-лимфоцитов, ЦИК, IgG.

*Лечение* в основном симптоматическое, а также направлено на укрепление иммунитета.

*Профилактика* не разработана.

## 10.2. Болезни, не относящиеся к герпесвирусной группе

### 10.2.1. Папилломавирусная инфекция

Вирусное заболевание, протекающее в виде кондилом (половых бородавок). При инфицировании онкогенными генотипами вызывает некоторые формы злокачественных опухолей – рак шейки матки, влагалища, вульвы у женщин, полового члена у мужчин.

*Этиология.* Возбудитель – вирус рода *Papillomavirus*, семейства *Papovaviridae* из группы онковирусов. В семейство также входят полиомавирусы. Род включает более 60 генотипов вирусов, при этом прослеживается определенная зависимость пораженных органов и тканей от серовара вируса: серотипы 1 и 4 вызывают развитие подошвенных бородавок, серотип 2 – обыкновенных бородавок, 6 – генитальных бородавок и рак шейки матки; серотипы 10, 42, 43, 44 – плоских бородавок, рак шейки матки, рак наружных женских половых органов; 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 59, 68 – рак шейки матки; серовариант 30 – рак гортани. Правда, серотипы с онкогенным потенциалом чаще вызывают преонкологические состояния, такие как эрозии шейки матки, лейкоплакии, диспла-

зии.

*Эпидемиология.* От 10 до 30 % взрослых людей являются носителями различных типов вируса папилломы, у трети женщин репродуктивного возраста выявляют остроконечные кондиломы.

Передается вирус контактным и половым путями, а также вертикально от больной матери ребенку во время прохождения плода по родовым путям. К группе риска инфицирования папилломавирусами относятся лица, имеющие контакты с женщинами, болеющими раком шейки матки и аногенитальными кондиломами, наличие ИПППП облегчают инфицирование с развитием инфекционного процесса.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* При инфицировании ВПЧ внедряется в клетки эпителия и при определенных условиях инициирует развитие доброкачественных и злокачественных опухолей. Развитию клинически выраженных форм болезни способствует иммуносупрессия, а при нормальном иммунном статусе вирусы находятся в латентном состоянии и внешние проявления отсутствуют. ДНК папилломавирусов в клетках находится в виде эписомы, в то время как другие онковирусы встраивают свой геном в хромосомную ДНК трансформированной клетки.

При развитии инфекционного процесса у женщин

гистологическая картина проявляется в виде ряда патологических состояний: хронического цервицита, плоскоклеточной метаплазии, плоской кондиломы, дисплазии, карциномы.

*Клиническая картина.* Инкубационный период колеблется от 1 до 12 мес., составляя в среднем 3 – 6 мес.

Заболевание может десятки лет протекать без клинических проявлений, при этом больной всю жизнь является источником заражения. Если развиваются половые бородавки, в большинстве случаев они не вызывают каких-либо неприятных ощущений.

А. В. Семена (2005) рекомендует следующую клинико-гистологическую классификацию.

*По основным клиническим проявлениям:*

I. Кондиломы:

1. Экзофитная форма – остроконечные кондиломы.

2. Эндофитная форма – плоские:

– инвертирующие (инвертированные, интраэпителиальные);

– атипические.

3. Гигантская кондилома Бушке – Левенштейна.

II. Бородавки (кожные папилломы):

– простые (вульгарные);

– подногтевые;

– подошвенные;



- мозаичные;
- юношеские;
- плоские;
- уродигитальные (филиформный папилломатоз).

III. Папилломатоз гортани: ювенильный папилломатоз гортани (веррукозный ларингит).

*По расположению:*

1. Кожные (папилломавирусная инфекция кожи).
2. Слизистые (папилломавирусная инфекция слизистых оболочек):

- низкого онкогенного риска;
- высокого онкогенного риска.

*По течению:*

1. Клиническая форма.
2. Субклиническая форма.
3. Латентная форма.

Рак шейки матки чаще встречается у женщин, страдающих остроконечными кондиломами.

*Диагностика и дифференциальная диагностика.*

В типичных случаях диагностика папилломавирусной инфекции не представляет трудностей. Иногда приходится дифференцировать кондиломы, вызванные ВПЧ, от широких кондилом при вторичном сифилисе, для чего используют серологические реакции.

В лабораторной диагностике папилломавирусной инфекции применяют исключительно ДНК-методы.

*Лечение.* На сегодня отсутствуют методы терапии, обеспечивающие полную гарантию от рецидивов. Поэтому терапия папилломатоза комплексная, включает терапию «основного» заболевания, коррекцию иммунитета. Удаление же папиллом – средство вспомогательное и от повторения образования бородавок не гарантирует, как, впрочем, и другая терапия: человек является пожизненным носителем вируса и обеспечить элиминацию его из организма современная медицина не может. Так как полного излечения от папилломавирусной инфекции в настоящее время достичь невозможно, ряд клиницистов считают оправданным удаление кондилом и бородавок, а не элиминацию возбудителя.

Эффективность лечения кондилом составляет 50 – 94 %, уровень рецидивирования равен 25 % в течение 3 мес. после лечения. Рецидивы по большей части связаны с реактивацией, а не с реинфекцией.

*Профилактика.* Женщины с папилломавирусной инфекцией подлежат ежегодному обследованию у гинеколога для своевременного выявления проблем с шейкой матки. Мужчины после лечения кондилом обследуются у уролога не реже одного раза в год. Дети и взрослые после лечения папилломатоза гортани должны находиться под наблюдением педиатра и ЛОР-врача.

## 10.2.2. Оспа

Оспа (син.: натуральная оспа; *Variola, variola major*) – острое вирусное заболевание, которое в типичных случаях характеризуется общей интоксикацией, лихорадкой, своеобразными высыпаниями на коже и слизистых оболочках, последовательно проходящими стадии пятна, пузырька, пустулы, корочки и рубца.

*Исторические сведения.* Натуральная оспа была широко распространена в Азии и Африке. В XVIII в. от натуральной оспы в России умирал каждый 7-й ребенок. В XX в. вирус унес жизни 300 – 500 млн человек. В конце 1960-х гг. оспа поражала 10 – 15 млн непривитых людей. Проблема с оспой была кардинально решена с внедрением вакцинации. Вакцинация ранней, небезопасной вакциной была известна на Востоке с раннего Средневековья: в Индии о ней сохранились записи VIII в., а в Китае X в. В Европу данная техника вакцинации была впервые привезена из Турции супругой британского посла в Стамбуле в 1718 г., после чего была привита британская королевская семья; в России вариоляция была введена после смерти от оспы 14-летнего императора Петра II, первой привилась императрица Екатерина II. В конце XVIII в. английский врач Эдвард Дженнер изобрел прививку от оспы на основе вируса коровьей оспы,

этой вакциной было массово привито население Европы. В 1967 г. ВОЗ принимает решение об эрадикации натуральной оспы с помощью массовой вакцинации человечества. В результате проведенной иммунизации оспенной вакциной населения всех континентов оспа была повсеместно ликвидирована в 1977 году. Последний случай заражения натуральной оспой естественным путем был описан в Сомали в 1977 г. В 1978 г. зафиксирован и последний случай лабораторного заражения. Официально об искоренении оспы было объявлено в 1980 г. на Ассамблее ВОЗ. На сегодня оспа – первое и пока единственное инфекционное заболевание, побежденное с помощью массовой вакцинации. Прививки против оспы в СССР прекратились в 1978 – 1980 гг. Но проблема с вакцинацией против оспы и в XXI в. не снята с повестки дня. В 2001 г. в США президент Джордж Буш-младший приказал привить оспу всем военнослужащим, после того как были разосланы споры сибирской язвы и возникла угроза применения оспы как биологического оружия. В декабре 2002 г. вакцинацию против натуральной оспы прошли около 500 тыс. американских военнослужащих.

*Этиология.* Возбудитель оспы относится к вирусам семейства *Poxviridae*, подсемейства *Chordopoxviridae*, рода *Orthopoxvirus*; содержит РНК,

имеет размеры 200 – 350 мкм, размножается в цитоплазме с образованием включений. Имеется два вида вирусов: *Variola major* (смертность 20 – 40 %, по некоторым данным – до 90 %) и *Variola minor* (смертность 1 – 3 %). Вирус натуральной оспы имеет антигенное родство с эритроцитами группы А крови человека, что обуславливает слабый иммунитет, высокую заболеваемость и смертность соответствующей группы лиц. Он устойчив к воздействию внешней среды, особенно к высушиванию и низким температурам. Вирус может длительное время, в течение ряда месяцев, сохраняться в корочках и чешуйках, взятых с оспин на коже больных, в замороженном и лиофилизированном состоянии остается жизнеспособным несколько лет.

**Эпидемиология.** Натуральная оспа относится к антропонозам и представляет собой высококонтагиозную (особо опасную) инфекцию. К оспе восприимчивы все люди, если у них нет иммунитета, полученного в результате перенесенного ранее заболевания или вакцинации.

Оспа является воздушно-капельной инфекцией, однако возможна инокуляция вируса при непосредственном соприкосновении с пораженной кожей больного или инфицированными им предметами. Заразительность больного наблюдается на протяжении всего заболевания – от последних дней инкубации до от-

торжения корочек. Трупы умерших от оспы также сохраняют высокую заразительность.

*Патогенез.* При вдыхании зараженного воздуха вирусы попадают в респираторный тракт. Возможно заражение через кожу при вариоляции и трансплацентарно. Вирус поступает в ближайшие лимфатические узлы и далее в кровь, что приводит к виремии. С кровью вирус проникает в эпителий, где происходит размножение вируса, с чем связано появление энантемы и экзантемы. Ослабление иммунитета ведет к активации вторичной флоры и превращению везикул в пустулы. Вследствие гибели росткового слоя эпидермиса, глубоких нагноительных и деструктивных процессов формируются рубцы. Может развиваться инфекционно-токсический шок. Для тяжелых форм характерно развитие геморрагического синдрома.

*Клиническая картина.* При типичном течении оспы инкубационный период длится 8 – 12 дней. Начальный период характеризуется ознобом, повышением температуры тела, сильными рвущими болями в пояснице, крестце и конечностях, сильной жаждой, головокружением, головной болью, рвотой. Иногда начало болезни мягкое. На 2 – 4-й день на высоте лихорадки появляется инициальная сыпь на коже либо в виде участков гиперемии (кореподобная, розеолезная, эритематозная), либо геморрагическая сыпь

по обеим сторонам грудной клетки в области грудных мышц до подмышечных впадин, а также ниже пупка в области паховых складок и внутренних поверхностей бедер («треугольник Симона»); кровоизлияния выглядят как пурпура и даже как экхимозы. Пятнистая сыпь держится несколько часов, геморрагическая – более продолжительное время.

На 4-й день наблюдается снижение температуры тела, ослабевают клинические симптомы начального периода, но появляются типичные оспины на коже головы, лица, туловища и конечностей, которые проходят стадии пятна, папулы, пузырька, пустулы, образования корочек, отторжения последних и образования рубца. Одновременно появляются оспины на слизистой оболочке носа, ротоглотки, гортани, трахеи, бронхах, конъюнктивах, прямой кишке, женских половых органов, мочеиспускательного канала. Они вскоре превращаются в эрозии.

На 8 – 9-й день болезни в стадии нагноения пузырьков вновь ухудшается самочувствие больных, возникают признаки токсической энцефалопатии (нарушение сознания, бред, возбуждение, у детей – судороги). Период подсыхания и отпадения корок занимает около 1 – 2 нед. На лице и волосистой части головы образуются многочисленные рубцы. Изменение крови характеризуется лейкоцитозом, при тяжелых формах

имеется резкий сдвиг влево с выходом в кровь миелоцитов и юных клеток.

К тяжелым формам относятся сливная форма (*Variola confluens*), пустулезно-геморрагическая (*Variola haemorrhagica pustulosa*) и оспенная пурпура (*Purpura variolosae*).

У привитых противооспенной вакциной оспа протекает легко (*Varioloid*). Основными ее особенностями являются продолжительный инкубационный период (15 – 17 дней), умеренные явления недомогания и других признаков интоксикации; истинная оспенная необильная сыпь, пустулы не образуются, рубцов на коже не остается, выздоровление наступает через 2 нед.

Встречаются легкие формы с кратковременной лихорадкой без сыпи и выраженных расстройств самочувствия (*Variola sine exanthemate*) или только в виде необильной сыпи (*Variola afebris*).

**Осложнения.** Энцефалиты, менингоэнцефалиты, пневмонии, панофтальмиты, кератиты, ириты, сепсис.

**Диагноз и дифференциальный диагноз.** Клинические проявления болезни являются основанием для специфических исследований. Для анализа берут содержимое везикулы, пустулы, корочки, мазки слизи из полости рта, кровь. Присутствие вируса в образ-



цах определяют с помощью электронной микроскопии, микропреципитации в агаре иммунофлюоресцентным методом. Предварительный результат получают через 24 ч, после дальнейшего исследования – выделение и идентификация вируса.

В эндемичных районах Африканского континента, где встречается обезьянья оспа, сходная по клинической симптоматике с натуральной оспой, приходится их дифференцировать между собой. Отличительной особенностью является увеличение лимфатических узлов, нередко определяемых до высыпаний на коже. Вирус оспы коров может вызвать заболевание, напоминающее легкое течение натуральной оспы (недомогание, умеренное повышение температуры тела, оспины). Также дифференциальная диагностика проводится с корью и скарлатиной во время появления инициальной сыпи, затем – с ветряной оспой, осповакциной (генерализованной вакциной), менингококкемией, лептоспирозом, геморрагической лихорадкой, оспоподобным (везикулезным) или гамазовым риккетсиозом.

*Лечение.* Больным оспой вводят внутримышечно противооспенный гамма-глобулин (по 3 – 6 мл), внутрь назначают метисазон (по 0,6 г 2 раза в день в течение 4 – 6 сут). При наложении гнойной инфекции назначают антибиотики широкого спектра действия

(цефалоспорины, макролиды, полусинтетические пенициллины), детоксикационную терапию, при тяжелых формах, кроме того, проводят коррекцию водно-электролитного баланса, кислотно-основной системы, факторов свертывающей и противосвертывающей системы крови, дают глюкокортикоиды, сердечно-сосудистые средства.

*Прогноз* зависит от клинической формы болезни, возраста и преморбидного состояния. Летальность колеблется от 2 до 100 %. При легком течении и у привитых прогноз благоприятный. Реконвалесценты выписываются из госпиталя после полного клинического выздоровления, но не раньше чем через 40 дней от начала заболевания. Люди, выживающие после оспы, могут частично или полностью терять зрение, и практически всегда на коже остаются многочисленные рубцы в местах бывших язв.

*Профилактика и мероприятия в очаге.* Натуральная оспа относится к особо опасным инфекциям. Больные и подозрительные на эту инфекцию подлежат строгой изоляции, клиническому обследованию и лечению в специальных стационарах. Медицинский персонал работает в противочумной одежде III типа с маской. Проводят тщательную текущую и заключительную дезинфекцию помещения, где находится (находился) больной, предметов обихода и мест общего

пользования 5 % раствором лизола. Посуду замачивают в 3 % растворе хлорамина, затем кипятят. Весь мусор и отходы сжигаются.

Карантин для лиц, находившихся в контакте с больным (подозрительным) натуральной оспой, устанавливают на 17 дней. Все они вакцинируются против оспы независимо от срока предыдущей прививки. Им вводят однократно донорский гамма-глобулин в количестве 3 мл и назначают внутрь метисазон: взрослым по 0,6 г 2 раза в сутки, детям – разовая доза из расчета 10 мг/кг 4 – 6 дней подряд.

### **10.2.3. Оспа обезьян**

Инфекция, вызванная вирусом оспы обезьян, – зооноз, природно-очаговое острое вирусное заболевание, характеризующееся лихорадкой, общей интоксикацией и появлением экзантемы, сходной с высыпаниями при натуральной оспе; относится к группе зоонозов с природной очаговостью.

Заболевания обезьян с появлением у них везикулезной сыпи известны с XVIII в., позднее была установлена связь между спорадическими осповидными заболеваниями человека и обезьян.

*Этиология.* Возбудитель – вирус, относящийся к семейству *Poxviridae*, роду *Orthopoxvirus*. Впервые вирус выделен в 1958 г. от больных обезьян. По своим

свойствам сходен с другими представителями группы оспы. В антигенном отношении вирус оспы обезьян стоит ближе к вирусу натуральной оспы, чем к вирусам коровьей оспы и осповакцины. Отличается от возбудителя натуральной оспы по некоторым культуральным свойствам. Хорошо размножается в развивающихся куриных эмбрионах.

*Эпидемиология.* Заболевание наблюдается в ряде стран Африки (Заир, Либерия, Сьерра-Леоне, Нигерия и др.). Естественный резервуар вируса не установлен. Источником инфекции являются обезьяны. Всего зарегистрировано несколько десятков человек, заразившихся от обезьян. Заболели лица, не получавшие прививок против натуральной оспы.

*Патогенез* оспы обезьян изучен недостаточно. Учитывая антигенную близость возбудителей и сходство клинической симптоматики оспы обезьян и натуральной оспы, можно думать, что имеются и общие закономерности патогенеза этих заболеваний. Для заболевания характерна та же последовательность появления сыпи: на фоне температурной ремиссии на коже и слизистых оболочках вначале на лице, руках, а затем на туловище появляется сыпь, проходя стадии от макулы до везикулы, пустулы, корочки и рубца. Характерна центробежная локализация элементов, их мономорфность. На слизистых оболочках

везикулы быстро мацерируются с образованием болезненных язв.

*Клиническая картина.* Инкубационный период длится около 2 нед. Клиническая симптоматика оспы обезьян имеет много общего с оспой. Начинается заболевание остро, с повышения температуры тела, озноба, головной боли, болей в мышцах. Могут быть головокружение, рвота. На 3 – 4-й день болезни температура тела снижается до субфебрильной, в это же время появляется сыпь, вначале на лице, голове, кистях, в дальнейшем она захватывает и туловище. Как и при оспе, сыпь начинается с появления пятна диаметром 6 – 10 мм, затем на этом же месте образуется папула, которая превращается в везикулу, затем следует период нагноения, содержимое пузырьков мутнеет, образуется корочка, после которой остается рубец. Рубцы на месте элементов сыпи при оспе обезьян менее выражены, чем при натуральной оспе.

*Прогноз* в большинстве случаев благоприятный, из 100 описанных случаев в 10 % наблюдался летальный исход.

*Диагноз.* Распознавание оспы обезьян в типичных случаях основывается на эпидемиологических предпосылках и характерных клинических проявлениях. Для подтверждения диагноза используют вирусологические методы исследования, меньшее значение

имеют серологические методы.

*Лечение.* Комплекс лечебных мероприятий при оспе обезьян не отличается от такового при натуральной оспе.

*Профилактика.* Проводятся те же мероприятия, что и при натуральной оспе. В эндемичных районах проводится плановая вакцинация и по эпидемиологическим показаниям. Контактные лица подлежат изоляции на 17 дней.

#### **10.2.4. Корь**

Корь (*Morbilli*) – острое вирусное антропонозное заболевание, характеризующееся выраженной интоксикацией, катаральным и катарально-гнойным ринитом, ларингитом, конъюнктивитом, своеобразной энантемой (пятна Бельского – Филатова – Коплика) и папулезно-пятнистой сыпью.

*Исторические сведения.* Корь известна человечеству более двух тысячелетий. Подробное описание заболевания представили в IX в. арабский врач Разес, в XVII в. – англичанин Т. Сиденгам и француз Р. Мортон, но только в XVIII столетии оно было выделено из группы экзантематозных болезней в самостоятельную нозологическую форму.

В 1911 г. Андерсон и Гольдбергер доказали инфекционную, вирусную природу заболевания, зара-

зив обезьян кровью и фильтраатами носоглоточного секрета больных корью. В 1954 г. Дж. Эндерс и Т. К. Пиблс выделили вирус кори. В 1967 г. в связи с наличием высоких титров противокоревых антител в сыворотке крови и спинномозговой жидкости погибших от подострого склерозирующего панэнцефалита высказано мнение о коревой природе этого смертельного заболевания (Дж. Х. Конноли). В 1969 г. получено прямое доказательство правильности этого предположения: из клеток головного мозга погибших от подострого склерозирующего панэнцефалита выделен вирус, не отличающийся по своим морфологическим, серологическим и молекулярно-биологическим свойствам от вируса кори (Хорта-Барбоса Л. [и др.], 1969; Пайне Ф. Е. [и др.], 1969).

Исключительное значение имело внедрение серо-профилактики кори путем введения человеческой сыворотки в 1919 г. (Р. Дегквитцем), что позволило заметно снизить летальность от этого заболевания, наводившего ужас на матерей всего мира.

Революционным событием стало создание противокоревой вакцины, применение которой для активной иммунизации позволило сделать корь управляемой инфекцией, в сотни раз снизить заболеваемость и предотвратить гибель миллионов людей от этой некогда грозной инфекции.

В нашей стране живая коревая вакцина была создана в Ленинграде группой исследователей под руководством А. А. Смородинцева, с 1967 г. она используется в программе обязательной плановой вакцинации против наиболее распространенных детских инфекций.

**Этиология.** Возбудитель кори – вирус, относящийся к роду *Morbilivirus*, семейству *Paramyxoviridae*. Вирион сферической формы диаметром 120 – 500 нм имеет липидсодержащую оболочку с крупными выступами на ее поверхности. Внутри оболочки заключен спиральный нуклеокапсид диаметром 17 нм. Геном состоит из одной молекулы одноцепочечной РНК.

В антигенной структуре никаких отличий между штаммами нет. Вирус кори обладает гемагглютинирующей, гемолизирующей и симпластической активностью. Он малоустойчив в окружающей среде: быстро инактивируется при  $T\ 56\ ^\circ\text{C}$  (через 30 мин), в кислой среде (рН 2,0 – 4,0), под влиянием рассеянного света, под прямыми солнечными лучами, во влажном воздухе, при воздействии дезинфектантов. В каплях слизи при температуре воздуха 12 – 15  $^\circ\text{C}$  сохраняется в течение нескольких дней. Низкую температуру переносит хорошо: кровь больного, замороженная при  $-72\ ^\circ\text{C}$ , сохраняет свою заразительность в течение 14 дней.



Отличительной особенностью возбудителя кори является его способность к пожизненной персистенции в организме перенесшего заболевание и способность вызывать особую форму инфекционного процесса – медленную инфекцию (подострый склерозирующий панэнцефалит).

Видами-сибсами вируса кори являются возбудители чумки собак и чумы рогатого скота, что приводит к выработке антител у человека к возбудителям соответствующих болезней этих животных, а у них – к вирусу кори. Противокоревой человеческий иммуноглобулин эффективен, следовательно, при чумке собак и чуме рогатого скота.

*Эпидемиология.* Корь – строгий антропоноз, считался классической детской инфекцией, однако в последние годы повсеместно возросла заболеваемость подростков 16 – 17 лет и взрослых, что делает необходимой полную компетенцию в вопросах клинической диагностики и лечения врачей-терапевтов, в первую очередь амбулаторного звена.

Источник инфекции – только больной человек в последние дни инкубационного периода, в максимальной степени в продромальный (катаральный) период и в значительно меньшей степени – в период высыпания. Здоровое вирусоносительство отрицается. Вместе с тем описаны случаи бессимптомной коре-

вой инфекции. Такие больные также могут стать источниками заболевания. В этом направлении требуются дополнительные эпидемиологические и сероиммунологические исследования для исключения возможных ошибок диагностики и интерпретации полученных данных при массовом серологическом скрининге.

Механизм – воздушно-капельный, который реализуется при кашле, чиханье, крике, плаче, разговоре. По-видимому, существует возможность трансплацентарной передачи инфекции.

Восприимчивость к кори очень высока и, как считалось, приближается к 100 %. В. М. Болотовский (1993) приводит несколько иные данные. Общение с больным корью в течение 24 ч приводит к заболеванию около 40 % восприимчивых к кори лиц, в течение 48 ч – около 60 %, в течение 72 ч – около 80 %. Восприимчивы к заболеванию все, кто не имеет приобретенного во время болезни или вследствие вакцинации иммунитета (в первую очередь дети). Однако начиная с 1980 г. неуклонно увеличивается удельный вес заболевших корью лиц в возрасте 15 лет и старше; в наши дни каждый третий случай кори регистрируется у молодых людей и взрослых.

После перенесенного заболевания остается стойкий, напряженный иммунитет, у 99 % переболевших –

пожизненный. Повторная корь – редкое исключение. Поствакцинальный иммунитет, полученный в результате прививок живой коревой вакциной, созданной А. А. Смородинцевым [и др]. (1967), развивается у 90 % привитых и сохраняется более 20 лет (срок наблюдения). Отечественная вакцина была и остается одной из лучших в мире. Однако вакцинация способна решительным образом снизить заболеваемость в популяции лишь при условии охвата прививками 90 % восприимчивых контингентов.

Заболеваемость корью характеризуется периодичностью, в последние годы периоды ее повышения чередуются с периодами снижения в ритме 8 – 10 лет. В России благодаря внедрению плановой вакцинопрофилактики заболеваемость корью резко снизилась. Так, в 2007 – 2010 гг., при стабильно высоком охвате населения прививками против кори (95 % и более) относительные показатели заболеваемости корью не превышали 1,0 случая на миллион населения, при этом циркуляции эндемичного штамма вируса кори не отмечалось, что свидетельствовало о вступлении страны в стадию элиминации инфекции. Однако в последние годы в ряде субъектов Российской Федерации в результате просчетов в работе по организации иммунизации населения накопились группы восприимчивых к коревой инфекции лиц. На фоне ухуд-

шения эпидситуации по кори во многих странах мира и увеличении числа «завозных» случаев в 2011 – 2012 гг., произошел значительный рост заболеваемости населения страны, когда показатель заболеваемости превысил значение 2010 г. в 4,4 и в 14 раз соответственно.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* Ворота инфекции – слизистые оболочки верхних дыхательных путей. Здесь в лимфоидных, ретикулярных и гистиоцитарных клетках происходит первичная репликация вируса. В дальнейшем возбудитель проникает в регионарные лимфатические узлы, где также реплицируется, накапливается, как в депо, и вызывает гиперплазию и пролиферацию клеточных элементов. К 3-му дню (по другим данным, к 5 – 6-му дню) инкубационного периода происходит первый прорыв возбудителя в кровь, возникает первая кратковременная вирусемия и рассеивание вирусов по всем органам и тканям с их фиксацией в клетках системы мононуклеарных фагоцитов и лимфоидных клетках, где вирусы накапливаются. Параллельно происходят процессы иммуноморфологической перестройки организма, формирования специфических клонов Т-лимфоцитов, ответственных за клеточный иммунитет, В-лимфоцитов и плазматических клеток, обеспечивающих специфический антителогенез, начинается

стимуляция выработки интерферона, продукция цитокинов и т. д.

Атака факторов специфической и неспецифической защиты на вируссодержащие клетки приводит к их цитолизу и высвобождению вирусов, которые в силу особого тропизма к эпителиоцитам внедряются в слизистые оболочки (прежде всего верхних дыхательных путей) и одновременно прорываются в кровь, обуславливая вторую, более массивную и продолжительную вирусемию. В клинической картине эта фаза патогенеза соответствует продромальному (катаральному) периоду.

«Обломки» разрушенных клеток, белковые компоненты оболочки вирусов, биологически активные вещества (типа гистамина) инициируют аллергические реакции со всем спектром их патоморфологических последствий (повреждение стенок сосудов, повышение их проницаемости, отек тканей, экссудативные и некротические изменения в клетках и тканях и т. д.).

Элементом коревой сыпи является очаг воспаления вокруг сосуда, в формировании которого играют свою роль повреждение эндотелия сосуда вирусом и периваскулярная экссудация и клеточная инфильтрация. Именно поэтому в элементах сыпи всегда присутствует вирус кори.

Как и большинство других представителей царства

*Vira*, вирус кори обладает тропизмом к клеткам ЦНС, что патогенетически обосновывает частое вовлечение ее в коревой процесс с развитием энцефалита, менингита или энцефаломиелита.

По мере нарастания клеточного и гуморального иммунитета, активизации циркулирующих и резидентных макрофагов происходит постепенная элиминация возбудителя, восстанавливаются клетки, ткани и органы. Наступает фаза, или стадия, формирования иммунитета и ликвидации патологического процесса, что в клинической картине соответствует стадии реконвалесценции.

Причины и механизмы длительной персистенции вируса у некоторых или всех переболевших корью людей пока в деталях неизвестны, но сам факт сомнению не подлежит.

На аутопсии погибших от кори людей выявляют изменения, характерные для осложнений; наблюдаются альтернативные и продуктивные изменения в слизистых оболочках рта, верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, некротические процессы практически во всех органах, фокусы воспалительных периваскулярных инфильтратов в печени, селезенке, лимфатических узлах. В мозговых оболочках и ткани мозга наблюдаются отек, полнокровие сосудов, диапедезные кровоизлияния, периваскулярные

инfiltrаты различной величины (гранулемы). Могут поражаться собственно нейроны, в таких случаях видны кровоизлияния, пролиферация, гипертрофия микроглии и астроглии, воспалительные изменения, очаги демиелинизации. Сами нейроны вакуолизованы и деструктивно изменены.

*Клиническая картина.* В МКБ-10 включены следующие клинические варианты кори: корь, осложненная энцефалитом, корь, осложненная менингитом, корь, осложненная пневмонией, корь, осложненная средним отитом, корь с кишечными осложнениями, корь с другими осложнениями, корь без осложнений.

В течении коревой инфекции выделяют 4 периода: инкубационный, продромальный (катаральный), высыпания и реконвалесценции.

Инкубационный период продолжается обычно 9, чаще 11 дней; редко он сокращается до 7 дней или удлиняется до 21 – 28 дней (в результате пассивной профилактики иммуноглобулином в очаге инфекции).

Заболевание начинается остро с симптомов интоксикации и катарального воспаления слизистых оболочек. Повышается температура тела, в тяжелых случаях до 39 °С и выше; иногда утренняя температура выше вечерней. Больные становятся вялыми, раздражительными, дети – капризными, плаксивыми, жалуются на головные боли. Аппетит снижается, нару-

шается сон. Возникает и неуклонно нарастает ринит с обильным, иногда непрерывным истечением серозного, позже серозно-гнойного экссудата, появляются признаки ларингита (или ларинготрахеобронхита) – частый, короткий, сухой, «лающий», навязчивый, мучительный кашель, осиплость голоса. Всегда возникают конъюнктивит с отеком и гиперемией слизистой оболочки глаз, с серозным или серозно-гнойным отделяемым, а также инъекция сосудов склер, слезотечение, а иногда и светобоязнь. Триада симптомов – насморк, кашель, конъюнктивит – характерна для катарального периода кори. Характерен и внешний вид больного: одутловатое лицо, припухшие глаза, нос и губы.

К концу 1-го или на 2-й день болезни появляется чрезвычайно ценный диагностический симптом кори – пятна Бельского – Филатова – Коплика, патогномоничный признак этого заболевания. Обнаружение этих пятен позволяет поставить правильный и окончательный диагноз кори в ранние сроки болезни еще до появления сыпи. Пятна могут быть скудными и обильными; они располагаются напротив малых коренных зубов в виде мелких белого цвета пятнышек, возвышающихся над поверхностью слизистой оболочки и окруженных красным ободком. В некоторых, редких случаях пятна сливаются и распространяются на сли-



зистые оболочки всей полости рта (за исключением твердого и мягкого неба) и конъюнктиву. Описаны случаи их появления на слизистой оболочке ануса и вульвы. В редких случаях, когда пятна сохраняются и в первые часы и дни экзантемы, необходимость в дифференциальном диагнозе коревой сыпи отпадает. После исчезновения пятен внимательный врач может заметить бархатистость в местах их бывшей локализации.

Общая продолжительность продромального периода – 3 – 4 дня, очень редко меньше (1 – 2 дня) или больше (6 – 8 дней). К концу его, в большинстве случаев на 4-й день, температура тела заметно снижается, а иногда нормализуется («врез» на температурной кривой), что создает впечатление о переломе в течении заболевания.

Однако на следующий день (как правило, 5-й день болезни) температура тела вновь повышается, иногда выше, чем во все предшествующие дни. Усиливаются все симптомы продромального периода и возникает экзантема. Начинается период высыпаний: элементы сыпи имеют пятнисто-папулезный характер, точнее, папулезно-пятнистый, так как начальным высыпным элементом при кори является мягкая на ощупь красноватая папула диаметром около 2 мм, которая через несколько часов как бы присаживается, вокруг нее

«расплывается» гиперемированный ободок – из инициальной коревой папулы образуется типичное коревое пятно. Так формируется очень важная дифференциально-диагностическая особенность коревой сыпи: тенденция к слиянию ярко-красных высыпных элементов и образованию причудливых фигур «с неровными краями, как бы изгрызанными, или лучистыми краями» (Филатов Н. Ф., 1903). Экзантема при кори яркая, грубая, хорошо заметная, ее нельзя не увидеть; обычно она обильная, количество элементов постоянно увеличивается. В редких, главным образом, тяжелых случаях на фоне типичной сыпи могут появляться отдельные петехии.

Свободная от сыпи кожа всегда нормальной окраски. Главной особенностью коревой экзантемы является этапность высыпания. Это настолько важный и постоянный признак, что его замечают сами больные и окружающие их лица. Первые элементы появляются на лице и за ушами и в течение первого дня распространяются на шею и верхнюю часть груди. На 2-й день сыпь возникает на туловище, бедрах и руках, на 3-й день – на голенях и стопах, причем к этому времени коревые элементы на лице заметно бледнеют. Высыпания могут сопровождаться несильным зудом.

Угасание сыпи происходит в том же порядке, что и ее появление: сверху вниз в течение 3 дней. Эlemen-

ты экзантемы теряют папулезный характер, приобретают вид бурых, а затем коричневатых пятен с мелким отрубевидным шелушением. Эта пигментация сохраняется до 1,5 – 3 нед.

Лихорадка, ринит, ларингит, конъюнктивит, пятна Бельского – Филатова – Коплика и экзантема – обязательные, самые яркие и наиболее ценные в диагностическом отношении проявления кори. Но клиническая картина заболевания этим не исчерпывается. Практически у всех больных в катаральный период и период высыпания выявляются небольшое увеличение и чувствительность при пальпации периферических лимфатических узлов, особенно шейных и затылочных; почти у половины больных увеличивается селезенка, реже выявляется гепатомегалия.

Страдает сердечно-сосудистая система: в первую неделю наблюдаются тахикардия, приглушение тонов сердца без смещения его границ, небольшое повышение артериального давления. Затем становятся более характерными брадикардия и дыхательная аритмия, смещение границ сердца за счет его расширения, тоны сердца остаются приглушенными, может появиться систолический шум на верхушке и в точке Боткина.

При вовлечении в патологический процесс трахеи и бронхов обнаруживаются тимпанический оттенок пер-

куторного звука, многочисленные сухие и разнокалиберные влажные хрипы, могут появиться одышка и цианоз.

Довольно закономерна симптоматика поражения желудочно-кишечного тракта: снижение аппетита, тошнота, иногда рвота и учащение стула. Язык у больных корью влажный, обложен белым налетом, слюноотделение усилено. Живот мягкий, иногда несколько вздут, у отдельных больных чувствителен и даже болезнен при пальпации.

В гемограммах в периоды клинической манифестации кори характерны лейкопения, относительная и абсолютная нейтропения, относительный лимфоцитоз, эозинопения или анэозинофилия. В период высыпания в периферической крови появляются плазматические клетки, возможна тромбоцитопения, СОЭ нормальная или незначительно повышенная. Красная кровь обычно не изменена.

В анализе мочи небольшая протеинурия, эритроцитурия и лейкоцитурия, которые отражают степень интоксикации, столь свойственной этому заболеванию. Принято различать типичные формы кори, которые могут иметь легкое, средней тяжести и тяжелое течение, и атипичные формы. Среди атипичных наибольшее значение имеет митигированная корь, или корь у привитых.

*Митигированная корь.* Эта форма заболевания встречается у лиц, получивших пассивную (введением иммуноглобулина в инкубационный период) или активную (коревой вакциной) профилактику. Она всегда протекает легче типичной кори и отличается рядом особенностей: более продолжительным инкубационным периодом (21 – 26 дней), сокращенным до 1 – 2 дней продромальным (катаральным) периодом, который протекает на фоне субфебрилитета или даже при нормальной температуре тела при слабовыраженных симптомах ринита, ларингита и конъюнктивита и частом отсутствии пятен Бельского – Филатова – Коплика. Период высыпания также сокращен, этапность высыпаний обычно нарушена: сыпь либо появляется одновременно и сразу, либо в беспорядке, элементов обычно немного, а сами они мельче, бледнее и не склонны к слиянию. Пигментация после сыпи неяркая, исчезает быстро (менее чем за 1 нед.), шелушения обычно не бывает или оно слабо выражено.

Клиническая диагностика этой формы кори трудна, грамотно собранный эпидемиологический диагноз может помочь установлению диагноза, уверенность в диагностике митигированной кори дает серологическое обследование.

*Особенность течения кори у взрослых.* У большинства взрослых больных корь протекает тяжело,

с выраженными симптомами интоксикации – высокой лихорадкой, анорексией, рвотой, головными болями, адинамией, нарушением сна, крайней раздражительностью и даже утратой ориентировки во времени и окружающей обстановке. При этом катаральные явления могут быть выражены слабее, чем у детей. Замечено также, что у взрослых пятна Бельского – Филатова – Коплика обычно многочисленны, шире распространяются по слизистым оболочкам. Период высыпаний существенных особенностей не имеет, если не считать, что количество элементов у взрослых обычно больше, чем у детей, и они проявляют бóльшую склонность к слиянию. У взрослых чаще встречается геморрагическая петехиальная сыпь наряду с типичными элементами. Все эти причины обуславливают более выраженное, чем у детей, отрубевидное шелушение элементов сыпи. У взрослых чаще, чем у детей, развиваются осложнения – энцефалиты, менингиты, менингоэнцефалиты. Изучается вопрос о возникновении некоторых пороков развития плода вследствие его инфицирования вирусом кори от заболевшей во время беременности матери. Одни авторы считают, что врожденная корь возможна, но пороков развития не вызывает; другие приводят данные о 85 % риске врожденных пороков при инфицировании 5 – 8-недельного зародыша и 50 % риске при

инфицировании 9 – 12-недельного зародыша.

*Осложнения.* Осложнения кори многочисленны и очень тяжелы, обусловлены тропизмом вируса кори к эпителиоцитам и клеткам ЦНС, а также его способностью вызывать иммунодепрессию.

*Пневмонии* остаются самым частым осложнением кори, особенно у детей. Они протекают с различной степенью тяжести, от чего зависят симптоматика, рентгенологическая картина и исход. Возможны абсцедирование и последующие гнойные плевриты, имеющие соответствующую клиническую картину.

*Ларингиты* (ларинготрахеобронхиты) при присоединении вторичной условно-патогенной флоры из обычного проявления кори могут превратиться в ее грозное осложнение из-за развития язвенно-некротического или пленчатого процесса. Клинически это проявляется в форме коревого крупа, напоминающего по течению и ложный (как при ОРЗ), и истинный (как при дифтерии) круп.

*Стоматиты* – достаточно частое осложнение кори. В случае распространения патологического язвенно-пленчатого или некротического процесса со слизистых оболочек рта на мягкие ткани лица при гангрене этих тканей наблюдается нома («водяной» рак) с обезображиванием лица, а в случае неадекватного лечения и тяжелых расстройств питания больного,

неблагоприятного сочетания с анемиями, сахарным диабетом возникает реальная угроза гибели больного. В нашей стране нома встречается крайне редко.

*Энцефалит, менингит, менингоэнцефалит* – наиболее тяжелые осложнения кори, именно они обуславливают большую часть летальных исходов при этом заболевании. У взрослых они протекают особенно тяжело. Считается, что коревые поражения ЦНС развиваются чаще всего на 3 – 15-й день болезни, иногда позже. Менингит при кори всегда серьезный и практически всегда завершается выздоровлением. Коревые энцефалиты и менингоэнцефалиты, напротив, протекают очень тяжело и длительно, летальность при них достигает 10 – 40 %.

*Другие осложнения* (гнойные и некротические ангины, кератиты, отиты, мастоидиты, энтериты и колиты, пиелонефриты, сепсис и др.) имеют меньшее клиническое значение.

Очень опасны инфекции, ассоциированные с корью, в частности крайне неблагоприятно сочетание кори и дизентерии.

*Прогноз.* В абсолютном большинстве случаев благоприятный, при развитии осложнений, особенно энцефалитов и менингоэнцефалитов, крайне серьезный. *Диагностика.* При наличии патогномоничного симптома кори – пятен Бельского – Филатова – Копли-



ка окончательный диагноз заболевания может быть установлен уже в продромальный (катаральный) период. Нетруден диагноз кори и при типичном ее течении в период высыпаний, особенно при хорошо собранном эпидемиологическом анамнезе. Трудности клинической диагностики возникают у ранее привитых от кори больных, в таких случаях значение эпидемиологических данных многократно возрастает. В особо трудных с диагностической точки зрения случаях используют серологические методы: РСК, РТГА, ИФА, РИФ.

*Дифференциальная диагностика.* Дифференциальный диагноз проводят с краснухой, псевдотуберкулезом и иерсиниозом, энтеровирусными экзантемами, вызванными вирусами Коксаки и ЕСНО, сывороточной болезнью, аллергической сыпью.

*Лечение.* При неосложненном течении заболевания лечение больных проводят на дому. В терапевтический комплекс входят постельный режим, щадящая диета, обильное питье, поливитаминотерапия. Проводится уход за полостью рта и глазами.

В случае возникновения осложнений больной подлежит лечению в условиях инфекционного стационара.

При коревом крупе (катаральном, язвенно-некротическом ларингите) проводится соответствующая те-

рапия (см. подразд. «Грипп», «Парагрипп»). Принципы и средства терапии коревых пневмоний, энцефалитов, менингитов, менингоэнцефалитов такие же, как при других вирусных поражениях этих органов. В связи с беспрецедентно выраженной способностью вируса кори подавлять иммунитет и факторы неспецифической резистентности организма при тяжелых и особенно осложненных формах кори требуется антибиотикотерапия (полусинтетические пенициллины широкого спектра действия, цефалоспорины, макролиды). При выраженной интоксикации проводят дезинтоксикационную терапию с привлечением коллоидных и кристаллоидных растворов.

Ослабленным больным вводят нормальный человеческий (противокоревой) иммуноглобулин (6 – 12 мл внутримышечно).

*Профилактика.* Больного изолируют с 7-го дня от начала клинических проявлений. Все контактные дети, не больные корью, подлежат разобщению на 17 дней (если они с профилактической целью не получили иммуноглобулин) или на 21 день (если они получили пассивную профилактику иммуноглобулином). В помещении, где находится больной, текущую дезинфекцию не проводят, но обеспечивают систематическое проветривание и тщательную влажную уборку. Заключительной дезинфекции (в случае госпитализа-

ции больного) также не требуется, ее заменяют влажной уборкой помещения и проветриванием.

Всем детям в возрасте 3 – 12 мес., бывшим в контакте с больным корью и не болевших корью, в первые 5 дней после контакта вводят внутримышечно 3 мл нормального человеческого (противокорьевого) иммуноглобулина. Дети в возрасте 12 мес. и старше, не болевшие корью и контактировавшие с больными, подлежат активной иммунизации (вакцинации). Лишь при наличии противопоказаний к прививке им вводят иммуноглобулин внутримышечно.

### **10.2.5. Краснуха**

Краснуха – вирусное антропонозное заболевание, характеризующееся умеренной лихорадкой, обязательным развитием генерализованного лимфаденита, наличием мелкопятнистой экзантемы и поражением плода у беременных.

Впервые краснуха упомянута в XVI в. Ж. де Байо. В 1829 г. описаны отличия этого заболевания от скарлатины и кори. В 1881 г. оно официально выделено в отдельную нозологическую форму. В 1938 г. японские исследователи Дж. Хиро и С. Тасака доказали вирусную природу инфекции, заразив волонтеров фильтратом отделяемого носоглотки. Возбудитель краснухи выделен в 1961 г. П. Д. Паркманом [и др.] и почти од-

современно Т. Х. Уэллером и Ф. А. Невой.

В 1941 г. австралийский офтальмолог Н. М. Грегг высказал предположение о связи некоторых пороков развития плода с перенесенной его матерью краснухой. Впоследствии это предположение подтвердилось, тератогенное действие вируса краснухи твердо установлено, в том числе отечественными авторами (Канторович Р. А. [и др.], 1973; Анджапаридзе О. Г., Червонский Т. И., 1975). В конце 60-х – начале 70-х гг. прошлого века в США и в нашей стране получены аттенуированные штаммы вируса краснухи, созданы противокраснушные вакцины.

**Этиология.** Возбудитель краснухи принадлежит к семейству *Togaviridae*, подсемейству альфа, роду *Rubivirus*. Вирион имеет липопротеидную оболочку, внутри которой находится капсид икосаэдрической формы, содержащий геном – одну молекулу РНК. Диаметр вириона – 60 – 70 нм.

Вирус нестоек во внешней среде, термолабилен. Быстро погибает под воздействием ультрафиолетовых лучей, обычных дезинфектантов, изменений рН в кислую (ниже 6,6) и щелочную (выше 8,1) сторону, при комнатной температуре выживает в течение нескольких часов. Хорошо переносит замораживание.

**Эпидемиология.** Источник инфекции – только человек, больной манифестной или иннаппарантной (суб-

клинической) формой краснухи. Источником заражения для окружающих может быть новорожденный с врожденной краснухой, выделяющий возбудитель в течение 1 – 6 мес., иногда дольше.

Больной человек начинает выделять вирус за 5 – 7 дней до высыпаний и остается заразным в течение 5 – 7 дней после окончания периода высыпаний (описаны случаи выделения краснушного возбудителя через 10 дней и даже 3 нед. после завершения инфекции).

От человека к человеку возбудитель передается воздушно-капельным путем во время чиханья, кашля, при крике, разговоре и других экспираторных актах. Для инфицирования требуется более тесный, чем при кори и ветрянке, контакт, т. е. контагиозность краснухи невелика. Риск заражения повышается при скученности, в неблагоприятных санитарных условиях (плохо проветриваемые помещения со скоплением людей – казармы, общежития, интернаты и т. п.).

Существует еще один актуальный путь передачи возбудителя – вертикальный, или трансплацентарный, от матери к плоду. Краснуха является инфекцией, возбудитель которой обладает бесспорным тератогенным свойством, т. е. приводит к формированию пороков развития эмбриона и плода.

Восприимчивость к краснухе всеобщая и от возраста не зависит: при встрече с возбудителем заболева-

ет каждый, не имеющий иммунитета к нему. Дети до одного года жизни болеют редко, так как имеют пассивный иммунитет, приобретенный от матери. Наибольшая заболеваемость наблюдается в возрасте 3 – 6 лет. Чаще болеют «организованные» дети. От 10 до 20 % женщин репродуктивного возраста не имеют защитных антител против краснухи и представляют собой контингент высокого риска инфицирования во время беременности, опасного для плода.

В эпидемическом процессе при краснухе характерны периоды подъемов и спадов, большие эпидемии наблюдаются каждые 10 лет. Характерны также вспышки в детских и других закрытых учреждениях, которые продолжаются иногда несколько месяцев (до 5 – 11 мес.). Заболеваемости краснухой свойственна сезонность – максимальное число заболевших регистрируется в марте – июне.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* В общих чертах патогенез краснухи напоминает патогенез кори. Входные ворота – слизистые оболочки верхних дыхательных путей. Затем вирус проникает в регионарные лимфатические узлы, что клинически проявляется лимфаденитами. Дальше вирус поступает в кровь – наступает фаза вирусемии и распространения вируса с его фиксацией в клетках системы мононуклеарных фагоцитов, особенно (в силу своего дер-

матотропизма) в эпителии кожи. Здесь развивается очаговая воспалительная реакция, в патогенезе которой имеются и компоненты иммунного воспаления, что приводит к появлению сыпи. Постепенно формируется стойкий иммунитет.

Особенностью вируса краснухи является исключительно высокий тропизм к эмбриональным тканям, кроме того, он легко преодолевает плацентарный барьер. Важно также, что беременность всегда сопровождается иммуносупрессией (в качестве механизма сохранения плода как аллотрансплантата). При первичном заражении краснухой беременной на 3 – 4-й неделе беременности врожденные уродства развиваются в 60 % случаев, на 9 – 12-й неделе – в 15 %, на 13 – 16-й неделе – в 7% случаев. Таким образом, тератогенный эффект возбудителя краснухи реализуется преимущественно в I триместр беременности и в самой тяжелой форме. Это объясняется воздействием вируса в период закладки различных органов: для глаз и сердца этот период падает на 4 – 7-ю неделю, для головного мозга – на 3 – 11-ю неделю, для органа слуха – на 7 – 12-ю неделю, для неба – на 10 – 12-ю неделю гестации.

Развитие врожденных аномалий и других поражений плода происходит в результате торможения митотической активности клеток эмбриона, прямого де-

структивного действия на клетки и поражения сосудов. Кроме пороков развития, при врожденной краснухе обнаруживаются задержка роста и развития плода, его хроническая гипоксия с тяжелой ишемией тканей и органов.

В настоящее время врожденная краснуха рассматривается как медленная инфекция.

*Клиническая картина.* Инкубационный период равен обычно 16 – 20 дням, с колебаниями от 11 до 24 дней.

Общепринятой классификации клинических форм краснухи нет. Выделяют следующие клинические формы краснухи.

А. Приобретенная краснуха:

1. Типичная форма: легкая, средней тяжести, тяжелая.
2. Атипичная форма (без сыпи).
3. Инаппарантная форма (субклиническая).

Б. Врожденная краснуха:

1. Поражение нервной системы.
2. Врожденные пороки сердца.
3. Форма с поражением слуха.
4. Форма с поражением глаз.
5. Смешанные формы.
6. Резидуальные явления врожденной краснухи.

Продромальный период продолжается 1 – 3 дня, но



может и отсутствовать. В этот период наблюдаются слабовыраженные симптомы интоксикации: небольшая слабость, недомогание, снижение аппетита и настроения, головная боль, у некоторых больных (особенно взрослых) могут появляться мышечные боли и боли в суставах (лучезапястных, голеностопных и др.). Иногда повышается температура тела до субфебрильной. В этот период можно обнаружить признаки легкого конъюнктивита, гиперемия зева, увеличение и повышенную чувствительность лимфатических узлов, особенно заднешейных и затылочных.

В большинстве случаев родители замечают, что ребенок заболел, при появлении сыпи. Температура тела редко может подниматься до  $38 - 38,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ , могут нарастать катаральные явления (конъюнктивит, ринит, ангина), появиться кашель. Типичные формы могут быть неосложненными и осложненными (артрит, энцефалит, тромбоцитопеническая пурпура). Неосложненные формы типичной приобретенной краснухи протекают легко или в форме средней тяжести, симптомы общей интоксикации выражены слабо. Температура тела может оставаться нормальной на всем протяжении болезни (у 22 % больных) или повышаться до субфебрильной (48 %), у остальных больных температура тела колеблется в пределах  $38 - 39\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Лихорадка чаще всего длится от 2 до 4 дней и лишь у

отдельных больных (10 %) – дольше 5 дней.

Очень частым проявлением краснухи является воспаление верхних дыхательных путей в виде ринита (у 70 % больных) и фарингита (у 90 % больных). Больные жалуются на умеренно выраженный сухой кашель, неприятные ощущения в горле (саднение, першение, сухость). На мягком небе иногда можно увидеть мелкие красные элементы (пятна Форхгеймера). У большинства больных (около 70 %) наблюдается конъюнктивит, но менее выраженный, чем у больных корью.

Экзантема возникает в 1 – 3-й день болезни сначала на лице и шее, но быстро, в течение нескольких часов, без всякой последовательности и порядка распространяется по всему телу. Все авторы особо отмечают наличие сыпи на спине, ягодицах и разгибательных поверхностях рук и ног. На ладонях и подошвах сыпи, как правило, нет. Иногда появление сыпи сопровождается небольшим зудом. Количество элементов может быть различным, но обычно сыпь обильная.

Элементы сыпи представляют собой пятна бледно-розового или красного цвета, диаметром 2 – 4 мм, круглые с ровными краями, не склонные к слиянию. Сыпь располагается на неизменной коже, исчезает через 1 – 3 дня совершенно бесследно, без пигментации и шелушения.

В период высыпаний становится более заметным генерализованный лимфаденит, особенно значительно увеличиваются заднешейные и затылочные узлы, которые при пальпации болезненны, не спаяны, мягкие на ощупь. Выраженность высыпаний не коррелирует с выраженностью лимфаденита. Считается также, что 25 – 30 % случаев краснухи протекает без сыпи, а лимфаденит есть всегда. Увеличение лимфатических узлов сохраняется в течение 2 – 3 нед. и дольше. По образному выражению Т. И. Мецкан (1982), лимфаденит – первый и последний симптом краснухи.

В продромальный период в гемограмме обнаруживают нормальное количество лейкоцитов или небольшой лейкоцитоз, в период высыпаний – лейкопению, нейтропению, относительный лимфоцитоз, моноцитоз (до 20 % в лейкоцитарной формуле) и появление плазматических клеток, количество которых может достигать 10 – 25 %. В сомнительных случаях оценка гемограммы может быть полезной в дифференциально-диагностическом отношении.

Атипичная краснуха протекает легко, без экзантемы, она характеризуется легким катаральным воспалением верхних дыхательных путей и умеренно выраженным лимфаденитом. Если пациент отмечает контакт с больным краснухой, то в таком случае необхо-

димо обязательно подумать о данном заболевании.

Частота инаппарантной краснухи остается неясной. При заражении 7 добровольцев лишь у 2 возникла клинически выраженная краснуха. По данным других наблюдений, было установлено, что инаппарантное течение краснухи наблюдается в 5 – 6 раз чаще, чем клинически выраженное. Единственным способом выявления бессимптомных форм является обнаружение нарастания титра противокраснушных антител в парных сыворотках.

*Особенности течения краснухи у взрослых.* В целом течение краснухи у взрослых обычно более тяжелое, симптомы интоксикации выражены ярче и более продолжительны. Безусловно чаще встречаются артриты. Чаще и тяжелее протекают краснушные (менинго)энцефалиты.

У беременных краснуха может протекать тяжело, легко (почти эфемерно) и бессимптомно. Соотношение манифестных и инаппарантных форм у беременных составляет 1: 3 (по некоторым данным, даже 1: 1,5). Внутриутробное заражение плода возможно при любой форме краснушной инфекции.

*Клиническая картина врожденной краснухи.* Со времени первого описания врожденной краснухи Н. М. Греггом (1942) известна триада ее классических проявлений: катаракта, пороки сердца, глухота.

Катаракта может быть односторонней и двусторонней, часто сопровождается микрофтальмом, который наблюдается с рождения или развивается постепенно в первый год жизни. Возможны также ретинопатия, глаукома, помутнение роговицы.

Пороки сердца рубеолярного генеза различны. Чаще это незаращение артериального протока и его сочетание со стенозом легочного ствола. Реже встречаются стеноз аорты и поражение ее клапанов, дефекты межжелудочковой и/или межпредсердной перегородки.

Глухота – самый частый признак (иногда единственный) врожденной краснухи. Около 50 % новорожденных глухи от рождения, еще у 30 % глухота развивается позже.

У некоторых больных врожденной краснухой наряду с классической триадой (или ее отдельными компонентами) имеются гепатит, пневмония, менингоэнцефалит. Многие дети рождаются с гипотрофией, микроцефалией, анемией, тромбоцитопенией.

Как правило, у больных врожденной краснухой рано или поздно развиваются признаки прогрессирующего расстройства деятельности ЦНС – сонливость или повышенная возбудимость, гиперкинезы, спастические параличи и парезы, снижение интеллекта до крайних степеней. У некоторых детей выявляют изме-

нения костей – остеоиты, «латеральную» ротацию голеней и стоп.

Иногда вследствие внутриутробного заражения вирусом краснухи рождаются дети с так называемой неонатальной быстропроходящей сыпью без каких-либо других признаков заболевания.

В ряде случаев рубеолярные поражения эмбриона и плода настолько тяжелы, что приводят к его гибели (самопроизвольные ранние и поздние аборты, мертворождения).

*Осложнения.* Наиболее частое осложнение – артриты, которые встречаются почти у 30 % мужчин и 5 – 6 % женщин, заболевших краснухой. У детей артриты встречаются реже. Самое тяжелое осложнение – краснушный энцефалит или менингоэнцефалит, которые развиваются обычно через 2 – 6 дней после появления сыпи и встречаются с частотой 1: 5000 – 1: 6000. Течение их тяжелое, довольно длительное (3 – 4 нед.). Встречаются отиты, пневмонии, описаны случаи тромбоцитопенической пурпуры.

*Прогноз* в абсолютном большинстве случаев благоприятный, заболевание завершается полным выздоровлением. Серьезен прогноз при рубеолярном энцефалите (менингоэнцефалите), летальность при котором достигает 30 %.

*Диагностика.* Распознавание инфекции, особенно

в период вспышек, больших затруднений не вызывает.

Специфическая диагностика возможна при выделении вируса – метод разработан, но на практике не используется в силу высокой стоимости и трудоемкости. Из серологических методов используют РСК и РТГА (парные сыворотки), главным образом для контроля инфицированности беременных и выявления у них сероконверсии. В последние годы для обследования беременных применяется сероиммунологический метод, позволяющий количественно оценить концентрацию специфических IgG и IgM. Выявление специфических IgM свидетельствует о свежем (давность 2 – 3 нед.) инфицировании вирусом краснухи.

Обнаружение в крови матери сероконверсии в РСК или РТГА (возрастание титров в 4 раза и более или появление антител во второй сыворотке) и специфических IgM или очень высокой концентрации специфических IgG свидетельствует о ее инфицированности и о риске передачи возбудителя плоду. Если все эти события происходят в I триместр, то беременность следует прервать. Во II и III триместрах риск инфицирования плода неизмеримо ниже, а тяжесть повреждения его значительно меньше. С помощью кордоцентеза на этих сроках беременности можно получить кровь внутриутробного плода и обследовать его сероиму-

нологически. Если и у плода выявляются специфические IgM, то вопрос о продолжении беременности обсуждается с матерью. При ее желании и согласии беременность можно прервать на любом сроке. Чаще женщины после обсуждения с акушером степени риска и тяжести возможных поражений ребенка решают продолжать беременность.

*Дифференциальную диагностику* проводят с другими экзантематозными инфекциями: корью, аденовирусными инфекциями, Коксаки и ЕСНО-экзантемой, инфекционным мононуклеозом, а также розовым лишаем, лекарственными сыпями.

*Лечение.* В неосложненных случаях терапия не требуется. В тяжелых случаях применяют детоксикационную и гипосенсибилизирующую терапию, назначают щадящую диету и поливитамины. При рубеолярных артритах и энцефалитах (менингоэнцефалитах) проводят лечение больных по общим правилам терапии этих синдромов.

*Профилактика.* Общие мероприятия в очагах краснухи малоэффективны вследствие наличия инapparантных форм и выделения вируса задолго до появления клинических проявлений у больных с манифестными формами заболевания. Тем не менее заболевших краснухой изолируют до 5-го дня с момента появления экзантемы, но карантин не объявляется.



В очагах инфекции проводится влажная уборка, частое проветривание помещений; в заключительной дезинфекции необходимости нет.

В настоящее время проводится специфическая профилактика краснухи путем вакцинации. В нашей стране проводится первая вакцинация детям в возрасте 12 мес. и вторая в возрасте 6 лет. Также вакцинируются контактные в очагах краснухи, ранее не привитые или привитые однократно и не болевшие серонегативные лица возрастной группы от 1 года до 35 лет. Беременным вакцинация противопоказана.

### **10.2.6. Эпидемический паротит**

Эпидемический паротит (*Parotitis epidemica*) (син.: свинка, заушница) – острое вирусное заболевание, характеризующееся лихорадкой, общей интоксикацией, увеличением одной или нескольких слюнных желез, нередко поражением других органов и центральной нервной системы. После ветряной оспы и краснухи эпидемический паротит занимает одно из ведущих мест в детской инфекционной патологии.

*Исторические сведения.* Эпидемический паротит описан Гиппократом. В конце XVIII в. (Гамильтон, 1790) установлена связь поражения ЦНС и развития орхита с эпидемическим паротитом, а в конце XIX в. получено полное представление о эпидемио-

логии, патогенезе и клинической картине болезни. В 1934 г. была доказана вирусная этиология заболевания.

**Этиология.** По современной классификации возбудитель эпидемического паротита относится к РНК-содержащим вирусам, роду *Paramyxovirus*, имеет размер 120 % 300 нм, содержит восемь структурных белков, три из которых несут гемагглютинирующую, гемолитическую и нейраминидазную активность. На антигены вируса в организме больного образуются нейтрализующие и комплементсвязывающие антитела. Так как антигенная структура вируса стабильна, перенесенное заболевание оставляет стойкий иммунитет. Атенуированный штамм вируса используют в качестве живой вакцины.

В лабораторных условиях вирус культивируется на 7 – 8-дневных куриных эмбрионах и клеточных культурах. Лабораторные животные к вирусу малочувствительны, лишь у обезьян удается воспроизвести заболевание, сходное с паротитом человека.

Вирус нестойк, инактивируется при нагревании, при ультрафиолетовом облучении, при контакте с основными дезинфекционными средствами. Он хорошо сохраняется при низких температурах.

**Эпидемиология.** Эпидемический паротит распространен повсеместно, но до последнего времени

интенсивность передачи инфекции была невелика, так как при этом заболевании отсутствуют выраженные респираторные симптомы, облегчающие передачу возбудителя при других инфекциях с воздушно-капельным механизмом. К тому же вирус выделяется со слюной в виде крупнокапельного аэрозоля, оседающего на поверхности, где он, не обладая высокой устойчивостью, под воздействием внешних факторов быстро инактивируется. Источником инфекции является больной человек (в том числе стертой и бессимптомной формой болезни), который становится заразным за 1 – 2 дня до появления клинических симптомов и в первые 5 дней болезни. Из организма больного вирус выделяется со слюной, мочой и спинномозговой жидкостью. Реконвалесценты не являются источниками инфекции.

Не исключается передача инфекции через инфицированные предметы обихода, игрушки, допускается внутриутробное заражение вирусом.

Эпидемический паротит – детская инфекция, в основном болеют дети в возрасте 1 – 15 лет, мальчики чаще девочек. Неиммунные люди сохраняют восприимчивость к вирусу в течение всей жизни.

В связи с плановой вакцинопрофилактикой изменились некоторые характеристики эпидемиологии эпидемического паротита. Раньше эпидемический про-

цесс характеризовался выраженной цикличностью: циклы подъема и спада заболеваемости в крупных городах повторялись каждые 3 – 4 года (в сельских районах они были нестабильными), с 1980 г. проводится плановая вакцинация детей и с 1983 г. в России наблюдается постоянное снижение заболеваемости, увеличились межэпидемические периоды, заболеваемость снизилась в 10 раз. До вакцинации повышенная заболеваемость приходилась на осенне-зимний период, совпадая с началом учебного года. Сейчас до 75 % заболевших регистрируют зимой и весной, хотя при росте заболеваемости подъемы ее наблюдаются по-прежнему осенью и зимой. До начала иммунизации основную группу больных составляли дети в возрасте 2 – 9 лет, максимальная заболеваемость наблюдалась в группе 3 – 6-летних детей. На фоне вакцинопрофилактики повышенная заболеваемость в этой группе сохраняется, но основной объем заболевших переместился в группу детей 7 – 14 лет. Вырос удельный вес заболевших среди подростков и взрослых, особенно студентов и военнослужащих. После перенесенного заболевания остается прочный специфический иммунитет.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* Проникая через слизистые оболочки верхних дыхательных путей, вирус гематогенным путем попадает

в слюнные железы, где находит оптимальные условия для размножения и вызывает местную воспалительную реакцию. Хотя репродукция вируса происходит и в других органах (яички, поджелудочная железа, нервная система), но менее интенсивно. В зависимости от локализации возбудителя и выраженности изменений того или иного органа определяются клинические проявления болезни. Заболевание может проявляться в виде классической железистой формы с поражением, главным образом, околоушных, слюнных и подчелюстных желез и комбинированной формы, когда дополнительно поражается нервная система. Это связано с тем, что интенсивное размножение вируса в околоушных слюнных железах сопровождается последующим выходом его в кровь (вторичная вирусемия) и ведет к поражению других желез и органов. С вовлечением в патологический процесс других органов и систем связано развитие характерных для паротита осложнений, в механизме которого имеет значение функциональное состояние органов и систем (например, ослабление гематоэнцефалического барьера), формирование иммунопатологических реакций (например, циркулирующих иммунных комплексов, аутоиммунных реакций).

Патоморфологические изменения при типичном, неосложненном эпидемическом паротите изучены

недостаточно, так как исход при нем благоприятный. Основные изменения выявляются в протоках слюнных желез и проявляются от незначительного отека эпителия до полной его десквамации и обтурации протока клеточным детритом.

При паротитном орхите анализ биоптатов выявляет лимфоцитарную инфильтрацию интерстициальной ткани, очаги геморрагий. Исходом тяжелого поражения является атрофия яичка.

Слабо изучены изменения поджелудочной железы. Имеются указания на возможность развития некротического панкреатита с поражением как эндокринной, так и экзокринной ткани железы, в тяжелых случаях с последующей ее атрофией. Поражения ЦНС имеют неспецифический характер.

*Клиническая картина.* Продолжительность инкубационного периода колеблется от 11 до 23 дней (чаще 14 – 16 дней).

Так как эпидемический паротит может протекать в различных клинических формах, классификация болезни представляет сложность. Сегодня общепринятой классификации клинических форм эпидемического паротита нет. А. П. Казанцев (2000) предлагает следующую классификацию клинических форм болезни:

А. Манифестные формы:

1. Неосложненные: поражение только слюнных же-

лез, одной или нескольких.

2. Осложненные: поражение слюнных желез и других органов (менингит, менингоэнцефалит, панкреатит, орхит, мастит, миокардит, артриты, нефрит).

По тяжести течения:

- легкие (в том числе стертые и атипичные);
- среднетяжелые;
- тяжелые.

Б. Инаппарантная форма инфекции.

Резидуальные явления эпидемического паротита:

- атрофия яичек;
- бесплодие;
- диабет;
- глухота;
- нарушение функций центральной нервной системы.

Автором к неосложненным формам отнесены те случаи болезни, когда поражены только слюнные железы. При осложненных формах поражение слюнных желез также является обязательным компонентом клинической картины, но, кроме того, развивается поражение половых, поджелудочной, молочных и других желез и/или нервной системы (в виде менингита, энцефалита, синдрома Гийена – Барре), миокарда, суставов, почек.

Неосложненный эпидемический паротит, как пра-

вило, протекает легко, реже бывает средней тяжести, а при тяжелых формах всегда отмечаются осложнения.

При типичном течении болезни наблюдается острое начало заболевания с повышением температуры тела до 38 – 40 °С, нарастания общей интоксикации. Уже на 1 – 2-й день болезни лихорадка достигает максимальной выраженности и продолжается 4 – 7 дней с последующим литическим снижением.

На фоне лихорадки примерно в  $\frac{1}{3}$  случаев у больного развивается одно- или двусторонний паротит (в 60 % случаев поражаются обе околоушные слюнные железы), которому могут предшествовать лихорадка, головная и мышечная боль, слабость. Также примерно у трети заболевших эпидемический паротит протекает в виде неспецифических респираторных симптомов, наконец, у трети заразившихся встречаются инаппарантные формы болезни. Именно по причине неспецифической симптоматики у  $\frac{2}{3}$  заболевших почти в половине случаев не удается выявить источник инфекции.

Как правило, появляется припухлость и болезненность в области околоушных желез сначала с одной, затем с другой стороны. Помимо околоушных в процесс могут вовлекаться и другие слюнные железы –



субмаксиллярные и подъязычные.

Уже при первом взгляде на больного видны увеличенные в размерах околоушные железы, они болезненны при пальпации, мягковато-тестоватой консистенции. Увеличение слюнной железы достигает максимума в течение трех дней. Припухлость может распространяться на шею, кожа становится напряженной, лоснится, гиперемии нет. Больной жалуется на болезненность при жевании. При одностороннем поражении слюнных желез больной нередко наклоняет голову в сторону пораженной железы.

Припухлость держится 2 – 3 дня и затем постепенно в течение 1 – 1,5 нед. уменьшается. На этом фоне могут развиваться различные, нередко тяжелые, осложнения.

Нередко, особенно у взрослых (в  $\frac{1}{4}$  случаев) развивается орхит. Воспаление яичка может предшествовать поражению слюнных желез или возникать одновременно. Но иногда воспаление яичка развивается при отсутствии поражения слюнных желез. У половины этих больных при отсутствии специального лечения воспаление яичка через 1 – 2 мес. ведет к уменьшению его размера с ослаблением функции. При двустороннем поражении яичек после воспаления довольно часто развивается бесплодие.

*Осложнения.* При эпидемическом паротите особую

опасность представляют осложнения. К ним в первую очередь относятся поражения ЦНС в виде менингоэнцефалита, серозного менингита (на паротитный менингит приходится около 80 % всех серозных менингитов у детей) и энцефалита. Иногда заболевание осложняется миокардитом, нефритом и глухотой. Поражение органа слуха при паротите встречается редко, но может привести к глухоте. Отмечается преимущественно одностороннее поражение слухового нерва.

Трудно однозначно ответить на вопрос, являются ли панкреатит и орхит осложнением болезни или ее обычным проявлением. Но орхит у мальчиков старше 13 лет и оофорит у девушек иногда приводят к бесплодию, которое однозначно относится к осложнениям основного заболевания.

Острые панкреатиты развиваются на 4 – 7-й день болезни и, скорее, являются синдромом основного заболевания, но как следствие панкреатита – диабет относится к осложнениям болезни.

Поражение органа слуха вирусом паротита проявляется в виде лабиринтита, характеризуется головокружением, рвотой, нарушением координации движений. В таких случаях развивается глухота на стороне поражения слюнной железы, в периоде реконвалесценции слух не восстанавливается.

Паротит у беременных женщин в первом триместре может вызывать нарушение в развитии плода, который чаще всего гибнет.

По данным отечественных авторов, смертность от эпидемического паротита в довакцинальном периоде колебалась от 0,08 до 1,5 % (Титова Н. С., 2000). *Прогноз.* Обычно благоприятный.

*Диагностика.* В типичных случаях клиническая диагностика эпидемического паротита не вызывает трудностей. Поражение околоушных желез, не связанное с вирусом эпидемического паротита, является вторичным и имеет характер гнойного поражения.

Сложности клинической диагностики возникают при осложненных формах эпидемического паротита, особенно если поражение слюнных желез выражено не резко или отсутствует.

Для лабораторного подтверждения используются серологические методы исследования. Хотя вирус может быть выделен из слизи, крови, цереброспинальной жидкости в последние дни инкубационного периода и в первые 3 – 4 дня разгара болезни, однако в связи со сложностью культивирования этот метод для диагностики не используется.

Серодиагностические методы используются в случаях трудности постановки диагноза по данным клинической картины, для этих целей применяются пар-

ные сыворотки для постановки РСК, РТГА. Диагностическим считается нарастание титра в 4 раза.

*Лечение.* Больным с воспалением слюнных желез необходим постельный режим, умеренно жидкая молочно-растительная пища, полоскание полости рта после каждого приема пищи. При развитии воспаления яичка требуется срочная госпитализация для проведения направленного на предупреждение осложнения лечения. Госпитализация необходима больным с осложненной формой болезни, при тяжелом течении, требующем терапии и постоянного контроля за больным.

Больным проводится в основном симптоматическая терапия, так как этиотропной терапии нет. В целях предупреждения осложнений заболевания рекомендуется соблюдение постельного режима в течение 7 – 10 дней, щадящая диета. Проводится гигиенический туалет полости рта.

При выраженной интоксикации проводят дезинтоксикационную инфузионную терапию. При орхитах назначают глюкокортикостероидные препараты (преднизолон в таблетках), сухое тепло, суспензорий. При менингитах назначается стандартная для серозного менингита вирусной этиологии терапия, прежде всего – дезинтоксикационная, дегидратационная и глюкокортикостероидная. При панкреатитах также осу-

ществляют общепринятую тактику лечения.

*Профилактика.* Больные эпидемическим паротитом не подлежат обязательной госпитализации. В очаге инфекции проводится текущая или заключительная дезинфекция. Так как эпидемический паротит относится к инфекциям с воздушно-капельным механизмом передачи возбудителя, единственно эффективным мероприятием, способным привести к резкому снижению заболеваемости, является вакцинация восприимчивого к вирусу населения. В настоящее время в России используется живая вакцина из штамма Ленинград-3, она изготавливается в культуре фибробластов японских перепелов. Вакцина вызывает развитие иммунитета у 70 – 95 % привитых. Плановую вакцинацию против паротита проводят детям начиная с 15 – 18 мес. Большое число медицинских отводов, не всегда оправданных, снижает эффективность вакцинопрофилактики, ибо заболеваемость может быть резко снижена только при вакцинации детей в объеме не менее 90 % популяции.

Вакцинация вызывает развитие длительного – около 20 лет, а возможно, и пожизненного иммунитета. Вместе с тем в стране остается высокая прослойка детей, не защищенных от эпидемического паротита. Как показали исследования, проведенные сотрудниками НИИ вирусных препаратов РАМН с ис-

пользованием разработанных в институте диагностических тест-систем, в некоторых детских коллективах в Москве и других районах страны около 40 % детей дошкольного и младшего школьного возраста не имеет защитных антител к вирусу эпидемического паротита. Учитывая это обстоятельство, а также тот факт, что стали встречаться заболевания среди привитых, в 1998 г. в стране была введена в календарь прививок вторая доза живой паротитной вакцины для детей 6 – 7 лет.

Об эффективности прививок свидетельствует тот факт, что в течение семи лет планомерно применяемой с 1980 г. вакцинации заболеваемость эпидемическим паротитом по России снизилась с 400 – 500 человек на 100 тыс. населения до 25 – 70 в 1999 г. Заболеваемость составила 42,5 на 100 тыс. населения в 2006 г., а в 2012 г. – 0,28 на 100 тыс. населения.

ВОЗ относит эпидемический паротит к инфекциям, которые могут быть ликвидированы с помощью активной иммунизации населения.

Сегодня активность эпидемического процесса поддерживается преимущественно детскими возрастными группами населения: дети до 14 лет болеют в 18,2 раза чаще, чем взрослые (2007). В структуре детской заболеваемости по-прежнему преобладали дети 3 – 6 лет (30,7 %), в основном посещающие детские до-

школьные учреждения, что объясняется высокой восприимчивостью детей этих возрастных групп к вирусу паротита.

Вместе с тем выборочные серологические обследования показали, что 33,9 – 42,9 % взрослого населения восприимчиво к возбудителю. В разных возрастных группах удельный вес серонегативных лиц варьирует в среднем от 25,6 % среди привитых детей 3 лет до 33,1 % среди 30 – 40-летних людей.

### 10.2.7. Ящур

Ящур – острое вирусное заболевание, характеризующееся лихорадкой, общей интоксикацией, афтозным поражением слизистых оболочек рта, поражением кожи кистей.

*Этиология.* Возбудитель – РНК-содержащий вирус, относится к семейству *Picornaviridae*, роду *Aphthovirus*. Вирус хорошо сохраняется при высушивании и замораживании, слабо чувствителен к спирту и эфиру. Быстро инактивируется при нагревании. По антигенным свойствам вирус ящура делится на 7 типов, объединяющих более 60 подтипов. Получены аттенуированные штаммы вируса, которые используются в качестве живой вакцины.

Вирус длительно (до 2 – 3 мес.) сохраняется во внешней среде. В молоке вирус сохраняется 25 – 30 ч

(в холодильнике до 10 дней), в масле (в холодильнике) – до 45 дней. В солонине и колбасах – до 50 дней, на одежде – до 100 дней.

*Эпидемиология.* Источником и резервуаром инфекции являются больные животные, особенно крупный рогатый скот, свиньи, овцы, козы, реже другие виды. Больные животные выделяют вирус во внешнюю среду со слюной, молоком, испражнениями, мочой. Человек заражается при употреблении сырых молочных продуктов, а также при непосредственном контакте с больными животными. Ящур от человека к человеку не передается.

Заболевания животных регистрируются во всех странах, преимущественно в виде эпизоотий. Заболевания людей встречаются в виде спорадических случаев. Чаще болеют дети, а также работники животноводства.

*Патогенез.* Входными воротами инфекции служат слизистые оболочки полости рта или поврежденная кожа. В месте внедрения развивается первичный аффект в виде афты, затем вирус проникает в кровь и гематогенно распространяется по всему организму, фиксируясь в эпителии слизистых оболочек (полость рта, язык, слизистая оболочка носа, уретры) и кожи кистей, особенно около ногтей и в межпальцевых складках. Образуются вторичные афты и везику-



лезные элементы на коже. Во время вирусемии повышается температура тела и появляются признаки общей интоксикации.

*Клиническая картина.* Инкубационный период – 2 – 12 дней (чаще 3 – 8 дней). Заболевание начинается остро, без продромальных явлений. Появляются сильный озноб, боли в мышцах, температура тела повышается и достигает максимума в конце 1-го или на 2-й день болезни. Лихорадка колеблется в пределах 38 – 40 °С и сохраняется в течение 5 – 6 дней. Спустя 1 – 2 дня после появления первых клинических симптомов болезни отмечаются воспалительные изменения слизистых оболочек ротовой полости: стоматит, жжение во рту, гиперемия слизистых оболочек губ, десен, гортани, щек, отек языка. В это же время выявляются конъюнктивит (иногда односторонний), рези при мочеиспускании. Через 1 – 2 дня после этого происходит высыпание везикул величиной от просяного зерна до крупной горошины по краю языка, на деснах, на небе и на губах. Через 2 – 3 дня везикулы вскрываются, образуя эрозии или язвочки. Речь и глотание затруднены, саливация резко повышена, губы и язык покрываются налетом и корками. Афты располагаются на языке, деснах, небе, иногда на слизистых оболочках носа, влагалища, на конъюнктивах. У детей ящур может вызвать острый гастроэнтерит. У некото-

рых больных высыпания появляются на коже, особенно на кистях, стопах, голених, вокруг рта. Характерно поражение кожи в межпальцевых складках и около ногтей. Период высыпания длится около недели. Могут быть новые высыпания, затягивающие заболевание до нескольких месяцев (хронические и затяжные формы).

*Диагностика* в типичных случаях трудностей не представляет. Дифференцируют ящур от афтозных стоматитов, герпангины, болезни Бехчета и др. Подтверждают диагноз с помощью биопробы на морских свинках или серологически (РСК, РТГА) по нарастанию титра специфических антител в парных сыворотках.

*Лечение.* Антибиотики неэффективны. Осуществляют уход за полостью рта, афты можно смазывать мазями, содержащими кортикостероидные препараты. Пища должна быть полужидкой, нераздражающей, перед приемом пищи больному можно дать 0,1 г анестезина. Иногда приходится прибегать к зондовому кормлению.

*Прогноз* благоприятный.

*Профилактика.* Борьба с ящуром домашних животных (вакцинация, карантинные меры, дезинфекция). Запрещение употребления сырых молочных продуктов. Соблюдение мер предосторожности при

уходе за больными животными. Не допускаются к работе в неблагополучных по ящуру хозяйствах беременные женщины, подростки, лица с микротравмами рук.

## ВОПРОСЫ К ГЛАВЕ

1. Какие нозологические формы входят в группу *Herpesviridea*?
2. Какие возможны варианты течения простого герпеса?
3. Перечислите клинические формы опоясывающего герпеса.
4. Какие возможны варианты клинических вариантов болезней, вызываемых вирусом Эпштейна – Барр?
5. Что вкладывается в понятие «латентная инфекция»?
6. Перечислите клинические варианты, возможные у больных цитомегаловирусной инфекцией.
7. Какие заболевания вызывает HHV-8?
8. Дайте характеристику вирусу простого герпеса.
9. Дайте характеристику первичному и рецидивирующему вариантам простого герпеса.
10. Чем по локализации патологического процесса отличаются заболевания, обусловленные вирусом

простого герпеса типов HHV-1 и HHV-2?

11. Опишите клиническую картину наиболее часто встречающегося варианта простого герпеса.

12. Назначьте лечение больному типичным вариантом простого герпеса.

13. Что общего между ветряной оспой и опоясывающим герпесом?

14. Опишите клиническую картину опоясывающего герпеса и назначьте лечение больному.

15. Дайте характеристику клинической картины цитомегаловирусной инфекции.

16. Какие нозологические формы болезней вызывает вирус Эпштейна – Барр?

17. Опишите клинические проявления инфекционного мононуклеоза.

18. У кого встречается и чем проявляется саркома Капоши?

## **Глава 11. ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ**

Вирусный гепатит – вирусное заболевание острого или хронического течения с преимущественным поражением печени. Тяжесть течения острого гепатита варьирует от бессимптомных форм или слабых клинических проявлений со стороны желудочно-кишечного тракта (отсутствие аппетита, тошнота) до тяжелых

и злокачественных вариантов со смертельным исходом. Гепатит входит в число ведущих инфекций, определяющих смерть человека.

В группу вирусов, вызывающих гепатит как нозологическую форму (необходимо различать гепатит-болезнь, например, вирусный гепатит В и гепатитсиндром, например, у больного красной волчанкой), входят вирусы гепатита А (HAV), В (HBV), С (HCV), D (HDV) и Е (HEV). Рассматривают также как этиологические факторы гепатита вирусы F (HFV), G (HGV) и TTV, хотя их роль сомнительна.

На начало нового столетия проблему вирусного гепатита в мире определяли следующие обстоятельства:

- около 4 млрд человек имели контакт с вирусом гепатита В (HBV); 400 млн являются бессимптомными носителями HBV, что почти в два раза превосходит число больных, зарегистрированное в 1984 г.; число вновь регистрируемых случаев – 4 – 5 млн в год;

- число смертей, связанных с инфицированием HBV, ежегодно составляло 1 – 2 млн;

- столь же широкое распространение, как гепатит В, имел гепатит С: от 120 до 180 млн человек инфицировано вирусом гепатита С (HCV);

- частое развитие после перенесенного острого гепатита С хронического гепатита, цирроза печени и

первичного рака печени (частота хронизации около 70 %);

– отсутствие эффективного лечения больных хроническими формами гепатитов В и С.

Поражение печени возможно не только этими вирусами. К вирусам, способным вызвать патологический процесс в печени, относятся вирус Эпштейна – Барр, вирус простого герпеса I типа, цитомегаловирус. Поражение печени в данном случае правильнее рассматривать как гепатит-синдром.

Характеристика летальности и потенциала хронизации основных гепатотропных вирусов представлена в табл. 31 и 32.

По данным ВОЗ, на начало XXI в. в мире ежегодно регистрировалось примерно 50 млн заболевших гепатитом В, от этой инфекции в год умирало около 2 млн человек (9-е место среди причин смерти), из них примерно 100 тыс. – от фульминантных форм, 300 тыс. – от первичной гепатокарциномы и 700 тыс. – от цирроза печени.

### *Таблица 31*

### **Характеристика гепатотропных вирусов**

Гепатотропные вирусы	Тип семейства	Нуклеиновая кислота	Основной путь передачи
A, 1973 г.	Пикорнавирус	РНК	Энтеральный
B, 1963 г.	Гепарднавирус	ДНК	Парентеральный
C, 1989 г.	Флавивирус	РНК	Парентеральный
D, 1977 г.	Промежуточное место между вирусами растений и животных	РНК	Парентеральный
E, 1980 г.	Кальциivirus	РНК	Энтеральный
G, 1995 г.	Флавивирус	РНК	Парентеральный

*Таблица 32*

## **Сравнительная характеристика уровня хронизации и показателя летальности при вирусных гепатитах**

Тип вируса	Летальность при острой форме, %	Хронизация процесса, %
A	< 1	Нет
B	1	10, возможна гепатокарцинома
C	< 1	60, возможна гепатокарцинома
D	20	До 90, цирроз
E	1–2	Нет

В нашей стране официальной регистрации по форме № 2 Федерального государственного статистического наблюдения в соответствии с МКБ-10 в настоящее время подлежат:

- острые формы гепатита А, В и С;
- хронический вирусный гепатит (впервые установленный), в том числе хронический гепатит В и хронический гепатит С;

– носительство HBV;

– носительство HCV.

В России отсутствует официальная регистрация гепатитов D и E. О широте их распространения судят по частоте выявления их основных серологических маркеров инфицирования. Определение анти-D среди носителей HBsAg, проживающих в регионах, гиперэндемичных по гепатиту B, свидетельствует о широком распространении этой инфекции (11 – 22 %). Гепатит E регистрируется спорадически.

Заболеваемость острым гепатитом B в России колебалась по отдельным регионам от 20 до 100 на 100 тыс. населения и в среднем за 2000 г. составила 42,1, в 2002 г. – 19,7, а так называемого «носительства» HBsAg – 74,1 на 100 тыс. населения. За последние 10 лет минувшего века инфицированность вирусом гепатита B (HBV) возросла в 2,5 раза.

Еще более драматична была ситуация по гепатиту C, которым, по оценкам, страдает около 3 % населения планеты. Если проблема вирусного гепатита B благодаря внедрению в практику вакцинопрофилактики в какой-то степени решается, то проблема вирусного гепатита C от разрешения далека. На начало нового века в странах Европы и США вирус гепатита C являлся причиной 20 % острого гепатита, 70 % хронического, 65 % гепатоцеллюлярной карциномы, 40 %



цирроза печени, 30 % трансплантации печени. Частота вновь выявленных случаев заболевания гепатитом С составляла 1 – 5 на 100 тыс. населения, причем считается, что истинная цифра в 5 – 8 раз больше. У 60 – 80 % человек, заразившихся вирусом гепатита С (HCV), заболевание хронизируется. По прогнозам ВОЗ, на предстоящие 10 – 20 лет хронический гепатит С на 60 % увеличит число больных циррозом печени, на 68 % – число больных гепатокарциномой и на 280 % – с печеночной декомпенсацией, и таким образом смертность от заболеваний печени может возрасти в 2 раза. Еще большее число составляют в мире носители этой инфекции – более 350 млн.

В нашей стране только за последние 5 лет минувшего века заболеваемость гепатитом С выросла в 6 раз, в 1999 г. показатель составил до 19,3 на 100 тыс. населения. Хотя заболеваемость в 2002 г. составила 7,16, но так называемое носительство антител HCV – 123,1 на 100 тыс. населения.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предупреждает, что в ближайшие 20 – 30 лет основной угрозой для человечества будет не ВИЧ-инфекция, как было принято считать ранее, а всевозможные разновидности вирусного гепатита – в основном гепатита С.

Отличительной чертой современного периода яв-

ляется возникновение вирусного гепатита сочетанной этиологии – микст-гепатитов, удельный вес которых прогрессирующе растет. При этом наличие одновременно нескольких гепатотропных вирусов в организме значительно увеличивает вероятность неблагоприятных последствий и исходов болезни.

Негативную ситуацию по гемоконтактным вариантам вирусного гепатита (гепатит типа В и С) в последние два десятилетия минувшего века во многом определила разразившаяся в стране эпидемия наркомании среди молодежи. При обследовании инъекционных потребителей наркотических средств к концу века около 10 % из них имели HBsAg в крови, а антитела к вирусу гепатита В почти половина. Среди инъекционных потребителей психотропных средств, инфицированных гепатотропными вирусами, в половине случаев имел место микст-гепатит, в основном распространено инфицирование HBV + HCV.

В новом столетии ситуация с вирусным гепатитом в мире остается сложной: в 2011 г. из-за внутривенного применения наркотических веществ вновь заразились:

- вирусом гепатита В – от 8 до 12 млн человек;
- вирусом гепатита С – около 35 млн человек.

Таким образом, вирусный гепатит – это группа различных по этиологии, эпидемиологии, клинической

картине нозологических форм заболеваний, протекающих с преимущественным поражением печени. По своим медицинским и социально-экономическим характеристикам он входит в десятку наиболее распространенных инфекционных болезней населения современной России.

В главе «Вирусный гепатит» использованы следующие термины и их трактовка:

– «гепатит» – общее название острых и хронических диффузных (воспалительных) заболеваний печени различной этиологии;

– «вирусный гепатит» – острое или хроническое заболевание печени вирусной этиологии: гепатит А, гепатит В, гепатит С, гепатит D, или микст-гепатит, при этом, учитывая, что этиология указывается (например, «острый гепатит В» или «хронический гепатит С»), слово «вирусный» опускается;

– «носительство HBsAg» – наличие в крови HBsAg более 6 мес., отсутствие в крови HBeAg и наличие анти-HBe, нормальный уровень АЛТ в сыворотке крови при повторном определении, отсутствие гистологической картины гепатита по данным биопсии печени (гистологический индекс активности воспалительно-некротического процесса в печени менее 4);

– «хронический вирусный гепатит (ХВГ)» – хроническое воспалительно-некротическое заболевание пе-

чени, связанное с персистирующей инфекцией, вызванной вирусами В, СиДиихсочетанием (микст-гепатиты В+С, В+D); обострение или рецидив хронического гепатита – периодическое повышение активности печеночных аминотрансфераз более чем в 10 раз по сравнению с верхней границей нормы и более чем в 2 раза по сравнению с исходным уровнем;

– «хронический гепатит В» – наличие в крови HBsAg более 6 мес., постоянно или периодически повышенный уровень АЛТ/АСТ в сыворотке крови, гистологическая картина хронического гепатита по данным биопсии печени (гистологический индекс активности воспалительно-некротического процесса в печени равен или более 4);

– «реверсия HBeAg» – повторное появление в крови HBeAg у ранее HBeAg-негативных и анти-HBe-позитивных пациентов;

– «разрешившийся гепатит В» – перенесенный острый или хронический гепатит В в анамнезе или наличие в крови анти-HBc ± анти-HBs, отсутствие в крови HBsAg, отсутствие HBV ДНК в сыворотке крови, нормальный уровень АЛТ в сыворотке крови;

– «сероконверсия HBeAg» – исчезновение HBeAg и появление анти-HBe в крови у ранее HBeAg-позитивных и анти-HBe-негативных пациентов, сопровождающиеся снижением уровня HBV ДНК до  $10^5$  копий/мл;

- «элиминация HBeAg» – исчезновение HBeAg из крови у ранее HBeAg-позитивных пациентов;
- «аланиновая трансаминаза» – АЛТ;
- «аспарагиновая трансаминаза» – АСТ.

## 11.1. Гепатит А

Гепатит А (син.: инфекционный, эпидемический гепатит, болезнь Боткина) – типичная кишечная вирусная инфекция с фекально-оральным механизмом передачи.

*Этиология.* Вирус гепатита А человека (HAV) был выделен S. Feinstone (1973) и отнесен к роду *Enterovirus*, семейства *Picornaviridae* (*pico* – маленький, *rna* – РНК-содержащий вирус). В группу пикорнавирусов также входят возбудители полиомиелита и ряда сходных с ним заболеваний, возбудитель ящура и некоторые другие вирусы. Большинство пикорнавирусов человек заражается оральным путем.

Элементарная частица зрелого вируса (вирион) гепатита А представляет собой круглое, слегка ограниченное тело диаметром около 30 нм и массой порядка  $3 \times 10^{-17}$  г. Вирус построен из белковых субъединиц, образующих полость, в которую плотно упакована одна молекула однонитчатой РНК диаметром 28 нм. HAV не имеет сердцевины и лишен оболочки. Из-

вестен только один серотип гепатита А, но он подвержен естественным вариациям в виде замещений, вставок и выпадений нуклеотидов в составе его геномной РНК. Изоляты вируса по величине и характеру подразделяются на семь генотипов, каждый из которых так или иначе привязан к определенному географическому району. Каждый из семи генотипов имеет один и тот же НА-антиген, к которому иммунной системой вырабатываются анти-НАV, сначала класса IgM, а затем IgG.

Генные вариации вируса гепатита А не затрагивают структуру основного иммунодоминантного участка, обеспечивающего выработку антител. В связи с этим приобретенный в результате перенесенной инфекции иммунитет достаточно стойкий и предохраняет от заболевания при последующих заражениях вирусом гепатита А. По этой же причине вакцина, изготовленная из любого штамма вируса гепатита А, эффективна в предотвращении заболевания у привитого. Вирус гепатита А способен длительно сохраняться в воде (3 – 10 мес.), почве, в экскрементах (до 1 мес.) и на предметах хозяйственного обихода. Он инактивируется при температуре 100 °С в течение 5 мин. Вирус чувствителен к формалину и УФО, относительно устойчив к хлору, не инактивируется хлороформом и эфиром.

*Эпидемиология.* Гепатит А – преимущественно детская инфекция, но нередко встречается в возрастной группе 15 – 29 лет. Восприимчивость к гепатиту А всеобщая. Наиболее часто заболевание регистрируется у детей старше 1 года (особенно в возрасте 3 – 12 лет) и у молодых лиц. Практически не болеют дети первого года жизни, что связано с наличием трансплацентарного иммунитета, полученного ребенком от матери (большинство матерей имеют анти-HAV), характером питания и ограниченным контактом с окружающим миром. Но так как к концу первого года жизни полученные от матери антитела у ребенка подвергаются катаболизму, дети становятся восприимчивыми к вирусу.

В общей структуре заболеваемости острыми вирусными гепатитами детей на гепатит А приходится около 80 % случаев, гепатита В – 10% и 10 % – накоинфекцию вирусами В, С, D (смешанный вирусный гепатит).

Для гепатита А характерна сезонность, максимум заболеваемости приходится на осенне-зимнее время: на осень – свыше  $\frac{1}{3}$ , на зиму —  $\frac{1}{4}$  всей заболеваемости и менее чем по 20 % на весну и лето. Среди школьников подъем заболеваемости наблюдается в сентябре – октябре, у детей в возрасте 3 – 6 лет – в ноябре – декабре, а среди детей, посещающих ясли, заболевание встречается почти равномерно в течение года.

Для вирусного гепатита А характерно наличие постоянно регистрируемых вспышек, чаще водных, с одновременным поражением значительного числа людей, а также цикличность эпидемического процесса с периодическими подъемами заболеваемости через 3 – 5, 7 – 10 лет.

В период крупных эпидемий могут переболеть десятки тысяч человек, а во время средних и мелких эпидемий (вспышек) число больных колеблется в пределах 10 – 20 человек. Если вспышка имеет общий источник, например, вирусоносителя, занятого на предприятии общественного питания, или колодец с загрязненной питьевой водой, удаление источника быстро приводит к прекращению эпидемии.

Источником инфекции являются больные с безжелтушной, субклинической инфекцией или больные в инкубационный, продромальный период и начальной фазе периода разгара болезни.

Несмотря на то что фекально-оральный механизм передачи вируса гепатита А является определяющим, возможен «кровоконтактный» механизм передачи в случаях нарушения правил асептики при проведении парентеральных манипуляций в период вирусемии у больных гепатитом А. Возможность воздушно-капельного механизма передачи вируса в настоящее время отрицается.



Вирусный гепатит А распространен повсеместно. Санитарное состояние жилья, предприятий общественного питания, детских учреждений, воинских подразделений и т. п. в сочетании с общей и санитарной культурой населения решающим образом влияет на распространение гепатита А. Именно поэтому в странах с высоким уровнем жизни заболеваемость гепатитом А ниже, чем в развивающихся.

Хотя передается гепатит А в основном через воду и пищу, возможна передача HAV с донорской плазмой и половым путем. Частота заболеваний среди мужчин-гомосексуалов выше, чем среди гетеросексуалов. По рекомендациям Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC, США) сексуально активные гомосексуалисты – подростки и лица зрелого возраста – должны быть вакцинированы против гепатита А.

Исключается передача HAV от матери плоду трансплацентарно из-за невозможности вируса преодолеть трансплацентарный барьер.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* Жизненную важность печени определяет выполнение ею свыше 500 различных функций, из которых наиболее значимы:

- образование и выделение желчи;
- дезинтоксикация (нейтрализация эндо- и экзоток-

синов);

– участие в обмене углеводов (синтез и распад гликогена), белков (синтез альбумина, протромбина, фибриногена), жировом обмене (синтез и распад холестерина).

Гепатит А – острая циклическая инфекция, характеризующаяся четкой сменой периодов. После заражения вирус гепатита А из кишечника проникает в кровь, возникает вирусемия, обуславливающая развитие токсического синдрома в начальный период болезни с последующим поступлением в печень. Репликация вируса происходит в гепатоцитах. Вирус оказывает прямое цитолитическое действие на печеночные клетки, вследствие чего развиваются воспалительные и некробиотические процессы преимущественно в перипортальной зоне печеночных долек и портальных трактах.

Основными морфологическими признаками вирусного гепатита являются: а) дистрофические изменения клеток печени; б) формирование телец Каунсильмена в результате апоптоза пораженных вирусом гепатоцитов; в) отечность портальных трактов и инфильтрация лимфоцитами и другими «клетками воспаления»; г) гиперплазия клеток Купфера; д) накопление в цитоплазме гепатоцитов и в межклеточных канальцах желчи – холестаз. Вследствие этих измене-

ний у больных наблюдается гепатомегалия. При тяжелых формах гепатита развиваются некрозы, что может привести к развитию печеночной недостаточности, правда, при гепатите А встречается она исключительно редко.

Гибель гепатоцитов в небольшой степени происходит за счет репликации вируса, но главным образом – вследствие иммунопатологических гуморальных и клеточных реакций. Вирус видоизменяет поверхностные структуры клеток настолько, что организм начинает распознавать инфицированные клетки как чужеродные и разрушает их.

В результате цитопатического эффекта нарушается клеточный метаболизм, усиливаются процессы перекисного окисления липидов с нарушением антиоксидантной защиты, что сопровождается повышением проницаемости клеточных мембран гепатоцитов. Вследствие этого происходит перераспределение биологически активных веществ: выход из клетки ферментов и ионов калия и, наоборот, приток в клетку из внеклеточной жидкости ионов натрия, кальция, что способствует гипергидратации и снижению биологического потенциала клетки.

Процесс дезинтеграции мембран гепатоцитов распространяется и на внутриклеточные органеллы. Повышение проницаемости лизосомальных мембран и

массивный выход активных гидролаз приводит к аутолизу клеток, что в значительной мере определяет развитие цитолиза и некробиоза гепатоцитов.

Воспалительные и некробиотические процессы развиваются преимущественно в перипортальной зоне печеночной долики и в портальных трактах, и это приводит к возникновению цитолитического, мезенхимально-воспалительного и холестатического клинико-биохимических синдромов. Ведущим синдромом при гепатитах является цитолитический, лабораторными критериями которого служат повышение активности АСТ и в большей степени АЛТ, увеличение содержания железа в сыворотке крови, а при массивном цитолизе с явлениями гепатоцеллюлярной недостаточности – падение синтеза протромбина, других факторов свертывания и альбумина, эфиров холестерина. Лабораторными признаками мезенхимально-воспалительного синдрома служат повышение уровня  $\alpha_2$ -,  $\beta_1$  и  $\beta_2$ -глобулинов, иммуноглобулинов всех классов, изменение коллоидных проб (снижение сулемового титра и повышение тимолверональной пробы). При холестатическом синдроме в крови повышаются уровни связанного (конъюгированного, непрямого) билирубина, желчных кислот, холестерина, меди, активности щелочной фосфатазы, 5-нуклеотидазы (5-НУК), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП); отме-

чается билирубинурия.

В результате полноценного иммунного ответа на­ступает элиминация вируса и выздоровление с фор­мированием стойкого видоспецифического иммуни­тета. Гепатиту А не свойственно развитие прогрес­сирующих и хронических форм болезни, в том чис­ле вирусоносительства. Однако течение заболевания может быть существенно модифицировано в случа­ях микст-инфекции с другими гепатотропными виру­сами. В этих случаях продукты распада печеночных клеток оказывают токсическое влияние на ткани и ор­ганы больного, включая нервную систему.

Если некротический процесс приобретает субмас­сивный или массивный характер, организм не справ­ляется с нарастающими расстройствами функций пе­чени и интоксикацией, возникает так называемый фульминантный гепатит. При нем на первый план выступает острая печеночная недостаточность, обу­словленная непосредственно нарушением дезинток­сикационных процессов, и, как следствие, развива­ется печеночная энцефалопатия. Даже при оказа­нии своевременной квалифицированной помощи в отделениях интенсивной терапии более половины больных фульминантным гепатитом погибает. Частота этой злокачественной формы при манифестной форме гепатита А не превышает 0,5 %. У абсолютно-

го большинства больных острым вирусным гепатитом инфекционный процесс носит доброкачественный характер.

*Клиническая картина.* Гепатит А имеет широкий диапазон клинических проявлений: может протекать с четко выраженными симптомами болезни (желтушный и безжелтушный варианты) и без клинических проявлений (инаппарантный вариант). При безжелтушном варианте имеются все клинические и биохимические признаки гепатита, кроме желтухи и гипербилирубинемии; активность трансфераз (трансаминаз) повышена, выявляется анти-HAV IgM. При субклиническом (инаппарантном) варианте отсутствуют клинические симптомы болезни, но выявляется повышенная активность трансаминаз и определяются анти-HAV IgM. Для гепатита А с клиническими проявлениями характерна последовательная смена четырех периодов: инкубационного, продромального, разгара (желтушного), реконвалесценции. Период инкубации длится от 6 до 50 дней.

*Продромальный (преджелтушный) период* продолжается 2 – 14 дней, чаще 5 – 7 дней. Этот период характеризуется преобладанием интоксикационного синдрома, который может развиваться в различных вариантах: гриппоподобный, диспепсический, астеновегетативный, смешанный.

Гриппоподобный вариант преджелтушного периода, как правило, начинается остро, температура тела повышается до 38 – 39 °С и держится 2 – 3 дня. На фоне лихорадки больного беспокоят головная боль, боль в мышцах и суставах, возможны катаральные явления.

При диспепсическом варианте преджелтушного периода наиболее характерны снижение или даже исчезновение аппетита, тяжесть или боли в эпигастрии и/или правом подреберье, тошнота и даже рвота.

При астеновегетативном варианте продромального периода больных беспокоит слабость, сонливость, раздражительность, головная боль, головокружение, заметно снижается работоспособность.

При смешанном варианте имеют место симптомы нескольких вариантов.

Среди заболевших гепатитом А чаще наблюдается именно смешанный гриппоподобно-диспепсический вариант, для него характерны острое начало с повышением температуры тела до 38 – 40 °С в течение 1 – 3 дней, катаральные явления, головная боль, понижение аппетита, тошнота, дискомфорт в эпигастральной области. Через 2 – 4 дня отмечаются изменения окраски мочи, приобретающей цвет пива или чая, обесцвечивание фекалий (ахолия), иногда имеющих жидкую консистенцию. У больных при обследовании

выявляется увеличение печени и у 10 – 20 % больных селезенки, пальпация которых весьма чувствительна. При биохимическом обследовании выявляют повышение активности АЛТ.

Есть некоторые различия в развитии клинической симптоматики у детей и взрослых. У взрослых для клиники начального периода болезни наиболее характерны недомогание, усталость, боли в правом подреберье, потеря аппетита, лихорадка и озноб, на высоте болезни помимо желтухи и темного цвета мочи часто больных беспокоят мышечные и суставные боли. У детей на первый план выходят такие симптомы, как тошнота, рвота, расстройство стула (понос), лихорадка/озноб, сонливость. В разгар заболевания нередко имеется кожный зуд.

Появление желтухи знаменует переход болезни в *фазу разгара*, продолжающуюся в среднем 2 – 3 нед. (с колебаниями от 1 нед. до 1 – 2 мес.). Обычно возникновение желтухи сопровождается нормализацией температуры тела, уменьшением головной боли и других общетоксических проявлений, что служит важным дифференциально-диагностическим признаком гепатита А и гепатитов В и С. При желтушном варианте прослеживаются стадии нарастания, максимального развития и спада желтухи. В начале приобретают желтушное окрашивание слизистые оболочки



рта и склеры, в дальнейшем – кожные покровы, степень желтушности, как правило, соответствует тяжести болезни. При тяжелых формах заболевания кожа может приобретать шафранный оттенок.

В период разгара болезни при обследовании больного наряду с желтухой отмечается астенизация, тенденция к брадикардии и гипотензии, глухость сердечных тонов, обложенность языка, увеличение печени, край которой закруглен и болезнен при пальпации. У каждого третьего больного отмечается небольшое увеличение селезенки. При лабораторном обследовании выявляют характерные биохимические признаки синдромов цитолиза, холестаза и мезенхимально-воспалительного, выявляются анти-HAV класса IgM.

При легкой форме гепатита интоксикация выражена слабо, желтуха легкая. Среднетяжелая форма характеризуется умеренной интоксикацией, гипербилирубинемией в пределах 90 – 200 мкмоль/л, для тяжелой формы характерны выраженная интоксикация и желтушность.

*Фаза угасания болезни* характеризуется постепенным исчезновением признаков гепатита. Заболевание переходит в период реконвалесценции продолжительностью от 1 – 2 до 8 – 12 мес. У больного нормализуется аппетит, угасают астеновегетативные нару-

шения, восстанавливаются размеры печени, селезенки.

Хотя гепатит А имеет доброкачественное течение, у 5 – 10 % больных развивается затяжная форма болезни продолжительностью до нескольких месяцев. Но в отличие от гепатитов В и С затяжные формы, как правило, заканчиваются выздоровлением больных. У взрослых доля тяжелых форм выше, чем у детей.

В период угасания симптомов у отдельных больных развивается *обострение* болезни, проявляющееся ухудшением клинических и лабораторных показателей. *Рецидивы* возникают в период реконвалесценции через 1 – 3 мес. после клинического выздоровления.

В период реконвалесценции идет постепенная нормализация клинико-биохимических показателей. Выздоровление наступает через 4 – 6 нед.

Для *безжелтушного варианта* гепатита А характерны те же клинические (кроме желтухи) и биохимические (кроме гипербилирубинемии) признаки, что и для желтушного, однако выраженность их обычно меньше.

*Субклинический* (инаппарантный) *вариант* в отличие от безжелтушного не сопровождается нарушением самочувствия, у больных нет желтухи, не увеличена печень. Эта форма выявляется в эпидемических

очагах по повышению активности АЛТ и АСТ и наличию специфических маркеров вируса гепатита А в сыворотке крови.

Хронические формы при гепатите А не развиваются. Исходы болезни – выздоровление без остаточных явлений (90 % переболевших); с остаточными явлениями – постгепатитный синдром, затяжная реконвалесценция, поражения желчевыводящих путей (дискинезия, холецистит). У детей через 6 мес. в 99,2 % случаев наступает полное выздоровление.

*Желтушная форма* гепатита А является лишь видимой частью инфекции, она составляет 5 – 10 % у детей и 50 – 75 % у взрослых. Большинство заразившихся детей и  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$  взрослых переносит гепатит А в бессимптомной, а потому и нерегистрируемой форме. Но у всех перенесших острый вирусный гепатит А развивается стойкий, вероятно, пожизненный иммунитет, а поэтому они становятся невосприимчивыми к повторному заражению. Это так называемая иммунная прослойка населения, определяющая интенсивность эпидемического процесса при гепатите А.

Соотношение желтушных форм к безжелтушным и бессимптомным составляет 1: 20 – 1: 25 у детей и 3: 1 – 4: 1 у взрослых.

Наиболее частые осложнения гепатита А – рецидивы, обострения, поражения желчевыводящих путей.

Летальность при гепатите А составляет 0,1 – 0,4 % и отмечается среди лиц с сопутствующими заболеваниями, у лиц с хроническим заболеванием печени невирусной природы и некоторых групп больных хроническими формами гепатитов В и С. Большинство считает, что больные хроническими заболеваниями печени должны быть вакцинированы против гепатита А сразу после установления диагноза хронической патологии печени.

*Диагностика.* Диагноз гепатита А базируется на комплексе эпидемиологических (возникновение болезни через 7 – 50 дней после контакта с больными гепатитом А) клинических данных (циклическое течение болезни с закономерной сменой симптомокомплекса продромального периода появлением кардинального признака – желтухи) и результатов лабораторного обследования больных.

Вирусное поражение печени обуславливает нарушение ее функционирования, поэтому диагностика производится путем оценки ее функции с помощью лабораторных и инструментальных методов.

Биохимический анализ крови, отражающий функциональное состояние печени, включает в себя исследования:

- активности ферментов сыворотки;
- уровня в крови продуктов экскреции (выделения)

- билирубина, желчных кислот и аммиака;
- уровня в крови продуктов синтеза: белков (альбумина, факторов свертывания крови) и холестерина.

Среди показателей экскреторной функции печени ведущими являются определение содержания в крови билирубина и желчных кислот.

Синтетическая функция печени относится к одной из важнейших, так как печень участвует в обмене белков, жиров и углеводов, в печени синтезируются все важнейшие белки крови. При нарушении функции печени происходят качественные и количественные изменения синтеза белков, что приводит к снижению их концентрации в крови. Правда, в силу высоких резервных возможностей печени значительное снижение концентрации белков происходит только в случае длительных и серьезных ее поражений.

Печень выполняет важнейшую энергетическую функцию, она является главным регулятором не только обмена веществ, но и энергетического баланса. Печень – основной источник и орган хранения энергетических запасов в виде различных химических веществ, в частности гликогена. Вирусное поражение печени приводит к нарушению энергетического обмена.

Ниже приведены наиболее значимые биохимические показатели крови, используемые в диагностике

и дифференциальной диагностике гепатитов.

*АЛТ* в норме – 30 – 42 мкмоль/(схл), активность ее повышается при остром гепатите, приеме таких лекарств, как тетрациклины, парацетамол, преднизолон, эстрогены и прогестины, у больных механической желтухой, при хроническом гепатите и циррозе в фазе активации процесса, у больных раком печени, инфарктом миокарда, миокардите.

*АСТ* в норме – 30 – 42 мкмоль/(схл), активность повышается при инфаркте миокарда, миокардите, остром гепатите, механической желтухе, метастазах в печень, активной фазе хронического гепатита и цирроза.

*Билирубин общий* – в норме его содержание колеблется от 8,5 до 20,5 мкмоль/л, уровень его повышается при гемолизе, функциональных гипербилирубемиях, механической желтухе, остром и хроническом гепатитах, раке печени, метастазах в печень, В<sub>12</sub>-дефицитной анемии.

*Билирубин непрямой* (в норме до 4,6 мкмоль/л), уровень его повышается при желтухе новорожденных, гемолитической анемии, В<sub>12</sub>-дефицитной анемии, синдроме Жильбера, синдроме Ротора.

*Билирубин прямой* (в норме до 15,4 мкмоль/л), его уровень повышается при остром гепатите, хроническом гепатите и циррозе в активной фазе, опухолях

печени, синдроме Дабина – Джонсона, механической желтухе.

*α-Фетопротеин* в норме отсутствует, обнаруживается при первичном раке печени, вирусном гепатите, во время беременности (2 – 3-й триместр).

*Глобулины* (в норме – 40 – 60 %), их уровень повышается при активном инфекционно-воспалительном процессе, парапротеинемических гемобластозах. Снижается при В-клеточных иммунодефицитах.

*γ-Глобулины* (в норме – 15 – 20 %), их содержание снижается при иммунодефицитах (агаммаглобулинемия и др.), системной красной волчанке; повышается при активном инфекционно-воспалительном процессе, системных васкулитах, парапротеинемических гемобластозах с М-градиентом.

*α<sub>1</sub>-Глобулины* (в норме – 1 – 8 %), повышаются при активном инфекционно-воспалительном процессе.

*α<sub>2</sub>-Глобулины* (в норме – 1 – 8 %), повышаются при активном инфекционно-воспалительном процессе, нефротическом синдроме, парапротеинемических гемобластозах с М-градиентом, системных васкулитах.

*β-Глобулины* (в норме – 10 – 12 %), повышаются при гиперлипопротеинемии, парапротеинемических гемобластах с М-градиентом в зоне ββ-глобулинов.

*Альбумины* (в норме – 4 – 60 %), их уровень сни-

жается при нефротическом синдроме (гломерулонефрит, вторичный амилоидоз), сахарном диабете, печеночной недостаточности (острый гепатит с клиникой печеночной комы, хронический гепатит, цирроз печени), при голодании, опухолях пищевода, желудка, кишечника, кардиоспазме, ожогах, синдроме сдавления, абсцессах, почечной недостаточности, нагноительных процессах, частых плевральных пункциях, парацентезах, лимфоме.

*β-Липопроотеиды* (липопротеиды низкой плотности) в норме 1,3 – 5,4 ммоль/л, снижаются при нарушении функции печени, алкоголизме, беременности, гипотиреозе, дисгаммаглобулинемии, нефротическом синдроме, панкреатите, стероидной терапии; повышаются при гипотиреозе, диабете, дисгаммаглобулинемии, нефротическом синдроме, острой порфирии, атеросклерозе.

*Антинуклеарный фактор* (в норме отсутствует) определяется в низких титрах как неспецифический признак при различных инфекционно-воспалительных заболеваниях; обнаруживается в высоких титрах при системной красной волчанке, хроническом гепатите в стадии активации процесса, ревматоидном артрите, других системных васкулитах.

Одним из ранних и чувствительных показателей нарушения пигментного обмена является увеличение



содержания уробилиногена в моче. Увеличение содержания билирубина в сыворотке крови происходит преимущественно за счет связанной (конъюгированной) его фракции. В клинической практике наибольшее значение приобрело определение активности АЛТ в крови, причем диагностическое значение имеет активность фермента, в 10 и более раз превышающая нормальные показатели (0,3 – 0,6 нмоль/л или до 40 МЕ). Гиперферментемия может служить одним из основных показателей при диагностике безжелтушной формы гепатита А. Широкое применение в практике имеет определение коллоидных проб – повышение тимоловой пробы и снижение сулемового титра.

Верификация диагноза гепатита А достигается серологическими методами: определение в ИФА IgM-анти-НАV в первые 2 – 3 нед. болезни или в 4-кратном нарастающем титре IgG-анти-НАV в желтушный период и в период реконвалесценции.

*Дифференциальная диагностика.* В продромальный период гепатит А дифференцируют от гриппа и других острых респираторных заболеваний, энтеровирусной инфекции, тифо-паратифозных заболеваний, некоторых острых кишечных инфекций. В желтушный период необходима дифференциальная диагностика с желтушными формами инфекционного мо-

нонуклеоза, лептоспироза, псевдотуберкулеза, желтухами гемолитического, токсического и обтурационного генеза. *Лечение.* Все больные манифестными формами болезни подлежат госпитализации. В большинстве случаев гепатит А завершается спонтанным выздоровлением, больные не нуждаются в активных лечебных мероприятиях. Обычно больным необходимо создать условия, обеспечивающие минимальную нагрузку на функции печени и способствующие самоизлечению. Комплекс лечебных мероприятий включает щадящий режим и рациональную диету. Больным назначают постельный режим на период разгара заболевания. Физическая нагрузка под контролем клинико-биохимических показателей разрешается реконвалесцентам спустя 3 – 6 мес. после выписки из стационара.

Пища должна быть достаточно калорийной (соответственно физиологической норме), содержать полноценные белки, углеводы и жиры (исключая лишь трудноперевариваемые жиры – говяжий, бараний, свиной). Этому соответствует стол № 5 (по Певзнеру). Показан частый (5 – 6 раз в сутки) прием пищи. Объем жидкости (щелочные минеральные воды, чай, соки, кисели) составляет 2 – 3 л/сут. Рацион максимально обогащается естественными витаминами за счет включения в него фруктов, овощей, соков. Диетиче-

ские ограничения рекомендуют реконвалесцентам в течение 6 мес. после выписки из стационара.

Больным средней тяжести и тяжелой формой гепатита А назначают энтеральные или, если больной не может принимать их внутрь (например, из-за рвоты), парентеральные дезинтоксикационные средства.

Для стимулирующего воздействия на метаболические процессы назначают сбалансированную витаминотерапию, включающую витамины группы В, С, жирорастворимые. С этой же целью в период ранней реконвалесценции применяют метилурацил, гепатопротекторы. По показаниям в фазе угасания желтухи (восстановления оттока желчи) используют желчегонные препараты.

Реконвалесценты гепатита А подлежат диспансерному клинико-лабораторному наблюдению в течение 3 мес. (при наличии остаточных явлений – и более).

*Профилактика.* Проводят комплекс санитарно-гигиенических мероприятий. Инфицированные лица изолируются на 28 дней от начала болезни. Контактные лица подлежат наблюдению и биохимическому обследованию на протяжении 35 дней после изоляции больного. В очагах проводится дезинфекция хлорсодержащими препаратами, вещи больных подвергаются камерной дезинфекции.

Иммунопрофилактика гепатита А достигается при-

менением донорского иммуноглобулина, который вводят внутримышечно в виде 10 % раствора (детям до 10 лет по 1 мл, старше 10 лет и взрослым по 1,5 мл).

Современная вакцина против гепатита А представляет собой достаточно хорошо очищенную взвесь частиц вируса, инфекционное начало которых полностью инактивировано формальдегидом. Две прививочные дозы, введенные с интервалом в 3 нед., создают иммунитет, сравнимый по прочности с тем, который оставляет перенесенное заболевание. Третью дозу вакцины обычно рекомендуют вводить для подкрепления иммунитета и преодоления возможного временного иммунодефицита через 6 мес. и более после второй дозы. Опыт применения вакцин показывает, что хороших результатов можно добиться и с применением двухдозовой схемы вакцинации. Создаваемый этими вакцинами иммунитет усиливается после ревакцинации и сохраняется до 20 лет.

Вакцинация населения против гепатита А эффективна тогда, когда общее число невосприимчивых к вирусу, включая привитых и лиц, перенесших естественную инфекцию, достигнет и будет стабильно сохраняться на уровне 90 – 95 %. Лишь в этом случае можно добиться резкого ограничения циркуляции природного вируса гепатита А.

Каких-либо серьезных осложнений вакцинация против гепатита А не дает, ее компоненты не обладают аллергенным или побочными эффектами, хотя у части привитых наблюдается недомогание, головная боль, тошнота в первые дни после прививки, кратковременное жжение или боль в месте инъекции.

Для экстренной профилактики гепатита А применяют гамма-глобулин. Эффективность профилактики находится в прямой зависимости от содержания в используемом препарате специфических антител к вирусу. В связи с этим имеет смысл применять препараты гамма-глобулина, специально отобранные или изготовленные из крови, содержащей анти-НАV в высоком титре (не менее 1: 2 000 – 1: 10 000). Внутримышечное введение иммуноглобулина до заражения вирусом или в ранний инкубационный период может предотвратить или ослабить клиническое течение заболевания. Продолжительность пассивного иммунитета не превышает 5 – 6 мес. Поэтому надежды на массовое применение гамма-глобулина с профилактической целью в коллективах не оправдались. Единственным надежным средством предотвращения болезни является вакцина.

Неспецифическая профилактика гепатита А заключается в улучшении санитарно-гигиенических условий жизни.

## 11.2. Гепатит В

### 11.2.1. Острый гепатит В

Острый гепатит В – острое воспаление печени, вызванное вирусом гепатита В (HBV), семейства *Hepadnaviridae*.

*Исторические сведения.* Вирус гепатита В открыт в 1967 г. Прогресс в изучении гепатита В связан с обнаружением поверхностного антигена вируса HBsAg – основного маркера гепатита В. За это открытие американский исследователь Б. Бламберг был награжден Нобелевской премией (1977). Открытие вируса гепатита В (частицы Дейна) и его дальнейшее изучение позволили получить принципиально новую информацию об этом заболевании.

*Этиология.* Это сложноорганизованный вирус из не таксономической группы *Hepadnavirus* (*hepar* – печень, *dna* – ДНК, то есть ДНК-содержащий вирус), поражающий преимущественно клетки печени. Циркулирующие в крови больных частицы HBV морфологически подразделяются на три типа: 1) мелкие полиморфные сферические частицы со средним диаметром 22 нм; 2) тубулярные формы разной длины, но практически того же диаметра; 3) крупные сфериче-

ские частицы диаметром 42 – 45 нм (частицы Дейна), это – полный вирион, который имеет ядро, окруженное оболочкой. Внешняя оболочка состоит из трех белков: главного, среднего и большого. Геном HBV представляет собой кольцевую молекулу ДНК, состоящую примерно из 3200 нуклеотидов, наименьшую среди всех известных в настоящее время вирусов. ДНК вируса гепатита В является двухцепочечной: короткая «плюс» – цепь составляет 50 – 80 % «минус» – цепи. Вирус имеет ДНК-полимеразу, которая необходима для достройки внутренней цепи ДНК, и 4 антигена – поверхностный (HBsAg), сердцевидный (HBcAg или HBcorAg), антиген инфекционности (HBeAg, входит в состав HBcorAg), а также HBxAg. Первые три антигена (HBsAg, HBcorAg, HBeAg) и антитела к ним изучены довольно хорошо, роль HBxAg и анти-HBx пока полностью не выяснена.

HBsAg неоднороден, он содержит общую детерминанту а и 4 различающихся детерминанты: d, y, w, g. На поверхности HBsAg имеется рецептор, который служит для прикрепления HBsAg к рецептору на поверхности гепатоцита. Именно этим обеспечивается гепатотропность вируса и ограниченный круг хозяев – человек и человекообразные обезьяны. Поверхностный антиген (HBsAg) реплицируется в цитоплазме гепатоцитов, часть его используется для сборки виру-

са, другая часть секретируется в межклеточное пространство и циркулирует в крови.

Капсид (внутренняя оболочка вируса) представлен НВс-антигеном (НВсАг – «коровский антиген», от слова *cow*), который окружает вирусную ДНК, взаимодействуя с ней. В ядрах гепатоцитов НВсАг локализуется в свободной форме. В состав НВсАг входит НВеАг. Имеется два антигенных варианта НВеАг: НВеАг-1 и НВеАг-2, отличающиеся по степени связи с НВсАг. В сыворотке крови выявляют свободный НВеАг, отражающий степень вирусной репликации.

Вирус гепатита В – самый изменчивый из ДНК-содержащих вирусов. В различных регионах мира выделено 6 основных генотипов HBV, обозначенных А, В, С, D, Е и F. Установлено, что генотип F HBV чаще выявляется у больных с тяжелым течением заболевания.

В настоящее время обнаружено более 150 мутантных форм вируса, при этом мутации затрагивают различные гены HBV. Установлено, что происходит постепенное вытеснение «дикого» штамма вируса гепатита В штаммом мутантного вируса по Pre-core ДНК HBV.

У носителей HBV появление вируса-мутанта приводит к прекращению синтеза НВеАг, атаке иммунных клеток на пораженные вирусом гепатоциты и про-



грессированию болезни. В большинстве случаев эти больные плохо поддаются лечению препаратами интерферона, хотя применяемые вакцины против гепатита В защищают человека от заражения различными генотипами и Pre-core-мутантом вируса гепатита В.

HBV устойчив во внешней среде. Он теряет способность вызывать заражение при автоклавировании при температуре 120 °С через 45 мин, стерилизации сухим паром при температуре 180 °С в течение 60 мин, при кипячении – в течение 30 мин, а также при прогревании при температуре 60 °С в течение 10 ч. Он не чувствителен к кислым значениям pH, но разрушается в щелочной среде. Губительно действуют на вирус перекись водорода, УФ-облучение, хлорамин, формалин, фенол.

В патогенезе вирусного гепатита В особая роль принадлежит HBsAg-поверхностному антигену HBV. К настоящему времени идентифицировано 8 подтипов HBsAg: ayw1, ayw2, ayw3, ayw4, ayg, adw2, adw4, adr. При этом в Европе, Северной Америке и Африке преобладают подтипы adw и ayw, а в Юго-Восточной Азии и на Дальнем Востоке – adr, adw, ayw, ayg.

Довольно детально расшифрована последовательность нуклеотидов в геноме вирусной частицы и уточнены гены, кодирующие определенные белки вируса. Установлено, что ДНК HBV включает в себя 4 гена (S,

С, Р и Х), перекрывающиеся друг друга.

Ген S состоит из трех зон, этим геном кодируются белки наружной оболочки вируса – поверхностный антиген (HBsAg), Pre-S1 и Pre-S2. Область пре-S1 играет важную роль в проникновении вируса в клетки печени. Ген S экспрессируется на очень высоком уровне только в клетках печени и под влиянием стероидных гормонов. Эти данные объясняют тот факт, что риск развития хронического гепатита, формирования гепатомы для мужчин больше, чем для женщин, у которых уровень стероидных гормонов ниже.

Ген С кодирует белок капсида – НВсАg, ген Р – фермент ДНК-полимеразу, ген Х – белок, активирующий экспрессию генов вируса.

Известно, что в той или иной зоне генома под действием различных факторов могут происходить точечные мутации. Это отражается на серологическом профиле маркеров, не укладывающемся в обычную трактовку результатов, и на клиническом течении гепатита В. Так, описаны вспышки острого гепатита В, когда в сыворотке крови обнаруживался только HBsAg, а других маркеров, обычных для типичного HBV, не было выявлено. Обнаруженные при этом вирусные частицы были крупнее, чем классический (дикий) вариант HBV. Этот вирус называли вирусом гепатита В 2-го типа. Установлено также, что мутация

в Pre-C зоне вируса может приводить к тяжелому течению гепатита с высоким уровнем рецидивов после терапии реафероном, к развитию фульминантного гепатита В. Интересно, что при этом HBeAg не выявляется. Стандартная вакцина против ВГВ, приготовленная из дикого штамма вируса, не защищает от инфицирования HBV с мутацией в S-зоне. Вирус гепатита В обладает высокой инфекциозностью. *Эпидемиология.* Источником инфекции являются больные острым и хроническим гепатитом В и вирусоносители. Механизм передачи инфекции – гемоконтактный, который реализуется искусственными и естественными путями передачи, а именно парентеральным, половым, от матери к плоду. По степени концентрации вируса в биоматериалах их можно расположить в порядке убывания следующим образом: кровь, сперма, вагинальные выделения, выделения из шейки матки, слезы, пот, слюна, фекалии.

Распространению вируса способствует такая особенность гепатита В, как продолжительная и интенсивная вирусемия у людей, часто не имеющих внешних признаков болезни. Достаточно  $10^{-7}$  мл инфицированной сыворотки крови, чтобы заразиться. HBV в 100 раз более заразен, чем ВИЧ.

Передача вируса от матери ребенку осуществляется во время беременности, в ходе родов и в пост-

натальный период. Риск перинатального заражения плода от матери, больной гепатитом В или вирусоносительницы, может достигать 40 %. Предполагается, что к тому же 30 % детей, рожденных от HBsAg-позитивных матерей, инфицируются между 1-м и 5-м годами жизни. При этом у большинства детей развивается первично-хронический гепатит.

На рубеже столетий в связи с колоссальным ростом наркомании все большее значение стало приобретать распространение HBV среди потребителей внутривенных наркотических средств. Именно в связи с ростом наркомании в конце XX столетия на территории России произошли существенные структурные изменения в способах заражения вирусами гепатитов В и С: уменьшился вклад медицинских манипуляций в распространение вирусного гепатита, при этом резко увеличилось число лиц, заразившихся в результате внутривенного введения наркотиков. На разных территориях доля инфицирования этим путем колебалась от 10 до 70 – 90 %. Интенсивность инфицирования зависела от того, использовался ли готовый наркотик в шприце, произошел ли забор наркотика из общей емкости и т. п.

Группу риска по инфицированию гемоконтактным путем составляет медицинский персонал, который по частоте выявления маркеров HBV распределен на 3

группы: а) наивысшие показатели – сотрудники гемодиализного и гематологических отделений; б) работники лабораторного, реанимационных и хирургических отделений и в) наименьшие показатели – сотрудники отделений терапевтического профиля. Высокий риск и уровень инфицирования позволяет считать вирусный гепатит В профессиональным заболеванием медицинского персонала лечебно-профилактических учреждений.

Вирус в крови больного человека появляется задолго до клинической манифестации болезни и за 2 – 8 нед. до возникновения биохимических сдвигов в крови. Кровь сохраняет заразность в течение всего острого периода болезни, а также при формировании хронического носительства или хронического вирусного гепатита.

Для острого гепатита В характерны весенний и осенний подъемы заболеваемости, возможны семейные очаги болезни.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* Патогенетически выделяют следующие варианты возможной реакции человека при инфицировании HBV: а) *восприимчивый* – никогда не болел гепатитом В, у него нет иммунитета, и он восприимчив к болезни; необходима вакцинация; б) *иммунный* – переболел гепатитом В и не восприимчив к инфекции при по-

вторном заражении; в) *носитель HBV* – человек заражен, но клинических проявлений болезни нет, хорошее самочувствие, однако существует опасность заражения окружающих, у него со временем может развиться хронический гепатит, цирроз печени и гепатокарцинома.

Вирус гепатита В чаще всего поражает печень, но имеет сродство и к другим тканям: вирус обнаруживается в почках, селезенке, поджелудочной железе, коже, костном мозге и мононуклеарах периферической крови. Вирус начинает циркулировать в крови за 1 мес. и даже ранее до развития болезни и при остром ее течении перестает обнаруживаться в крови через 3 – 4 нед. после начала заболевания.

В механизме развития гепатита выделяют несколько последовательных фаз: а) заражение; б) фиксация вируса на гепатоците и проникновение внутрь клетки; в) репликация вируса и выделение его на поверхность гепатоцита и в кровь; г) включение иммунологических реакций, направленных на элиминацию вируса; д) поражение других органов и систем; е) формирование иммунитета, элиминация вируса, выздоровление или недостаточность иммунных механизмов для освобождения от вируса с трансформацией процесса в хронический.

Значительную роль в развитии патологического

процесса гепатита В играют аутоиммунные реакции, т. е. иммунная реакция на собственные компоненты гепатоцитов (полиальбумин, липополипротеид, фрагменты мембран митохондрий и др.). В результате происходит разрушение не только зараженных, но и незараженных гепатоцитов. Таким образом, HBV играет пусковую роль в развитии аутоиммунного компонента гепатита В. Определенную роль имеют и циркулирующие иммунные комплексы HBsAg с антителами к нему. Как полагают, эти комплексы определяют внепеченочные поражения при гепатите В, такие как гломерулонефрит, узелковый периартериит и др.

Очищение печени от вируса происходит путем гибели инфицированных гепатоцитов за счет реакции клеточного цитолиза. Освобождающиеся при этом антигены вируса (HBcorAg, HBeAg, HBsAg) и вырабатываемые к ним специфические антитела образуют иммунные комплексы, которые фагоцитируются макрофагами и выводятся почками. Но иммунные комплексы могут при определенных условиях вызвать развитие при HBV-инфекции иммунокомплексной патологии в виде гломерулонефрита, артериита, кожных проявлений и т. п.

В результате иммунного ответа на антигены вируса развивается острый гепатит, выраженность которого варьирует от безжелтушного до фульминантного. В

большинстве случаев при остром гепатите В иммунная система обеспечивает элиминацию вируса еще до того, как произошла его окончательная интеграция в клеточный геном, что обеспечивает благоприятное течение и выздоровление. При этом виремия и присутствие в печени вирусных антигенов HBeAg, пре-S, HBcAg кратковременны. Неспецифические факторы защиты и иммунные реакции определяют разрешение острого гепатита В, через 4 – 6 нед. после появления первых симптомов заболевания из сыворотки крови исчезает HBsAg, и лишь у 5 – 10 % больных имеет место хронизация процесса, которая сопровождается HBs-антигемией. Отсутствие адекватного иммунного ответа на активную репликацию вируса (что может быть обусловлено низкой продукцией интерферона или ингибцией клеточного ответа на интерферон терминальным протеином) определяет переход болезни в хроническую форму. В этих случаях цитотоксические Т-клетки становятся неэффективными, репликация вируса гепатита В продолжается. Неблагоприятное течение острого вирусного гепатита с исходом в хронический может быть связано с нарушением иммунологической функции лимфоцитов и моноцитов, инфицированных HBV. Наконец, неэффективность иммунной защиты может быть связана с возникновением мутантных форм вируса в результате им-



мунного воздействия на его геном. Это обеспечивает вирусу возможность избежать иммунный надзор и не элиминироваться.

Лишь у 30 – 40 % больных хроническим гепатитом В имеется в анамнезе указание на перенесенную желтушную форму острого вирусного гепатита В, что и подтверждает большую склонность к хронизации легких и субклинических форм гепатита.

Морфологические изменения в печени при остром гепатите В характеризуются более выраженными, чем при гепатите А, некробиотическими процессами, локализованными преимущественно в центролобулярной и перипортальной зонах печеночной доли. Наблюдается гидропическая («баллонная») дистрофия гепатоцитов, фокальные, ступенчатые, а при тяжелом течении болезни – субмассивные и массивные некрозы. Характерны активация и пролиферация звездчатых эндотелиоцитов (клеток Купфера), перемещающихся к зонам некроза, где вместе с лимфоцитами, плазмоцитами, гистиоцитами и фибробластами они образуют мононуклеарно-гистиоцитарные инфильтраты.

Возможны два механизма гибели печеночных клеток. Прежде всего это некроз, для которого характерны цитоплазматическая складчатость, набухание органелл, пикноз хроматина, при этом клеточные орга-

неллы концентрируются вокруг ядра, происходят лизис цитоплазматической оболочки и гибель клеточных органелл. Вокруг гибнущих клеток обычно возникает воспаление, которое затем трансформируется в фиброзный процесс. Вторым механизмом гибели клеток – апоптоз. В его развитии принимают участие интерлейкины, трансформирующий фактор роста (TGF). Под действием последнего клетка вступает на путь апоптоза. При сохраненной целостности плазматической мембраны и внутриклеточных органелл клетка гибнет. Примером апоптотических телец являются тельца Каунсилмена. В целом для циклически протекающего острого гепатита В характерны гидропическая дистрофия гепатоцитов, очаговые некрозы и круглоклеточная инфильтрация портальных полей.

Для холестатических форм гепатита В характерно вовлечение в патологический процесс внутрипеченочных желчных ходов с образованием в них «желчных тромбов», накоплением билирубина в гепатоцитах. При молниеносном гепатите преобладают распространенные «мостовидные» и мультилобулярные некрозы, приобретающие субмассивный или массивный характер распространения.

*Клиническая картина острого гепатита В.* В зависимости от характера течения, выраженности проявлений болезни, фазы вирусной инфекции, глуби-

ны морфофункциональных нарушений, осложнений и исходов заболевания различают несколько клинико-морфологических вариантов и форм гепатита В.

I. По цикличности течения.

A. Циклические (самолимитирующиеся), острые формы:

– острый гепатит с преобладанием цитолитического компонента;

– острый гепатит с преобладанием холестатического синдрома;

– затяжная форма гепатита В;

– холестатический вирусный гепатит В. Б. Ациклические формы:

– молниеносный (фульминантный) гепатит В;

– хронический гепатит В с подразделением по степени активности процесса:

1) с минимальной активностью (так называемое хроническое вирусоносительство и хронический персистирующий гепатит В);

2) со слабо выраженной активностью;

3) с умеренно выраженной активностью;

4) с высокой активностью процесса фазы вирусной инфекции: а) репликативная, б) интегративная.

II. По степени выраженности симптомов: субклиническая, стертая, безжелтушная, желтушная.

III. По степени тяжести заболевания: легкая, сред-

ней тяжести, тяжелая.

IV. По осложнениям.

А. Специфические осложнения:

– острая печеночная недостаточность;

– геморрагический синдром;

– портальная гипертензия;

– отечно-асцитический синдром;

– обострения и рецидивы гепатита. Б. Неспецифические осложнения:

– суперинфекция (вирусная, бактериальная);

– активизация эндогенной инфекции (вирусно-бактериально-грибковая ассоциация);

– обострение сопутствующих заболеваний.

V. По исходам.

А. Выздоровление:

– полное;

– с остаточными явлениями. Б.

Смерть как следствие:

– острой печеночной недостаточности;

– цирроза печени;

– гепатоцеллюлярного рака.

Клинические проявления гепатита В во многом схожи с таковыми при гепатите А.

*Острая (циклическая) форма.* Наиболее частая среди манифестных форм болезни. В ее течении выделяют четыре периода: инкубационный, продро-

мальный (преджелтушный), разгара (желтушный) и реконвалесценции.

*Инкубационный период* при гепатите В колеблется от 6 нед. до 6 мес., в среднем составляет 60 – 120 дней.

*Продромальный период* длится в среднем 4 – 10 дней, иногда укорачивается или удлиняется до 1 мес. Для него характерны астеновегетативный, диспепсический, артралгический и смешанные синдромы. В последние дни этого периода увеличиваются размеры печени и часто селезенки, появляются первые признаки нарушения пигментного обмена в виде холурии, обесцвечивания кала и иногда кожного зуда. У некоторых больных отмечаются уртикарный дерматит, васкулит, у детей описан папулезный акродерматит.

При лабораторном обследовании больных в моче обнаруживают уробилиноген, а иногда и билирубиновые тела. В крови повышается активность АЛТ, обнаруживается HBsAg, нередко HBeAg и IgM-анти-HBc.

Клинические проявления безжелтушной формы совпадают с таковыми в продромальный период. В желтушный период различают фазы нарастания, максимального развития и угасания симптомов.

*Желтушная форма.* Продолжительность периода разгара составляет 2 – 6 нед. с колебаниями от нескольких дней до нескольких месяцев при затяжном

течении болезни.

Желтушность вначале выявляется на слизистых оболочках полости рта (небо, уздечка языка) и склерах, а затем быстро распространяется на лицо, туловище и конечности. Интенсивность желтухи нередко соответствует степени тяжести болезни, при тяжелых формах она может приобретать «шафранный» оттенок. Желтуха также проявляется потемнением мочи (до цвета относительно темного пива) и обесцвечиванием (до цвета белой глины) кала. Как правило, первыми желтуху обнаруживают родные и знакомые пациента по изменению цвета белков глаз с белого на лимонно-желтый. В некоторых случаях желтуха дебютирует с потемнения мочи и обесцвечивания кала.

В этот период наблюдаются и обычно прогрессируют симптомы интоксикации в виде слабости, раздражительности, нарушения глубины сна и его продолжительности, снижения аппетита, тошноты и рвоты.

Больных беспокоят тяжесть или распирающие в эпигастральной области и в правом подреберье, особенно после еды, обусловленные растяжением капсулы печени вследствие ее увеличения. Реже наблюдаются острые приступообразные боли, возникновение которых связано с поражением желчных путей, перигепатитом, иногда кровоизлияниями в капсулу.

У  $\frac{1}{3}$  больных отмечается зуд кожи, интенсивность

которого не всегда коррелирует с интенсивностью гипербилирубинемии. Язык длительное время обложен серым или желтоватым налетом, суховат. Пальпация живота чувствительна или болезненна в области печени и селезенки.

У большинства больных отмечается гепатомегалия, степень выраженности которой обычно соответствует тяжести болезни. Поверхность печени при пальпации гладкая, консистенция плотноэластическая. Нередко значительно увеличивается левая доля печени.

Уменьшение размеров печени при одновременном нарастании желтухи и интоксикации (рвота, слабость, сонливость) может указывать на развитие острой печеночной недостаточности и является прогностически неблагоприятным симптомом.

Плотная консистенция печени, сохраняющаяся после угасания основных симптомов болезни, может свидетельствовать о хроническом течении заболевания.

Увеличение селезенки наблюдается в первой декаде желтушного периода у  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{3}$  больных.

В этот период выявляются артериальная гипотензия, склонность к брадикардии, приглушенность сердечных тонов, систолический шум на верхушке сердца, обусловленные ваготоническим эффектом желч-

НЫХ КИСЛОТ.

Поражение нервной системы характеризуется головной болью, сонливостью в дневное время и бессонницей по ночам, раздражительностью или эйфорией.

Период угасания желтухи сопровождается уменьшением проявлений интоксикации при сохранении астеновегетативного синдрома.

В период реконвалесценции, продолжающейся 2 – 12 мес., иногда и более, симптомы болезни постепенно угасают, но довольно долго могут сохраняться незначительные отклонения функциональных печеночных тестов, астения, вегетативные расстройства, ощущение дискомфорта в правом подреберье.

Степень выраженности клинико-функциональных нарушений обычно соответствует форме тяжести болезни. Течение вирусного гепатита В утяжеляют такие заболевания, как сахарный диабет, язвенная болезнь, системные заболевания крови, прием наркотиков, тяжелые физические нагрузки и др. Среди госпитализированных в стационар больных острым гепатитом В (госпитализируются в основном больные желтушной формой гепатита) преобладает среднетяжелая форма болезни, которая встречается более чем у  $2/3$  больных (легкая и тяжелая формы – с одинаковой частотой).



При легкой форме гепатита В явления интоксикации непродолжительны и минимальны, желтуха кратковременна (1 – 2 нед.) и мало выражена (билирубинемия до 85 – 100 мкмоль/л), активность АЛТ умеренно повышена, диспротеинемия незначительна.

Для формы средней тяжести характерны умеренная выраженность признаков интоксикации, яркая и более продолжительная желтуха (билирубинемия до 200 – 250 мкмоль/л), иногда геморрагии в виде петехий и кровоизлияний в местах инъекций, более значительное отклонение других функциональных проб печени, но зависимость активности АЛТ от тяжести болезни выявляется не всегда. Тяжелая форма болезни характеризуется резко выраженными симптомами интоксикации в виде недомогания, адинамии и вялости больных, отсутствия аппетита или полного отвращения к пище и даже к ее запаху. У многих больных отмечаются постоянная тошнота и повторная рвота, наблюдается инсомния, иногда эйфория. Частым проявлением тяжелой формы гепатита является геморрагический синдром в виде носового кровотечения, петехий на коже и геморрагий в местах инъекций, может наблюдаться желудочно-кишечное кровотечение, у женщин – метроррагии.

Функциональные пробы печени значительно изменены (высокая степень билирубинемии, диспротеи-

немии и ферментемии), нередко снижается уровень факторов свертывания крови.

Стертые и безжелтушные формы гепатита обычно выявляются в ходе эпидемиологического и лабораторного обследования.

*Безжелтушная форма.* При безжелтушной форме гепатита изменения печени по сравнению с острой циклической формой выражены меньше. Печень несколько увеличена, с закругленным краем и гладкой поверхностью, слегка дрябловата. Макроскопически при лапароскопии иногда находят картину большой красной печени. Гистологически выявляется: баллонная дистрофия гепатоцитов, изредка встречаются тельца Каунсильмена, некроз отдельных гепатоцитов. Довольно выражена пролиферация купферовских клеток, в меньшей степени проявляются воспалительные лимфомакрофагальные и нейтрофильные инфильтраты, холестаза отсутствует.

*Холестатическая форма* гепатита В встречается у 5 – 15 % больных, преимущественно у лиц пожилого возраста. Она характеризуется развитием стойкого синдрома внутripеченочного холестаза при относительно слабой выраженности синдрома цитолиза. Клинически эта форма проявляется интенсивной и продолжительной желтухой, нередко приобретающей застойный, зеленоватый оттенок, кожным зудом,

длительной ахолией стула и холурией, значительным увеличением печени, при этом у части больных обнаруживается увеличенный желчный пузырь (симптом Курвуазье). Общетоксический синдром выражен умеренно, чаще не соответствует степени гипербилирубинемии. Развитию этой формы может способствовать прием алкоголя, особенно в продромальный период, ряда лекарственных средств (противотуберкулезные препараты, «большие транквилизаторы», тетрациклиновые производные, гестагены и т. д.), сопутствующие хронические заболевания (например, сахарный диабет и др.).

Гепатит В у беременных нередко протекает более тяжело, особенно во второй половине беременности, осложняясь острой печеночной недостаточностью или нарушением беременности (отслойка плаценты, гибель плода и др.).

*Фульминантная форма.* При фульминантной (некротической, молниеносной) форме течения гепатита макроскопически печень, особенно ее левая доля, уменьшается в размерах, становится дряблой, с морщинистой капсулой и острым краем. Морфологически выявляется мультилобулярный некроз паренхимы печени. При микроскопическом исследовании гепатоциты определяются лишь в сохранившейся паренхиме по периферии долек, в состоянии гид-

ропической или баллонной дистрофии, обнаруживаются также мостовидные (от центральной вены до портального тракта) или массивные некрозы печени. Среди некротических масс встречаются тельца Каунсильмена, скопления звездчатых ретикулоэндотелиоцитов, лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов. Весьма выражен стаз желчи в капиллярах. При рассасывании некротизированной ткани печени на желтом фоне возникает крапчатость ярко-красного цвета, обусловленная расширением кровеносных сосудов, позднее определяются обширные поля темно-красного цвета. На месте некротизированной ткани печени выявляются разрастания соединительной ткани, среди которой могут образовываться ложные желчные протоки. Если больные не погибают в острый период от печеночной комы, у них формируется хронический гепатит, цирроз (постнекротический крупноузловой) печени.

*Острая печеночная недостаточность* (ОПН), возникающая при тяжелом диффузном поражении печени с преобладанием альтернативных процессов, характеризуется накоплением в крови токсичных субстанций, обуславливающих развитие психоневрологической симптоматики (острая печеночная энцефалопатия), и развитием массивного геморрагического синдрома. У больных обычно наблюдается нарастание интоксикации, усиление желтухи, «печеночный»

запах изо рта, нередко – сокращение размеров печени, артериальная гипотензия, иногда гипертермия, тахикардия, выраженная кровоточивость.

В зависимости от степени выраженности неврологических расстройств выделяют 4 стадии печеночной энцефалопатии: прекома I; прекома II (развивающаяся кома); неглубокая кома; глубокая кома (клиническая децеребрация).

*Стадия прекомы I.* Для нее свойственны нарушения сна (сонливость днем и бессонница ночью, тревожный сон с яркими, часто устрашающими сновидениями), эмоциональная неустойчивость, головокружения, ощущение «провала» (тягостное ощущение падения «в бездонную пропасть» при закрывании глаз), повторная рвота, замедленное мышление, нарушение ориентации во времени и пространстве, легкий тремор кончиков пальцев, нарушение координации.

*В стадии прекомы II* выявляются спутанность сознания, психомоторное возбуждение, сменяющееся заторможенностью, адинамией; усиливается тремор рук, языка и век.

*Неглубокая кома* характеризуется бессознательным состоянием с сохранением реакции на сильные раздражители, появлением патологических рефлексов, произвольными мочеиспусканием и дефекаци-

ей. При *глубокой коме* отмечается арефлексия, утрачивается реакция на любые раздражители.

Осложнениями острого гепатита В помимо острой печеночной недостаточности (встречающейся у 0,8 – 1 % больных) могут быть массивный геморрагический синдром, поражение желчевыводящих путей, вторичная бактериальная инфекция (пневмония, холангит, холецистит и др.). Обострения и рецидивы болезни встречаются у 1 – 1,5 % больных. Смерть связана с редкой, но крайне тяжелой молниеносной формой инфекции.

В ряде случаев (15 – 20 %) гепатит В приобретает затяжное течение. Несмотря на длительную желтушную фазу болезни (в течение нескольких месяцев), по клинико-лабораторным и морфологическим параметрам затяжной гепатит мало отличается от типичной острой, циклической формы болезни.

У беременных гепатит В нередко протекает более тяжело, особенно во второй половине беременности, осложняясь ОПН или нарушением беременности (отслойка плаценты, гибель плода и др.). Тяжелое течение гепатита В часто наблюдается у детей раннего возраста.

*Прогноз.* У 90 – 95 % больных острым гепатитом В наступает выздоровление с элиминацией HBV. У остальных имеет место хронизация процесса в виде

хронического вирусного гепатита В в фазе интеграции или репликации вируса, прогрессирующих фиброзных изменений ткани печени, переходящих нередко в цирроз или ведущих к развитию гепатоцеллюлярной карциномы. Хронизация процесса имеет место в 5 % случаев, в основном у мужчин.

*Диспансерное наблюдение.* Переболевшие острым гепатитом В подлежат диспансерному наблюдению не менее 12 мес. В поликлинике реконвалесцентов обследуют через 3, 6, 9 и 12 мес. после выписки. Проводятся клинический осмотр, лабораторное исследование (содержание общего билирубина, прямого и непрямого), сулемовая и тимоловая пробы, определение активности АЛТ, НВ-антигена в крови, выявление антител к НВАг. Переболевшие нетрудоспособны в течение 4 – 5 нед. в зависимости от тяжести перенесенной болезни. Они снимаются с учета по истечении срока диспансерного наблюдения (при отсутствии хронического гепатита) и двукратного отрицательного результата исследований на наличие НВ-антигена, проведенных с интервалом в 10 дней.

После заболевания в течение 6 мес. противопоказано проведение профилактических прививок (противостолбнячные препараты и прививки против бешенства – по показаниям).

*Лечение.* У больных острым гепатитом В терапев-

тические мероприятия те же, что и при гепатите А. При тяжелой форме болезни проводят интенсивную терапию, в комплексное лечение включают глюкокортикостероиды в суточной дозе 180 – 240 мг преднизолон, усиливают дезинтоксикационную терапию, осуществляют промывание желудка через назогастральный зонд. Выбор и методы лечения при критических состояниях проводят в соответствии с регламентирующими документами по реанимации и интенсивной терапии.

*Профилактика.* Предупреждение распространения HBV-инфекции включает меры специфической и неспецифической профилактики. Для снижения заболеваемости посттрансфузионным гепатитом В вся донорская кровь подлежит обязательному тестированию на наличие HBsAg. Доноры, у которых обнаружен HBsAg, отстраняются от донорства. Взятая у них кровь подлежит обязательному уничтожению.

Прерывание парентерального механизма передачи инфекции через медицинские инструменты, контаминированные HBV достигается их качественной дезинфекцией и стерилизацией. Так как вирус очень устойчив в ассоциации с белком, предстерилизационная обработка инструментов должна быть очень тщательной. С целью своевременного выявления инфицированных необходимо динамическое наблюдение



и обследование контактных в очагах HBV-инфекции на протяжении не менее чем 6 мес. с момента последнего обнаружения HBsAg в очаге (у вирусоносителя, больного хроническим гепатитом, острым гепатитом В).

Специфическая профилактика гепатита В – вакцинация, включенная в Национальный календарь профилактических прививок.

Вакцинацию по эпидпоказаниям проводят детям с 3-летнего возраста и всем взрослым, проживающим в семьях, где есть носитель HBsAg или больные хроническим гепатитом В.

## **11.2.2. Хронический гепатит В**

Хронический вирусный гепатит – это воспалительный дистрофически-пролиферативный процесс в печени, генетически обусловленный дефицитом клеточного и макрофагального звеньев иммунитета, длительно (более 6 мес.) протекающий, клинически проявляющийся астеновегетативным и диспепсическим синдромами, стойкой гепатоспленомегалией, нарушением функции печени, гиперферментемией и диспротеинемией.

Критерии оценки хронических гепатитов основываются на 4 основных моментах – этиологии, патогенезе, степени активности процесса и стадии хронизации

(степени фиброза).

В соответствии с решением Всемирного конгресса гастроэнтерологов (ЛосАнджелес, 1994) выделяют следующие варианты хронического гепатита:

По этиологии:

- вирусный гепатит (хронический вирусный гепатит В, С, D, хронический вирусный гепатит неизвестного типа);
- аутоиммунный гепатит;
- хронический медикаментозный гепатит;
- алкогольный гепатит;
- токсический гепатит;
- криптогенный (идиопатический) хронический гепатит.

По клинической картине:

I. Носительство HBsAg (АЛТ < 2 норм; ДНК <  $10^4$  коп/мл, или 2 000 МЕ/мл).

II. Иммуноактивный гепатит В (АЛТ > 2 норм; ДНК >  $10^4$  коп/мл, или 2000 МЕ/мл; HBeAg+).

III. Иммунотолерантный гепатит В.

Основная причина всех хронических заболеваний печени – гепатотропные вирусы. Вирус HCV обуславливает 40 – 60 % всех случаев и HBV – 10 – 15 % случаев хронического гепатита.

Особую опасность вызывает сложившаяся эпидемическая обстановка, обусловленная ростом нарко-

мании среди молодежи, в этой группе риск заражения гепатитами – от 50 до 90 %, тогда как в обычной популяции заболеваемость не превышает 5 %.

Заболеваемость вирусным гепатитом по темпам прироста и масштабам распространенности на земном шаре значительно превосходит заболеваемость многими другими вирусными инфекциями. Для сравнения: ежегодно в мире из-за внутривенного применения наркотических веществ заражаются:

– вирусом иммунодефицита человека от 80 до 160 тыс. человек, – вирусом гепатита В от 8 до 12 млн человек, – вирусом гепатита С около 35 млн человек.

В результате только этих трех инфекций (ВИЧ-инфекция, гепатиты В и С) каждый год умирают около 13 млн человек.

Многолетний анализ заболеваемости вирусным гепатитом свидетельствует об имеющейся тенденции к снижению доли острых форм болезни в общей структуре вирусных гепатитов и росту хронических форм.

Среди гепатотропных вирусов в основном распространены вирусы А, В, С, хронический процесс в печени способны вызвать вирусы В и С (табл. 33).

### *Таблица 33*

## **Исходы вирусных гепатитов**

Исход	Частота при гепатите, %		
	А	В	С
Полное выздоровление	> 99	95–97	15
Молниеносный гепатит	< 0,1–2	1	< 0,1
Носительство	0	2–5	85
Хронический гепатит	0	1–3	75
Цирроз печени	0	33	2–20
Печеночно-клеточный рак	0	5–40	15–40

Переболевшие новорожденные и грудные дети становятся носителями в 50 – 80 % случаев.

В настоящее время актуальность проблемы вирусных гепатитов определяют:

- высокая заболеваемость и летальность. Так, внедрение современных методов диагностики вирусов гепатитов В (HBV) и С (HCV) показало, что HBV инфицировано 300 – 350 млн человек. В мире носителями HCV являются, по разным данным, от 170 до 500 млн, следовательно, по меньшей мере каждый десятый житель Земли инфицирован одним из этих вирусов;

- частое развитие хронического гепатита, цирроза и первичного рака печени (уровень хронизации ВГС – до 70 – 80 %, а первичный рак печени в  $\frac{2}{3}$ — $\frac{3}{4}$  случаев этиологически связан с ВГВ и ВГС);

- значительные социально-экономические потери на терапию и профилактику этих инфекций.

В эпидемиологическом плане больные хроническими гепатитами В и С являются значительно бóльшим резервуаром инфекции, нежели больные острым гепатитом. Этому способствуют:

- длительность заболевания;
- возможность микст-инфекций;
- нередкое отсутствие яркой клинической картины;
- большое количество инвазивных диагностических и лечебных процедур, выполняемых при оказании медицинской помощи этим пациентам (нарушения дезинфекции, очистки и стерилизации эндоскопических приборов);
- недостаточный контроль в службе донорства и т. д.

*Эпидемиология.* Массовое распространение острого гепатита В в России в конце минувшего века потребовало расширения вакцинопрофилактики. Реализация этой «универсальной» стратегии позволила добиться снижения заболеваемости острым гепатитом В с 1999 по 2010 г. почти в 20 раз. Вместе с тем хронический гепатит В остается распространенной болезнью. С 1999 по 2010 г. заболеваемость стабилизировалась, составляя в 1999 г. 16 случаев на 100 тыс. человек. Оценочное число больных ХГВ около 650 тыс., а число инфицированных HBV, по разным оценкам, 2,8 – 3,0 млн человек. При этом соотно-

шение регистрации ОГВ и ХГВ в пользу последнего с тенденцией нарастания доли ХГВ до настоящего времени: показатели на 100 000 населения в 2012 г.:

– ОГВ – 1,89;

– ХГВ – 7,58;

– так называемые носители HBsAg – 28,7.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.*

Патогенез HBV-инфекции определяют как состояние иммунной системы, так и биологические свойства вируса, их сложное взаимодействие. В случаях неполноценного иммунного ответа в острой фазе болезни цитолиз вирусосодержащих гепатоцитов происходит недостаточно активно, что препятствует полному очищению печени от HBV.

HBV-инфекция имеет фазовое течение (рис. 20).



*Рис. 20.* Фазы течения гепатита В

Помимо обычного («дикого») штамма HBV у больных выявляют и мутантные варианты, которые могут приводить к более частой хронизации и поддерживать деструкцию гепатоцитов. Возникновение мутаций HBV приводит к нарушению продукции HBeAg, при этом репликация HBV и продукция HBcAg продолжают и, соответственно, меняется серологическая картина гепатита. Поэтому чаще мутантные штаммы возбудителя выявляют в случаях HBeAg-негативного хрони-

ческого гепатита В, а лечение этих пациентов имеет свои особенности.

К факторам, способствующим трансформации острого гепатита в хронический процесс, относятся снижение продукции  $\alpha$ -интерферона, ограничивающего распространение вируса из инфицированных клеток и защищающего интактные гепатоциты, наличие репликации HBV в периферических мононуклеарах, циркуляция иммунных комплексов, прямое угнетающее влияние возбудителя на функцию некоторых систем. Эти факторы предрасполагают к поражению других органов с развитием внепеченочных проявлений.

В целом ХГВ имеет много общих патоморфологических особенностей, характерных для других хронических вирусных гепатитов, проявляясь сочетанием дистрофических процессов в гепатоцитах и воспалительно-пролиферативных изменений в соединительной ткани печени.

Инфекционный процесс при ХГВ протекает в легкой желтушной, безжелтушной и бессимптомной формах. При высокой репликативной активности он приобретает прогрессивное течение с длительным персистированием и репликацией вируса, что в свою очередь еще больше угнетает иммунную систему, определяя хронизацию, а также прогрессирование хрони-



ческого гепатита.

Под воздействием HBV в печени развиваются следующие процессы: а) гибель (некроз) гепатоцитов и воспалительные реакции в органе; б) активизация тромбоцитарных факторов, нарушение процессов микроциркуляции, развитие микротромбозов; в) активизация соединительнотканых процессов и формирование фиброзираования печени.

Активизация тромбоцитарных факторов, соединительной ткани и фиброзираование способствуют воздействию на интактные гепатоциты с их последующим повреждением и развитием некрозов.

В печени отмечаютя: повышение проницаемости мембран гепатоцитов, деструкция мембран печеночных клеток, увеличение размеров гепатоцитов, – т. е. структурные и функциональные нарушения, приводящие к активации мезенхимальной ткани, снижению синтетических процессов в печени, нарушению процессов депонирования, дезактивации гепатоцитами токсических метаболитов и недоокисленных продуктов распада.

Все вышеперечисленные моменты приводят к формированию клинических и патофизиологических синдромов – гепатодепрессивного, мезенхимально-воспалительного, цитолитического, холестатического и желтушного.

Вирус в организме может существовать в свободной (эписомальной) и в интегрированной (хромосомальной) формах. Эти формы соответствуют фазам репликации и сероконверсии: в первую из них в сыворотке крови выявляются антигены (HBsAg, HBeAg), во вторую – вырабатываются антитела, особенно к HBeAg. К внепеченочным проявлениям при ХГВ относятся: сывороточная болезнь, нодозный периартериит, гломерулонефрит, эссенциальная криоглобулинемия, болезнь Джанотти (папулезный акродерматит), апластическая анемия.

При определении характера течения хронического гепатита учитывается стадия хронизации процесса, о которой судят по степени фиброза в морфологических пунктатах печени, используя индекс гистиоцитарной активности (ИГА) по Knodell.

При микроскопическом исследовании пунктатов печени при ХГВ обнаруживаются: гидропическая («баллонная»), а также зернистая и вакуольная дистрофии; изменения ядер гепатоцитов от вакуолизации до состояния некробиоза с кариолизом и кариопикнозом; регенераторные процессы (крупные гепатоциты с большими ядрами, многоядерные гепатоциты); внутридольковая лимфоидная инфильтрация. Ярко выражены изменения в портальных трактах и перипортальной зоне, проявляющиеся лимфомакрофа-

гальной инфильтрацией, которая в зависимости от активности патологического процесса находится либо в пределах портальных трактов (минимальная активность), либо разрушает внутреннюю пограничную пластинку и распространяется внутрь долек, образуя ступенчатые некрозы. Портальные тракты заметно расширены и склерозированы.

*Клиническая картина.* В большинстве типичных случаев клинические проявления хронического гепатита слабо выражены, малоспецифичны и вследствие этого нередко остаются незамеченными клиницистами. Поэтому часто имеет место прогрессирующее течение гепатита вплоть до цирроза.

Характерными и наиболее частыми симптомами ХВГ оказываются недомогание и повышенная утомляемость, которые носят интермиттирующий характер и, как правило, усиливаются к концу дня. Отмечается увеличение печени. Реже встречаются такие симптомы, как тошнота, боли в животе, мышцах или суставах. Другие типичные симптомы заболевания печени, такие как желтуха, потемнение мочи, зуд, плохой аппетит, уменьшение массы тела, телеангиэктазия и спленомегалия, встречаются значительно реже, за исключением тяжелого варианта течения хронического вирусного гепатита или цирроза печени.

В зависимости от репликативной способности ви-

руса классифицируют хронический гепатит интегративный и репликативный. *Хронический интегративный гепатит В* обычно имеет доброкачественное течение, протекает бессимптомно при нормальных биохимических показателях крови и диагностируется на основании наличия специфических вирусных маркеров, соответствующих данной фазе, и морфологических изменений. Почти у четверти больных отмечаются гистологические признаки гепатита с минимальной активностью патологического процесса в печени с сохранением целостности внутренней пограничной пластинки и слабо выраженного перипортального фиброза.

При *хроническом репликативном гепатите В* подавляющего числа больных заболевание протекает без желтухи. Субъективные и объективные проявления болезни выражены незначительно и могут в течение длительного времени не привлекать к себе внимания. Со временем появляются жалобы больных на быструю утомляемость, ухудшение общего самочувствия, слабость, головную боль, снижение работоспособности, усталость уже в утренние часы. Затем появляется потливость, нарушается сон, утрачивается ощущение свежести после ночного сна, возможна эмоциональная неустойчивость. Иногда появляются диспепсические расстройства в виде ухудшения ап-

петита, непереносимости жирной пищи, горечи во рту, подташнивания, тяжести в эпигастральной области. Возможны повторяющиеся тупые боли в верхней части живота, в области правого подреберья.

Для клинической картины хронического гепатита характерно несколько симптомов и синдромов.

*Гепатомегалия* — частый и постоянный признак при диффузных хронических заболеваниях печени. При ХГ она обусловлена лимфомакрофагальной инфильтрацией, в меньшей степени дистрофией гепатоцитов. Осмотр позволяет определить смещающуюся при дыхании «опухоль» в правом подреберье или в подложечной области. При перкуссии определяется левая граница печеночной тупости (в норме она не выходит за левую окологрудинную линию), увеличение размеров печени по Курлову (9 % 8 % 7 см в норме). Пальпаторно – печень умеренно плотная, болезненная, край ее заострен. Однако следует отметить, что болезненность печени, определяемая пальпаторно, обусловлена растяжением глиссоновой капсулы (на фоне недостаточности кровообращения) либо повышением давления в желчных ходах – при присоединении холангита.

*Гепаталгия* – в периоды активности процесса при ХГ почти у всех больных болезненность в области печени или неприятное ощущение тяжести в области

печени, которые появляются или усиливаются после физической нагрузки.

*Мезенхимально-воспалительный синдром* – его клиническими признаками являются лихорадка (вследствие нарушения инактивации пирогенов в печени и интоксикации), артралгии и миалгии, лимфаденопатия, гепатомегалия и спленомегалия, васкулиты (кожи, легких, почек). Лихорадка не выражена, не сопровождается ознобом, температура тела не превышает 38 °С.

*Гепатодепрессивный синдром* представлен широким диапазоном симптомов – от астеновегетативных и психоэмоциональных расстройств и лабильности до печеночной энцефалопатии. Для гепатодепрессивного синдрома характерны изменения центральной нервной системы – депрессия, преходящие нервно-психические нарушения, беспокойство, возбудимость, дизартрия, сонливость, периодически сменяющаяся бессонницей (сонливость днем и бессонница ночью), «хлопающий» тремор, а также снижение массы тела, геморрагические проявления – кровоточивость десен, кожи, носовые кровотечения (геморрагический диатез), «печеночный» запах изо рта, желтуха. Печеночная энцефалопатия и кома обусловлены массивными некрозами гепатоцитов, метаболическими нарушениями в мозге, вызывающими нейро-

психические сдвиги, обратимые в начальных стадиях и необратимые в конечных. Патогенез печеночной энцефалопатии обусловлен резким снижением обезвреживающей функции печени и воздействием недоокисленных токсических продуктов метаболизма азотистых соединений на мозг.

*Холестатический синдром* – в зависимости от уровня поражения выделяют внутри- и внепеченочный холестаза. При некоторых диффузных хронических заболеваниях печени наблюдается внутрипеченочный холестаза, обусловленный поражением гепатоцитов (инфекция, токсические воздействия, аллергия, нарушения обмена веществ) и внутрипеченочных желчных ходов (механическое препятствие оттоку желчи и нарушение ее формирования), на фоне которых нарушается захват, конъюгация и выведение билирубина. Клиническими проявлениями холестаза являются кожный зуд, расчесы, желтуха, оссалгии, ксантематоз, ксантелазмы, гепатомегалия, расстройства зрения в темноте. Пальцы приобретают вид «баранных палочек», ногти – «часовых стекол» (при длительном холестаза).

*Желтуха* при ХГ – паренхиматозная, она развивается редко, в основном в активной фазе хронического гепатита. Повреждение печеночных клеток ведет к нарушению пигментулавливающей функции, способно-

сти связывать (конъюгировать) билирубин с глюкуроновой кислотой. Истинная желтуха характеризуется прямой (связанной, конъюгированной) гипербилирубинемией (более 50 % от общего билирубина). Клиническими проявлениями паренхиматозной желтухи являются иктеричность склер, желтушность слизистых оболочек и кожи, потемнение мочи, обесцвечивание кала.

*Астеновегетативный синдром* — характерное проявление ХГ, он обусловлен печеночно-клеточной недостаточностью, снижением дезинтоксикационной функции печени. Больным свойственны снижение работоспособности, быстрая утомляемость, вялость, общая слабость, особенно в первую половину суток.

*Диспепсический синдром* так же, как и астеновегетативный, при хроническом гепатите связан с печеночно-клеточной недостаточностью и транзиторной портальной гипертензией. Но, кроме того, у всех больных диффузными заболеваниями печени имеют место дуоденальная дисмоторика, дуоденостаз, изменение в биохимическом составе желчи со снижением концентрации желчных кислот. Клинически диспепсический синдром проявляется плохим аппетитом, тошнотой и рвотой, отрыжкой, непереносимостью жирной пищи и алкоголя, тяжестью в эпигастрии, упорным вздутием живота, ощущением распирания в животе,



запорами, дегтеобразным стулом.

*Кожные проявления* хронического гепатита разнообразны. Весьма характерны: а) пальмарная эритема ладоней, особенно в области тенара и гипотенара; б) ксантоматомы на кистях рук, локтях, коленях, стопах, ягодицах; в) ксантелазмы на веках, обусловленные гиперлипидемией сыворотки крови или длительным холестазом; г) малиновый «кардинальский» язык с гладкой лакированной поверхностью, обусловленный дефицитом витаминов и микроэлементов. При длительном холестазе возможны изменения цвета кожи – гиперпигментация с дымчато-серой окраской естественных складок (ладоней, подмышечных впадин и т. д.), все эти изменения характерны для гемохроматоза. Иногда появляется бледность, сопровождающая анемию при аутоиммунном гепатите. Уже на стадии хронического гепатита возможно появление на коже «печеночных стигмат» – телеангиэктазий (звездчатые ангиомы, сосудистые «звездочки»), состоящих из пульсирующей центральной части и разветвлений сосудов, напоминающих ножки паука и расположенных преимущественно на верхней части тела, которые обусловлены гиперэстрогемией, изменением чувствительности сосудистых рецепторов и, возможно, атрериовенозным шунтированием. При ХГ сосудистые проявления (внепеченочные знаки) встреча-

ются у 70 % больных. Размер сосудистых звездочек колеблется от 1 до 10 мм в диаметре. Число и величина их тем больше, чем тяжелее поражение печени. Капилляриты, или расширение воспаленных капилляров, чаще выявляются на щеках и в межлопаточной области и реже – на всей грудной клетке.

*Эндокринные расстройства* развиваются вследствие гиперэстрогемии. Кроме телеангиэктазий и пальмарной эритемы для диффузных хронических заболеваний печени характерны выпадение волос в подмышечных впадинах и на лобке, снижение либидо и потенции, нарушения менструального цикла и репродуктивной функции у женщин, их «мускуляризация», гинекомастия, атрофия яичек и женский тип оволосения у мужчин («феминизация»), возможны развитие плотных отеков по типу микседематозных, гиперпигментация открытых частей тела, гипотония, брадикардия.

*Трофические расстройства* при хроническом гепатите представлены изменениями ногтей (у больных они становятся белыми).

*Неврологические расстройства.* У больных нередко развиваются полирадикулоневриты, «атрофия» мышц плечевого пояса, развивается контрактура Дюпюитрена.

*Геморрагический диатез* обусловлен нарушения-

ми белковосинтетической функции печени, свертывающей системы крови и транзиторной портальной гипертензией. Клиническими проявлениями являются геморрагии – от петехий до экхимозов, носовые и десневые кровотечения.

*Спленомегалия* возможна при хроническом вирусном гепатите до развития фазы цирроза.

*Гепаторенальный синдром* при хронических заболеваниях печени вторичен и обусловлен повреждением почек гепатотропными вирусами, а также возможны поражения по типу иммунокомплексной болезни и повреждение почек аутоантителами. Клинически проявляется азотемией.

*Гепатопанкреатический синдром* можно объяснить общностью этиологических факторов и развитием вторичного панкреатита на фоне гипертензии двенадцатиперстной кишки с развитием дуоденопанкреатического рефлюкса с забросом инфицированного содержимого кишки и нарушением оттока панкреатических ферментов. Проявляется внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (стеатореей, креатореей, амилореей), похуданием, снижением толерантности к глюкозе и гипергликемией.

*Гепатокардиальный синдром* проявляется самыми разнообразными изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы – изменениями сократитель-

ной способности миокарда, повышением давления в правых камерах сердца с развитием правожелудочковой недостаточности, гемодинамическими нарушениями без четких признаков сердечной недостаточности, нарушениями ритма и проводимости вследствие дистрофических изменений миокарда.

К особенностям клинического течения ХГВ относится явление *сероконверсии HBeAg*: исчезновение HBeAg и появление анти-HBe в крови у ранее HBeAg-положительных и анти-HBe-негативных пациентов, сопровождающееся снижением уровня HBV ДНК  $< 10^5$  копий/мл. Поэтому в зависимости от наличия или отсутствия в крови HBeAg различают хронический HBeAg-положительный и хронический HBeAg-негативный гепатит. В динамике болезни возможна реверсия HBeAg – повторное появление в крови HBeAg у ранее HBeAg-негативных и анти-HBe-положительных пациентов.

Имеют место различия в клинической картине HBeAg-положительного и HBeAg-негативного хронического гепатита В: у больных с HBeAg-негативным хроническим гепатитом В выявляется тенденция к более низкому содержанию HBV ДНК в сыворотке крови и более высокой вероятности волнообразного течения заболевания, характеризующегося постоянно повышенным или колеблющимся уровнем АЛТ в сы-

воротке крови. HBeAg-негативному хроническому гепатиту свойствен высокий уровень HBV ДНК в сыворотке крови и более высокая активность воспалительно-некротических процессов в печени. Это вариант встречается во всех странах мира, но наиболее широко распространен в Средиземноморском регионе и странах Азии. При этом большинство пациентов с HBeAg-негативным хроническим гепатитом B инфицированы мутантными штаммами HBV (мутации в *core promoter* или *precore* участках генома). Мутации обычно характерны для генотипа D HBV, который преобладает в странах Средиземноморского региона.

У больных HBeAg-позитивным вариантом ХГВ наряду с персистенцией HBsAg и HBcAg в гепатоцитах обнаруживают дистрофию и некроз нескольких групп печеночных клеток, умеренную активацию ретикулоэндотелиальной системы, незначительный фиброз и гистиолимфоцитарную инфильтрацию портальных трактов. Эти изменения характеризуют хронический минимальный гепатит с активной репликацией вируса.

Как и при любом хроническом процессе, при хроническом гепатите B периодически наблюдаются обострения и рецидивы, лабораторным маркером которых служит периодическое повышение активности печеночных аминотрансфераз более чем в 10 раз по

сравнению с верхней границей нормы и более чем в 2 раза по сравнению с исходным уровнем.

Помимо острого и хронического гепатита В выделяют так называемое носительство HBsAg: выявление в сыворотке крови пациента HBsAg на протяжении как минимум 6 мес., хотя в отдельных случаях процесс элиминации HBsAg из организма после перенесенной острой инфекции может затягиваться и занимать промежутки времени, на несколько месяцев больший.

«Носительство HBsAg», по сути, это персистирующая HBV-инфекция без выраженного воспалительно-некротического процесса в печени. Но при этом возможна реактивация гепатита В, т. е. развитие воспалительно-некротического процесса у лиц, находившихся в фазе «носительства HBsAg». Реактивация возможна и у лиц, перенесших в прошлом гепатит В.

Элиминация HBsAg из крови ежегодно регистрируется приблизительно у 0,5 % «носителей HBsAg». Но у 50 % этих пациентов после исчезновения HBsAg в крови могут обнаруживаться низкие уровни HBV ДНК, определяемые только методом ПЦР.

*Прогноз.* Хронический гепатит В в фазе интеграции, как правило, имеет доброкачественное течение. Напротив, 30 – 40 % всех случаев хронического гепатита В в фазе репликации заканчиваются циррозом и/или развитием первичной гепатоцеллюлярной

карциномы. HBV-цирроз может стать непосредственным исходом острого гепатита и проявляться спустя 2 – 15 лет после него. Пятилетняя выживаемость при HBV-циррозе составляет около 55 %, а в случаях бессимптомного малоактивного течения может превышать 70 %. У большинства больных причиной смерти становится профузное кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка или печеночная кома.

*Диагностика.* Скринингу на хронический гепатит В подлежат беременные, медицинские работники, пациенты и сотрудники медицинских учреждений, больные «на хроническом гемодиализе», реципиенты препаратов крови, лица, находящиеся в бытовых и сексуальных контактах с инфицированными HBV, больные наркоманией, лица, длительно находившиеся в заключении, лица с измененными функциональными печеночными тестами, причина которых не установлена, лица, инфицированные HCV, ВИЧ.

Диагностика ХГВ базируется в том числе на показателях лабораторных исследований:

- скрининг-тестов: ИФА (HBsAg и HBcorAb);
- маркеров репликации HBV (наличие высоких титров HBsAg, HBcorAg класса IgM, HBeAg, а также ДНК-полимеразы и ДНК HBV);
- маркеров сероконверсии (наличие антител к

структурам вируса: HBs-антител, HBcor антител класса IgG, HBe-антител и исчезновение HBV-DNA в сыворотке крови);

- маркеров цитолиза (АЛТ);

- характеристик гепатодепрессивного синдрома (снижение в сыворотке крови холинэстеразы, альбумина, протромбина, фибриногена) и мезенхимально-воспалительного синдрома (увеличение содержания в сыворотке крови  $\beta_2$  и  $\gamma$ -глобулинов);

- маркеров изменения осадочных проб печени (увеличение тимоловой и снижение сулемовой проб);

- ускорения СОЭ;

- увеличения титров IgA, IgM, IgG, IgD, ЦИК, наличия антител к тканевым и клеточным антигенам (антинуклеарные, гладкомышечные, митохондриальные антитела, LE-клетки, ревматоидный фактор);

- характеристик холестатического синдрома (увеличение в сыворотке крови щелочной фосфатазы,  $\gamma$ -глутаматтранспептидазы, холестерина и  $\alpha$ -липопротеидов, появление билирубина в моче и уменьшение или исчезновение стеркобилина в кале), синдрома желтухи (гипербилирубинемия за счет прямой конъюгированной фракции более 50 %, отсутствие стеркобилина в кале, появление уробилина в моче);

- маркеров аутоиммунных поражений печени (антинуклеарные антитела, антитела к гладкой муску-



латуре, антимиохондриальные антитела, антитела к печеночно-специфическому липопротеину и к антигенам мембраны печени, аутоантитела к микросомальным антигенам почек, поджелудочной железы).

*Инструментальная диагностика.* Для подтверждения физикальных данных применяют методики УЗИ и КТГ, позволяющие определить размеры и структуру печени и селезенки. Все шире в практику входит эластография печени с использованием аппарата «Фиброскан». Реже используются доплеровская сонография, реография сосудов печени. Но ведущим в диагностике и дифференциальной диагностике ХГ является проведение пункционной биопсии печени с гистологической оценкой (биопсия печени – «золотой стандарт» в оценке стадии повреждения печени) и/или эластография. Последняя, в отличие от диагностики заболеваний печени с помощью ультразвука, основывается на сканировании паренхимы печени с установлением степени ее плотности. Эластография печени дает возможность оценить степень выраженности фиброза (тканевой перестройки в печени, в ходе которой нормальная печеночная ткань сменяется соединительной тканью). Данная информация, необходимая для адекватной постановки диагноза, обладает точностью в интервале 88,6 – 99,0 %. При этом процедура занимает 5 – 15 мин и не причиняет паци-

енту никакого дискомфорта.

О полном выздоровлении от ХГВ можно говорить в случае полного прекращения репликации вируса, когда в сыворотке крови определяются анти-НВs, анти-НВе и анти-НВс IgG, а в ткани печени отсутствуют ДНК НВV и антигены вируса.

*Дифференциальная диагностика.* Хронический вирусный гепатит чаще всего приходится дифференцировать от: так называемых остаточных явлений острого гепатита; наследственных пигментных гепатозов; болезни Вильсона – Коновалова и других наследственно обусловленных болезней обмена веществ (гликогеноз, тирозиноз, амилоидоз и др.); фиброхолангиокистоза, или врожденного фиброза; аутоиммунного гепатита; гепатитов-синдромов; алкогольного гепатита; жирового гепатоза (стеатоза печени).

Необходимо дифференцировать хронический гепатит В, носительство НВsAg и разрешающийся гепатит, т. е. перенесенный острый или хронический гепатит в анамнезе.

О носительстве НВsAg свидетельствуют наличие в крови НВsAg в течение более чем 6 мес., уровень НВV ДНК в сыворотке крови менее  $10^5$  копий/мл, нормальные показатели активности АЛТ в сыворотке крови, отсутствие гистологической картины гепатита по данным исследования биоптатов печени.

Основные отличия разрешающегося гепатита от ХГВ – отсутствие в крови HBsAg, отсутствие в сыворотке крови HBV ДНК и нормальный уровень АЛТ.

*Лечение.* При хроническом гепатите В в стадии ремиссии больным не требуется лечения. Но необходимо рекомендовать соблюдение пациентом режима и диеты. С целью профилактики обострений можно периодически назначать прием гепатопротекторов, поливитаминов и желчегонных средств. При обострении хронического гепатита больной подлежит госпитализации в стационар для проведения адекватной терапии.

Базисная терапия включает: диету (стол № 5) с индивидуальными модификациями и ограничением поваренной соли, курсовой прием минеральной воды; средние дозы витаминов С, Р, Е; показаны средства, нормализующие биоценоз кишечника (лакто- и колибактерии, бификол и др.). Оправдано назначение энтеродеза, энтерола, при необходимости – панкреатина, энзистала, фестала и других полиферментных препаратов, показаны гепатопротекторы, настои трав со слабовыраженным желчегонным и преимущественно спазмолитическим действием.

Холестатический синдром купируют назначением адсорбентов желчных кислот (препаратов ненасыщенных жирных кислот). При выявлении аутоиммун-

ного синдрома показаны иммунодепрессанты, аза-тиоприн, делагил, глюкокортикоиды, а также плазмо-сорбция.

Показанием к назначению противовирусных препаратов является наличие в сыворотке крови HBeAg и ДНК вируса гепатита В (HBV-DNA), ДНК-полимеразы и ДНК вируса гепатита В (т. е. активная вирусная репликация). При решении вопроса о назначении противовирусной терапии учитывают ее ожидаемую эффективность, предикторами которой являются: небольшая длительность инфекционного процесса, молодой возраст, пациенты женского пола, неотягощенный преморбидный фон (алкоголизм, наркомания, иммунодефицитные, аутоиммунные и сопутствующие хронические заболевания), отсутствие микст-гепатита, признаков выраженного холестаза, цирроза печени, а также побочного действия интерферона, значительное повышение активности АЛТ, исходно невысокие показатели ДНК HBV.

Комбинированная этиотропная терапия при хроническом гепатите В включает ИФН- $\alpha$  (предпочтение отдается пегилированному ИФН- $\alpha$  в дозе 1,5 мкг/кг массы тела 1 раз в неделю подкожно или внутримышечно) в сочетании с ламивудином (150 – 300 мг/сут ежедневно) или другими синтетическими нуклеозидами (фамцикловир – 750 мг/сут, азидотимидин – 600 мг/

сут, зальцитабин – 2,25 мг/сут).

Продолжительность лечения для HBeAg-положительных пациентов с гепатитом составляет 16 нед., для HBeAg-отрицательных пациентов – 12 мес. Длительность терапии может быть увеличена у пациентов, у которых не произошла сероконверсия HBeAg. Однако оптимальная длительность терапии больных ХГВ до настоящего времени окончательно не установлена.

Оценку эффективности этиотропной терапии осуществляют на основании следующих критериев – достижение клинической ремиссии, нормализация (снижение) АЛТ, исчезновение маркеров активной вирусной репликации (HBeAg, ДНК HBV, появление анти-HBe), снижение концентрации (элиминация) HBsAg и «морфологическое» улучшение. Больных, у которых в процессе лечения не наблюдается клинико-лабораторных изменений, расценивают как не ответивших на терапию. Клинико-лабораторную ремиссию по окончании терапии считают первичной. Она может быть частичной (неполный, транзиторный ответ) – клинико-лабораторное обострение после окончания терапии и стабильной (полный, постоянный ответ) – сохранение ремиссии через 6 мес. после завершения терапии.

Патогенетическая терапия проводится в соответствии с требованиями, принятыми для острых вирус-

ных гепатитов. При наличии аутоиммунного синдрома назначают такие иммунодепрессанты, как делагил, азатиоприн (имуран), глюкокортикостероиды, курс экстракорпоральной гемокоррекции (плазмасорбция, плазмаферез с плазмообменом по 3 – 5 сеансов через день). При этом на первых этапах лечения предпочтение отдают делагилу (0,25 – 0,5 г/сут) как препарату с меньшим числом побочных эффектов. Необходимо отметить, что при длительном течении заболевания у больных ХГ активная вирусная репликация может сочетаться с аутоиммунным синдромом. Здесь важно помнить, что назначение иммунодепрессантов потенциально менее опасно, чем применение интерферона при аутоиммунном гепатите, так как он может стимулировать аутоиммунные процессы и явиться причиной обострений.

В этой связи при одновременном наличии активной вирусной репликации и аутоиммунного компонента и при возникновении сомнений в выраженности каждого проводят пробный курс преднизолона (15 – 30 мг/сут) в сочетании с азатиоприном (50 мг/сут) в течение 3 мес.

*Профилактика.* Предупреждение хронического вирусного гепатита любой этиологии осуществляется в единстве с профилактикой острого гепатита В.

## 11.3. Гепатит С

Гепатит С (син. гепатит вирусный не «А и В» с парентеральным механизмом передачи возбудителя) – антропонозная вирусная инфекционная болезнь с преимущественным поражением печени. В странах с хорошей противоэпидемиологической службой и внедренной вакцинопрофилактикой гепатита В на гепатит С приходится более 90 % всех случаев гепатита, развивающихся после переливаний крови. У 65 – 85 % заболевших острым гепатитом С болезнь переходит в хронический процесс, который, обычно много лет спустя, приводит к циррозу и/или первичному раку печени. Среди лиц, у которых не менее 20 лет выявляются маркеры вируса гепатита С, каждый пятый имеет цирроз печени, а каждый двадцатый – гепатоцеллюлярный рак.

Среди заболевших вирусным гепатитом (впервые выявленных) россиян в 2012 г. преобладала HCV-инфекция:

- острый гепатит В – 1,8 тыс.;
- острый гепатит С – 2,0 тыс.;
- хронический гепатит В – 13,6 тыс.;
- хронический гепатит С – 42,2 тыс.;
- носители вируса гепатита В – 23,4 тыс.

Природный резервуар вируса неизвестен, но установлено, что, кроме человека, гепатитом С болеют только шимпанзе. Предполагается, что вирус гепатита С проник в человеческую популяцию около 300 лет назад, но резкий подъем заболеваемости приходится на конец минувшего столетия. Число инфицированных вирусом гепатита С (HCV) превышает 200 млн человек, что составляет около 3% населения земного шара. Большинство из них является скрытыми носителями HCV. В разных регионах мира инфицированность населения вирусом, по данным обследования, колеблется от 0,5 – 3 % (США, Западная Европа) до 4 – 20 % (Африка, Азия, Восточная Европа) от общей численности населения. В западных странах на вирус гепатита С приходится примерно 20 % всех случаев острого гепатита и 70 % хронического гепатита. Различие в частоте выявления инфицированности населения HCV в определенной степени связано с различной доступностью диагностических систем последнего поколения, т. е. носит регистрационный характер.

Об актуальности проблемы свидетельствует тот факт, что, по оценкам экспертов, на середину 1999 г. в мире инфицированных HCV было в три раза больше, чем число больных СПИДом, а на начало XXI столетия число людей, умерших вследствие заболевания гепатитом С, превосходит число умерших от ВИЧ-



инфекции.

Актуальность вирусного гепатита С в России резко возросла после начала эпидемии наркомании среди молодежи. На конец столетия в Москве 95 % больных гепатитом С были лица в возрасте до 30 лет, 98 % больных в эпидемиологическом анамнезе имели злоупотребление парентеральными наркотическими препаратами.

Предположение о существовании вирусного гепатита С как этиологически самостоятельного заболевания впервые было высказано А. Принцем (1974). При обследовании больных, получивших гемотрансфузии в связи с кардиохирургическими вмешательствами, автор выявил, что в течение 6 мес. после гемотрансфузии у  $1/4$  пациентов развился посттрансфузионный гепатит, причем в 71 % случаев отсутствовали серологические маркеры гепатита В. Серологические исследования и эпидемиологический анамнез позволили исключить у них гепатит А и цитомегаловирусную инфекцию. Выявленное заболевание получило название посттрансфузионного вирусного гепатита «ни А, ни В» с парентеральным путем передачи.

HCV за счет появления мутантов может обусловить многосистемность патологического процесса, клинику внепеченочных поражений, в связи с чем гепатит С нельзя рассматривать, только как «болезнь печени»,

ибо это генерализованная инфекция.

### **11.3.1. Острый гепатит С**

*Этиология.* В 1989 г. М. Houghton [et al.] идентифицировали вирус гепатита С, который среди больных вирусным гепатитом «ни А, ни В» с парентеральным механизмом передачи имел наибольший удельный вес. Благодаря многолетним исследованиям этим ученым удалось сконструировать искусственный рекомбинантный антиген вируса и на этой основе разработать первую тест-систему для прямой индикации специфических антител методом ИФА.

Еще в первые годы изучения HCV-инфекции было установлено, что существует выраженная гетерогенность геномов штаммов HCV, выделенных в разных странах, от разных людей и даже от одного и того же человека.

HCV имеет маленький геном, содержащий один ген, в котором зашифрована структура девяти белков, которые участвуют в следующих процессах: проникновение вируса в клетку; создание и сборка вирусных частиц и переключение на себя некоторых функций клетки. Из этих белков три являются структурными и участвуют в формировании вирусной частицы: шесть выполняют разные ферментативные функции – неструктурные белки. Геном вируса гепатита

С представлен одной нитью РНК, которая заключена в капсид, образованный белком (нуклеокапсидный белок), получившим название сердцевинный белок (сog). Именно коровский белок играет важную функцию в сборке вируса, регуляции синтеза вирусной РНК. С ним связано нарушение иммунного ответа инфицированного человека.

Капсид с РНК заключен в оболочку из липидов и белков. Оболочечные белки получили название Е1 и Е2, они образуют комплекс, главными функциями которого являются обеспечение связывания вируса с клеткой и проникновения в нее. РНК вируса, выделенного от разных больных в разных странах, классифицированы на генотипы и несколько десятков субтипов. Генотипы обозначают арабскими цифрами, а субтипы латинскими буквами. Субтипы имеют разную чувствительность к интерферонам, отличаются по степени вызываемой ими вiremии и по географическому распространению.

Поначалу разграничивали шесть разных генотипов HCV-инфекции. В последующих классификациях разграничивают 11 генотипов и субтипов HCV. В высокоспециализированных лабораториях удается даже выделить 30 разных субтипов HCV. В классификации P. Simmonds выделяет шесть генотипов, более 90 субтипов и множественных вариантов вируса (квазиви-

ды). Особенно много субтипов HCV регистрируется в Африке и Юго-Восточной Азии. Это косвенно подтверждает существование HCV в этих регионах уже в течение нескольких столетий. Допускают, что в Европе и Северной Америке HCV появился позже, чему и соответствует существенно меньшее число субтипов. Для клинической практики достаточно различать пять субтипов HCV: 1a, 1b, 2a, 2b, 3a. Установлены существенные географические различия в распространении разных генотипов. Так, в Японии, на Тайване, частично в Китае, регистрируются преимущественно генотипы 1b, 2a, 2b. Тип 1b даже называют «японским». В США преобладает 1a – «американский» генотип. В европейских странах преобладает генотип HCV 1a, в Южной Европе заметно возрастает доля генотипа 1b. В России чаще регистрируется генотип HCV 1b, далее с убывающей частотой – 3a, 1a, 2a, генотип HCV 1b (более 70 % от общего числа случаев) считается наиболее опасным и плохо поддающимся лечению интерфероном. Генотип 1b сочетается с более высоким уровнем виремии и низким ответом на лечение интерфероном альфа. Определение генотипа HCV у больного имеет практическое и прогностическое значение, так как установлено, что лица, инфицированные определенными генотипами HCV, в частности 3-м и 4-м, плохо поддаются лечению ре-

фероном.

К особенностям HCV следует отнести редкую среди царства вирусов способность существовать в человеческом организме в виде набора близкородственных, но не полностью идентичных вирусных частиц — *квазивидов*. У каждого инфицированного человека в наборе квазивидов имеется главный вариант, который чаще инфицирует клетки, и редкие вирусные варианты. Если иммунная система человека уничтожает главный вариант вируса, один из редких занимает его место, и именно тот, который недоступен для образовавшихся антител. Следовательно, быстрая изменчивость некоторых белков HCV и его квазивидовая природа играют определяющую роль в развитии хронического гепатита С с практически пожизненным сохранением вируса в организме человека, страдающего хронической HCV-инфекцией. Среди перенесших острую стадию гепатита С лишь 15 % освобождаются от вируса.

*Эпидемиология.* Единственным источником инфицирования человека HCV является больной человек или вирусоноситель. Кровь и продукты крови инфицированного человека – наиболее распространенные факторы передачи HCV. Сыворотка и плазма крови инфицированного человека заразительны начиная с нескольких недель до появления клинических призна-

ков болезни и затем в течение ряда лет. Естественная восприимчивость людей высокая. Именно поэтому больные гемофилией в  $\frac{3}{4}$  случаев раньше были инфицированы HCV, антитела к HCV обнаружены у трети больных из центра гемодиализа, у 8 % больных сифилисом, у 4 % больных сахарным диабетом. Примерно  $\frac{1}{4}$  часть от общего числа инфицированных HCV в анамнезе имеют указания на переливания крови. Группой высокого риска инфицирования HCV являются больные наркоманией, которые вводят наркотики внутривенно, среди них анти-HCV обнаруживаются почти в половине случаев. Доля инфицированных вирусом среди потребителей инъекционных наркотиков высока, но колеблется значительно в разных странах и достигает до 50 % в некоторых регионах России.

Считается, что риск инфицирования HCV составляет при переливании крови 55 %, при введении наркотиков внутривенно – 20 %, при гемодиализе – 12 %, при сексуальных контактах со многими партнерами – около 7 %, у медицинских работников – около 6 %. У больных в центрах гемодиализа HCV-инфекция обнаруживается с высокой частотой, и ее частота зависит от длительности гемодиализа: при продолжительности гемодиализа менее 1 года антитела

к HCV выявляются у 10 % больных, от 1 до 4 лет – у 14 %, от 5 до 9 лет – у 28 %, более 10 лет – у 48 %.

К группе повышенного риска инфицирования HCV относятся также лица с соматическими заболеваниями, находящиеся на лечении в стационарах продолжительное время.

Показателем широты распространения вируса гепатита С служит выявление антител к нему. У доноров России и стран СНГ анти-HCV выявлялись в 2 – 5 % случаев, в прибалтийских странах – в 1 – 3 %, в Средней Азии – в 5 – 7 %, в Молдове – до 8 – 12 %. Наиболее часто анти-HCV регистрировались у доноров с повышенным уровнем АЛТ – почти у каждого пятого.

Благодаря проведенным профилактическим мероприятиям последнего десятилетия в России заболеваемость острым гепатитом С снижается. Так, в 2011 г. заболеваемость острым гепатитом С составила 1,8 на 100 тыс. населения, а в 2000 г. – 22,2 на 100 тыс. населения. Но в то же время заболеваемость хроническим гепатитом С увеличивается: в 2011 г. этот показатель составил 39,9 на 100 тыс. населения, а в 2005 г., он составлял 32,0 на 100 тыс. населения.

Как традиционная, так и нетрадиционная медицина может обусловить инфицирование HCV. Например, в Японии ВГС-инфекция является гиперэндемичной (выявление антител имеет место у 20 % населения),

основной причиной столь высокой распространенности является использование нестерильных иглонок в практике народной медицины (включая акупунктуру и подобные методики).

В сыворотке крови больного и вирусоносителя концентрация ВГС, как правило, невысока, значительно меньше показателей при гепатите В, и это определяет более высокую инфицирующую дозу ВГС по сравнению с вирусом гепатита В. Поэтому у медицинских работников при случайных уколах использованными иглами инфицирование HCV наблюдается весьма редко (по сравнению с профессиональным заражением медработников вирусом гепатита В): сероконверсия происходит в 0 – 10 %.

У значительной части больных гепатитом С не удается выявить никаких парентеральных факторов риска, и эти случаи рассматриваются как контактно-приобретенный гепатит С, при котором заражение осуществляется через случайную травму кожи. Специально проведенные исследования в США выявили в большинстве случаев наличие факторов риска инфицирования HCV. В России 80 % HCV-инфицированных – потребители инъекционных наркотиков.

В структуре посттрансфузионных гепатитов вирусный гепатит С составляет 75 – 90 % в развитых странах, около 50 % в России.



Помимо крови у инфицированных РНК HCV обнаруживается также в сперме, слюне, грудном молоке кормящих матерей. Но вертикальная передача HCV наблюдается реже (5 – 10 %), чем при гепатите В (более 80 – 90 %). Степень риска инфицирования плода резко возрастает при наличии у матери сопутствующей ВИЧ-инфекции. Грудное вскармливание не рассматривается как фактор риска инфицирования грудных детей ввиду отсутствия РНК в молоке по данным ПЦР-анализа. Зато интенсивная передача HCV выявляется среди членов семьи хронического HCV-носителя, риск инфицирования при внутрисемейных контактах в 9 раз выше, чем среди доноров. В семье HCV-носителя передача HCV может происходить сексуальным путем и чрезкожно. Возможна передача и другими путями. Так, у 50 – 60 % больных с хроническим гепатитом С выявляется РНК HCV в слюне. Клинически выраженная инфекция в семейных очагах встречается относительно редко.

Высока передача вируса в гомосексуальной популяции населения. Среди мужчин, имеющих сексуальную связь с другими мужчинами, HCV обнаруживается у каждого третьего. Антитела к HCV среди пациентов венерологических клиник выявляются в 2 – 4 раза чаще, чем в целом в популяции.

Одинаковые пути передачи инфекций HBV, HCV

HDV и HCV могут приводить к одновременной или последовательной инфекции в различных сочетаниях. Тройная инфекция чаще имеет место у потребителей внутривенных наркотиков. Микст-инфекция HBV/HCV как при остром, так и при хроническом течении не является редкой и среди других популяций, а взаимодействие этих вирусов может играть важную роль в развитии фульминантного гепатита, а также гепатокарциномы.

Таким образом, единственным источником инфицирования человека HCV является человек. Кровь и продукты крови инфицированного человека наиболее распространенный источник HCV. Один из наиболее важных путей передачи вируса HCV – чрескожные манипуляции. Инокуляция вируса может осуществляться при введении препаратов крови, гемодиализе, татуировке, прокалывании ушей, акупунктуре, использовании общих игл.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* Инфицирование HCV приводит к развитию острого гепатита С (ОГС), протекающего в желтушной или чаще в безжелтушной форме (соотношение не менее чем 1: 6). Примерно 15 – 25 % больных острым гепатитом выздоравливают спонтанно, у остальных 75 – 85 % развивается хронический гепатит С. У 25 – 35 % больных хроническим гепатитом С в течение 10 – 40

лет развивается фиброз печени и может наступить смерть от осложнений цирроза печени. В 30 – 40 % случаев у больных хроническим гепатитом и циррозом печени развивается первичная гепатокарцинома.

В патогенезе поражения органов при HCV-инфекции имеет место прямой цитопатический эффект вируса и вызванные им иммунологические реакции, обуславливающие повреждение печени и других органов и тканей.

Как и при других инфекциях, вызванных гепатотропными вирусами, центральным звеном патогенеза HBV-инфекции является поражение печеночной клетки (см. цветную вклейку, рис. 21). В отличие от вируса гепатита В, HCV не содержит обратной транскриптазы и не интегрирует с геномом гепатоцитов, он локализуется только в цитоплазме гепатоцитов и отсутствует в ядрах.

Размножение возбудителя идет в гепатоцитах, иммунные дефекты человека способствуют формированию хронического гепатита С. Возможна медленная мутация вируса в организме с появлением новых штаммов, при этом сформировавшийся иммунитет к одному из штаммов вируса не защищает от заражения другими.

Наряду с поражением паренхимы печени наблюдается репликация HCV вне печени, в частности в тка-

нях лимфоидного и нелимфоидного происхождения: в мононуклеарных клетках (лимфоциты, макрофаги) крови, костного мозга, лимфатических узлов, селезенки. Это ведет к нарушению иммунологической функции инфицированных иммунокомпетентных клеток и дает возможность вирусу избегать иммунологического надзора.

Как установлено при использовании ПЦР, размножение вируса в печеночных клетках находится на низком уровне. Поэтому можно полагать, что прямое цитопатическое действие HCV на клетки хозяина не играет ведущей роли в механизме развития хронического патологического процесса.

Низкий уровень виремии, свойственный HCV-инфекции, способствует недостаточной стимуляции иммунного ответа. Течение инфекционного процесса определяется репликативной активностью HCV, регулируемой соотношением антигенных вариантов с разной скоростью мутаций. Генетические факторы хозяина могут влиять на презентацию HCV-белков на поверхности инфицированных гепатоцитов и способствовать низкому иммунному ответу на вирус. Это определяет замедленный и неинтенсивный Т-клеточный ответ, появление антител в поздние сроки и в низких титрах. В сочетании со слабой иммуногенностью HCV его прямое цитопатическое действие

способствует преимущественному развитию хронической патологии печени.

При гепатите С прослеживаются два направления иммунологических реакций. С одной стороны, проявляются усилия иммунной системы по организации защиты против вируса HCV, с другой – возникают иммунопатологические реакции, способствующие воспалительному процессу в печени. Как и при гепатите В, значительную роль играет иммунный цитолиз, индуцируемый Т-клеточной цитотоксичностью, направленной против HCV и инфицированных им гепатоцитов. При этом иммунологически опосредованное повреждение печени при гепатите С выражено больше, чем при гепатите В. Повреждение гепатоцитов, вероятнее всего, обусловлено не только цитотоксическим действием лимфоцитов на вируспродуцирующие гепатоциты, но дополнительно весьма вероятно развитие перекрестной аутоиммунной реакции из-за большого сходства HCV-протеинов и белков печеночных клеток.

Специфический гуморальный иммунный ответ при гепатите С возникает на эпитопы вируса. Неспецифический гуморальный иммунный ответ проявляется нарастанием уровня сывороточных иммуноглобулинов, появлением антиядерных антител и антител к гладкомышечным клеткам, ревматоидного фактора, антител

к микросомам печени и почек.

При некоторых вирусных заболеваниях наличие в крови больного антител против возбудителя не ведет к элиминации вируса и, следовательно, к выздоровлению. К числу таких заболеваний относится вирусный гепатит С, при котором, несмотря на появление антител к вирусу в сроки от 4 до 26 нед. после инфицирования, процесс в большинстве случаев переходит в хроническую фазу. Более того, при сохраняющейся циркуляции анти-НСV инфекционный процесс в  $\frac{1}{3}$  случаев активно продолжается и приводит к развитию цирроза печени и первичной гепатокарциномы. Следовательно, у больных с хронической инфекцией, когда уровень антител в крови в среднем даже выше, чем при остром гепатите, гуморальное звено иммунитета не играет протективной роли. Очевидно, именно поэтому клиническая симптоматика вирусного гепатита С и выраженность биохимических изменений не зависят от наличия или отсутствия антител к НСV в любой фазе заболевания.

К характерным особенностям НСV относится наличие в его геноме участков, где очень часто происходят мутации, т. е. замена компонентов гена, а это ведет к изменению белков вируса, особенно оболочечных. Именно с его способностью реплицироваться с высоким уровнем мутаций, в результате чего возни-

кает несколько иммунологически различающихся вариантов или квазивидов, связана устойчивость HCV – благодаря мутациям вирус избегает иммунного надзора. В белках E1 и E2 меняются поверхностные участки, а именно по ним иммунная система организма человека распознает вирус, с этими участками идет образование комплекса антиген – антитело. В результате мутантный вирус ускользает из-под иммунного надзора, годами сохраняясь в организме. Устойчивость вируса не связана с его интеграцией в геном хозяина, поскольку в жизненном цикле вируса отсутствует стадия ДНК-взаимодействий. Репликация HCV, определяемая по наличию взаимодействия «минус» – цепей, установлена в печени.

Клиническое течение хронического гепатита С определяется не только уровнем виремии, генотипом вируса, но и такими дополнительными факторами, повреждающими печень, как двойная, тройная вирусная инфекция (HBV, HDV, вирусы герпесгруппы), злоупотребление алкоголем, побочные эффекты лекарственной терапии, вызывающие повреждение печени.

Для патогистологической картины острого гепатита С характерны те же проявления, что и при острых вирусных гепатитах иной этиологии. Морфологические изменения зависят от стадии болезни. При

циклической (желтушной) форме в первые две недели при лапароскопическом исследовании выявляют увеличенную красную печень, капсула ее напряжена. Микроскопическая картина определяется альтернативно-экссудативными и пролиферативными процессами. В первую очередь развивается мезенхимальная реакция в виде пролиферации звездчатых ретикулоэндотелиоцитов с последующим превращением их в макрофаги. В строме местами формируются небольшие лимфогистиоцитарные инфильтраты, главным образом в виде перифлебитов печеночных вен. В последующем наблюдаются явления преимущественно баллонной дистрофии гепатоцитов, в которых одновременно появляются крупные внутриядерные включения. Постепенно дистрофические изменения гепатоцитов усиливаются, местами развивается их некроз. При прогрессировании болезни изменения в печени нарастают, захватывая практически всю печень, развивается дисконкомплексация печеночных балок, гепатоциты разъединяются и располагаются поодиночке или небольшими группами. Весьма характерен коагуляционный некроз гепатоцитов, он захватывает всю цитоплазму (тельца Каунсильмена) или ее часть – парциальный некроз цитоплазмы. В перипортальных прослойках образуются инфильтраты из лимфоцитов с примесью гистиоцитов, единичных



плазмоцитов и зернистых лейкоцитов. В гепатоцитах и макрофагах накапливается липофусцин. Часто выявляются стазы желчи с образованием желчных тромбов. Дистрофический процесс распространен по всей печени, некротический в большинстве случаев в виде очагов, но у части больных приобретает субмассивный или массивный характер с развитием печеночной комы.

У большинства больных на 2 – 3-й неделе болезни можно выявить признаки регенерации: появляются гепатоциты с разными по величине ядрами, часто гиперхромными, иногда в них видны митозы, некоторые гепатоциты – двухъядерные. На 4 – 5-й неделе заболевания, клинически совпадающей со стадией выздоровления, печень приобретает нормальные размеры, ее гиперемия уменьшается;

капсула несколько утолщена, тусклая, возможны спайки между капсулой и брюшиной. Гистологически выявляется восстановление балочного строения долек, уменьшается степень некротических и дистрофических изменений, выявляется много двухъядерных клеток во всех отделах долек. Инfiltrат в портальных трактах и внутри долек становится очаговым. Участки некротизированных гепатоцитов замещаются ретикулярной стромой и разрастающимися коллагеновыми волокнами.

Исходом острого гепатита С, как латентной, так и клинически манифестной формы, может быть выздоровление с нормализацией АЛТ и элиминацией вируса. Но нередко гиперферментемия сохраняется и после исчезновения вируса из крови (по данным HCV-RНК в ПЦР), и, наоборот, нормальный уровень АЛТ не всегда свидетельствует о прекращении вирусемии. Поэтому только по показателям АЛТ без контроля HCV-RНК нельзя судить об окончании инфекционного процесса. Точно так же динамика анти-HCV малоинформативна для оценки исхода болезни.

При хроническом гепатите С имеется ряд отличительных гистологических признаков, таких как сочетание жировой и гидропической дистрофии гепатоцитов с преобладанием первой, гетерогенность гепатоцитов, тельца Каунсильмена, преимущественно ступенчатые некрозы гепатоцитов, лимфоидные фолликулы, портальные и интралобулярные, поражение желчных протоков в виде их деструкции, пролиферации и склероза дуктул.

Степень выраженности морфологических изменений в печени зависит от генотипа и количества вирусов, особенностей иммунного ответа хозяина. Но чаще хронический гепатит С характеризуют отличительные признаки: а) «мягкий» хронический гепатит; б) лимфоидные фолликулы; в) лобулярные некрозы и

лимфоидные инфильтраты, жировая дистрофия, ацидофильные тельца; г) HCV-антиген в ткани печени. В настоящее время хронический гепатит подразделяют на: «мягкий», «умеренный» или «тяжелый». Одновременно проводится оценка степени активности, отражающей тяжесть процесса, и стадии, характеризующей прогрессирование заболевания. Тяжесть хронического гепатита оценивается по индексу гистологической активности Кноделя, имеющему четыре компонента, каждый из которых оценивается по балльной системе.

При морфологическом исследовании печени у больных хроническим гепатитом С выявляются ацидофильная (100 %) или жировая (85 %) дегенерация гепатоцитов, многоядерные гигантские гепатоциты (25 %), наличие в портальных трактах лимфоидных инфильтратов или фолликулов (в половине случаев), повреждение желчных ходов (у  $\frac{1}{3}$  больных), в половине случаев обнаруживаются атипичные гепатоциты (дисплазия печеночных клеток). Такие морфологические признаки, как сочетание жировой и гидропической дистрофии, ацидофильные тельца (Каунсильмена), очаги некроза гепатоцитов, лимфоидные фолликулы в портальных трактах и интралобулярно, активация синусоидальных клеток, «цепочки» лимфоцитов в синусоидах, поражение желчных протоков,

пролиферация дуктул, расцениваются как неспецифические маркеры хронического гепатита С. Активность хронического гепатита С характеризуют значительный объем некротических изменений гепатоцитов, адекватная этому воспалительная инфильтрация портальных трактов с прорывом пограничных пластинок. Определяется ступенчатый некроз (80 %), лобулярный некроз и воспаление ( $\frac{2}{3}$  случаев), агрегация лимфоидных клеток в лимфонодули (у половины случаев). В дальнейшем некротизированные гепатоциты замещаются соединительной тканью с исходом в перипортальный склероз. На месте мостовидных некрозов появляются соединительнотканые септы между соседними дольками или центральными венами.

*Клиническая картина острого гепатита С.* По клиническим проявлениям манифестная форма острого гепатита С не отличается от острой формы других этиологических вариантов вирусного гепатита. Продромальный период характеризуется симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, боли в животе), затем нарастает желтуха. Безжелтушный вариант течения, который встречается в два раза чаще, чем желтушный, в большинстве случаев остается нераспознанным при отсутствии каких-либо жалоб или протекает под маской других болезней органов пищеварения, от которых его отлича-

ет характерный симптом – мучительный кожный зуд на ногах и туловище, не сопровождающийся высыпаниями на коже.

Инкубационный период длится 6 – 8 нед. (колебания от 2 – 4 нед. до 4 – 6 мес. и больше). Уже в этот период можно выявить первый пик повышения печеночных ферментов АЛТ и АСТ в 5 – 30 раз выше нормы. Через 15 – 20 нед. от момента заражения наступает сероконверсия, сначала обнаруживаются анти-ВГС-IgM, через 3 – 4 нед. – анти-ВГС-IgG. РНК вируса с помощью ПЦР определяется через 1 – 3 нед. после инфицирования.

Острую стадию HCV-инфекции позволяют диагностировать: наличие «точки отсчета» по данным эпиданализа; синдром острого гепатита при отсутствии указаний на подобные заболевания в прошлом; повышение уровня печеночных ферментов; обнаружение анти-ВГС-IgM и нарастание их титров при динамическом наблюдении; выявление анти-ВГС-core-IgG с нарастанием титров в динамике; определение РНК ВГС.

Случаи фульминантного гепатита при острой HCV-инфекции встречаются редко, возникают чаще при суперинфекции HBV.

Чаще манифестных форм при острой HCV-инфекции заболевание протекает в латентной форме, при полном или почти полном отсутствии клинических

проявлений. Эта фаза в среднем длится 15 – 20 лет в виде хронического персистирующего процесса. Ее значение состоит в том, что она является предстадией фазы активации инфекционного процесса с последующим развитием клинически манифестного хронического гепатита. Этим гепатит С отличается от гепатита В, при котором хроническое носительство HBsAg крайне редко является предстадией клинически манифестного хронического гепатита В.

### **11.3.2. Хронический гепатит С**

По оценкам экспертов, в мире свыше 170 млн человек страдают хроническим гепатитом С (ХГС). Хотя обычно хронический гепатит развивается через 10 – 15 лет после трансфузии (от 1 года до 45 лет), а цирроз – через 20 – 25 лет (от 10 до 50 лет), у части больных с прогрессирующим течением заболевания цирроз может сформироваться менее чем за 2 года. Среди больных циррозом печени анти-HCV обнаруживают в  $1/2$ — $2/3$  случаев без наличия HBsAg и в 5 – 10 % случаев при микст-гепатите с ХГВ.

ХГС характеризуется медленным прогрессирующим течением с длительным малосимптомным периодом, особенно свойственным HCV. Если при вирусном гепатите В различают две фазы инфекционного

процесса (острую и хроническую), то при вирусном гепатите С – три: *острая, хроническая латентная и хроническая в стадии реактивации*. Кроме того, с момента манифестации болезни выделяют четыре периода естественного течения ХГС: а) первый десятилетний период с минимальными темпами прогрессирования; б) второй период, длящийся в среднем 15 лет, имеет медленное, но постоянное прогрессирование; в) третий 10-летний период с ростом прогрессирования и г) четвертый 5-летний период характеризуется высокой активностью патологического процесса, приводя к терминальной стадии болезни.

Если латентная фаза соответствует многолетнему персистирующему течению вирусной инфекции с низким уровнем репликативной активности вируса, то реактивация инфекционного процесса соответствует началу клинически манифестной хронической стадии гепатита С, финалом которого являются цирроз печени (в 25 – 50 % случаев) и гепатокарцинома. Фаза реактивации ХГС характеризуется повышением репликативной активности HCV и клинически проявляется в последовательном развитии хронического вирусного гепатита С, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

Как и при гепатите В, к клиническим проявлениям хронического вирусного гепатита относят: астенове-

гетативный синдром, для которого характерны слабость, быстрая утомляемость, потеря трудоспособности, головная боль, нарушение сна, повышенная потливость, эмоциональная неустойчивость; диспепсический синдром (ухудшение аппетита, ощущение горечи во рту, подташнивание, чувство тяжести и боли в надчревной области и правом подреберье). В поздние стадии болезни появляется кожный зуд. У части больных имеются внепеченочные признаки хронического вирусного гепатита: артралгии и артриты, поражение скелетных мышц, миокардит, перикардит, поражение легких, панкреатит, гастрит, синдром и болезнь Шегрена, кожные васкулиты, эссенциальная смешанная криоглобулинемия, поражение почек, щитовидной железы, нервной системы, синдром Рейно и др.

*Диагностика ХГС* базируется на тех же принципах, что и диагностика ХГВ: на комплексе эпидемиологических, клинических данных и результатов лабораторного обследования больных. Вирусное поражение печени обуславливает нарушение ее функционирования, поэтому диагностика производится путем оценки ее функции с помощью лабораторных и инструментальных методов. Биохимический анализ крови, отражающий функциональное состояние печени, включает в себя исследования активности ферментов сыворотки (АЛТ, АСТ), уровня в крови билирубина, показа-



телей осадочных проб (сулемовой).

Диагностическими лабораторными критериями фазы реактивации, обычно длящейся 5 – 10 лет, являются: значительное повышение уровня активности трансаминаз, появление анти-HCV класса IgM и постепенное их нарастание, присутствие анти-HCV класса IgG к структурным белкам, присутствие HCV-РНК в крови. Больные с положительным тестом на HCV-РНК расцениваются как находящиеся в активной фазе болезни с высоким риском неблагоприятного исхода. Однако следует отметить, что при циркуляции вируса в низких, подпороговых концентрациях HCV РНК может периодически не определяться. Поэтому суждение об отсутствии виремии на основании единичного отрицательного результата ПЦР не является окончательным.

Так как острый гепатит С по клинико-лабораторным показателям во многом не отличается от хронического, единственный лабораторный тест, позволяющий их дифференцировать, это отсутствие в острой стадии болезни анти-HCV NS4 (специфические антитела к неструктурному белку вируса NS4, появляющиеся в более поздних стадиях болезни).

Учитывая тот факт, что при гепатите С, в отличие от гепатита В, уровень показателя АЛТ и титра РНК HCV недостаточно информативен для оценки активности патологического процесса, важную роль в диагности-

ке приобретает морфологическая оценка по данным биопсии или фибросканирование печени, которое по простоте проведения идентично обычному УЗИ, а по информативности в некоторых аспектах приближается к биопсии. Метод фибросканирования основан на измерении скорости электромагнитного импульса, который генерируется на поверхности кожи, проходит через печень, а затем распространяется по всему телу. Фибросканирование печени является безболезненной процедурой, позволяющей получить достаточно информативные сведения о течении патологических процессов.

Биопсия печени позволяет оценить морфологические изменения в ней, чаще всего это: гидропическая дистрофия гепатоцитов, жировая дистрофия гепатоцитов (преобладание), гетерогенность гепатоцитов, ацидофильные тельца (Каунсилмена), преимущественно ступенчатые некрозы гепатоцитов, выраженная лимфогистиоцитарная реакция в печени, лимфоидные фолликулы (портальных трактов и интралобулярные), иногда с реактивными центрами в печеночных дольках, активированная соединительная ткань с цепочками лимфоцитов и макрофагов вдоль синусоидов, поражение желчных протоков, пролиферация и склероз дуктул. *Лечение.* Большинство больных ХГС нуждаются в противовирусной терапии, но

возможность назначения противовирусных препаратов ограничивается различными противопоказаниями, серьезными побочными эффектами и, что немаловажно, высокой стоимостью.

До последних лет стандартом («золотой стандарт») противовирусной терапии ХГС была комбинация препаратов пегилированного интерферона (пегинтерферон  $\alpha$ -2а) и рибавирина, которую назначают на 24 нед. при 2-м и 3-м генотипах вируса, на 48 нед. при генотипе 1. Подобная терапия обеспечивала достижение стойкого вирусологического ответа – СВО (авиремию в течение 6 мес. после прекращения противовирусной терапии) у половины больных, инфицированных HCV 1-го генотипа, и у 75 – 88 % больных, инфицированных вирусом 2-го или 3-го генотипа. При этом возобновление репликации вируса в более поздние сроки отмечается редко и чаще связано с повторным заражением вирусом гепатита С (HCV). Эффективность лечения у больных любым генотипом HCV ниже при наличии цирроза печени, ожирения, инсулинорезистентности, ВИЧ-инфекции.

С 2011 г. у больных ХГС, вызванным генотипом 1, стали переходить на тритерапию («золотой стандарт» у этой группы больных): к комбинации пегилированный интерферон + рибавирин добавили один из ингибиторов протеазы – инсиво (телапревир), что позво-

лило значительно увеличить частоту СВО у больных, инфицированных HCV 1-го генотипа, как получавших, так и не получавших ранее терапию пегилированным интерфероном и рибавирином.

В 2013 г. для лечения больных ХГС в целях комбинированного использования внедрен софосбувир, рекомендованный в комбинации с рибавирином для лечения пациентов с генотипами 2 и 3 HCV, а также схемы софосбувир + рибавирин + ПЭГ-интерферон для терапии пациентов, ранее не получавших лечения, с генотипами 1, 4, 5 и 6 вируса гепатита С. Согласно оценкам зарубежных авторов стандартное лечение пациентов с генотипом 2 успешно в 78 %, пациентов с генотипом 3 HCV – в 63 % случаев, в то время как у больных, лечение которых проводили с включением софосбувира, при 12-недельном курсе эффективность достигала 97 и 56 % случаев соответственно. При 16-недельном курсе стойкий вирусологический эффект достигал 94 % у лиц с генотипом 2 и 62 % у лиц с генотипом 3.

Затем был внедрен противовирусный препарат даклатасвир (даклинза), предназначенный для применения в составе комплексной терапии у взрослых пациентов с вирусным гепатитом С 1, 2, 3 и 4-го генотипов. Как показали клинические исследования, даклатасвир в комплексе с софосбувиром обладает стопро-

центной эффективностью, в том числе в терапии пациентов, которые не ответили на лечение ингибиторами протеазы вируса гепатита С.

Прогнозируют, что использование комбинаций рибавирин с двумя препаратами прямого действия позволяет достичь устойчивого вирусологического ответа без использования интерферона, в течение следующих 15 лет возможно крупномасштабное производство этих комбинаций с достижением стоимости 100 – 200 долларов США на одного пациента за 12-недельный курс лечения (сегодня 1 таблетка даклатасвира стоит 1000 долларов США).

В вопросах противовирусной терапии ХГС важное место занимают показания к ее отмене. Принято считать, что при проведении противовирусной тритерапии все препараты следует отменить, если после 12-й недели терапии вирусная нагрузка (HCV RNA) превышает 100 МЕ/мл. Противовирусную терапию с теллапревиром следует прекратить, если после 4-й или 12-й недели терапии вирусная нагрузка превышает 1000 МЕ/мл. Противовирусную терапию с использованием любого ингибитора протеазы необходимо также прекратить, если не удастся достичь авиремии через 24 нед.

Для улучшения эффективности лечения больных ХГС в настоящее время разрабатываются новые противовирусные препараты прямого действия.

*Прогноз.* У больных ХГС риск развития депрессии в 2 раза выше, чем в популяции в целом, гепатоцеллюлярной карциномы – в 25 раз, возникновения необходимости трансплантации печени – в 60 раз, цирроза печени – в 80 раз. В течение 5 лет у 17 % развивается первичная гепатокарцинома.

*Профилактика ХГС.* При организации профилактики гепатита С необходимо учитывать, что, согласно данным исследований, которые проводились на шимпанзе, HCV может сохранять свои свойства при комнатной температуре на поверхности окружающей среды до 4 дней. При отрицательных температурах вирус сохраняет опасность годами.

Основную опасность несет кровь больного: инфицирующая доза относительно невелика и зависит от концентрации вирусной РНК и в среднем составляет  $10^{-2}$ – $10^{-4}$  мл вирусосодержащей крови. Следовательно, в одном миллилитре крови содержится 100 – 10 000 инфицирующих доз. Поэтому при повреждении кожных покровов предметами, на которых могут содержаться частицы крови больного, в течение нескольких секунд необходимо выдавить кровь из раны, а затем рану тщательно промыть водой, продезинфицировать ее с помощью достаточного количества мыльного раствора, затем 70 % раствором спирта и смазать 5 % раствором йода. При загрязнении

рук кровью обработать их тампоном, смоченным 3 % раствором хлорамина или 70 % спиртом, вымыть их двукратно теплой проточной водой с мылом. При попадании крови на слизистые глаз их следует сразу же промыть водой или 1 % раствором борной кислоты, на слизистую носа – обработать 1 % раствором протаргола; на слизистую рта – прополоскать растворами 70 % спирта, 0,05 % марганцевокислого калия или 1 % борной кислоты.

Профилактика также направлена на снижение риска заражения при парентеральных медицинских манипуляциях, на борьбу с наркоманией и на ужесточение контроля за донорской кровью.

## 11.4. Гепатит D

Гепатит D (*Hepatitis D*) (син. дельта-инфекция, ГD) – антропонозная вирусная инфекционная болезнь с парентеральным механизмом передачи возбудителя.

*Этиология.* Вирус гепатита D (HDV) впервые был обнаружен в 1977 г. M. Rizzetto и получил название вируса гепатита дельта. Это единственный патогенный для человека представитель семейства сателлитов – вириодов.

HDV представляет собой сферические частицы 35—37 нм в диаметре, внешняя оболочка которых со-

стоит из HBsAg. HDV – это сферическая частица с ядром, содержащим РНК. HDV располагается в основном в ядрах гепатоцитов и изредка в цитоплазме. Существует, по крайней мере, три различных генотипа вируса гепатита D.

Особенностью HDV является участие в его жизненном цикле вируса-помощника – HBV. HDV генетически гетерогенен – выявлены 3 генотипа и несколько субтипов вируса: генотип 1 распространен в Северной Америке, Европе, Южно-Тихоокеанском регионе, на Ближнем Востоке и включает 2 субтипа: 1a (азиатский) и 1b (европейский и североамериканский); генотип 2 характерен для Японии и северной части Тайваня; генотип 3 распространен на территории стран Южной Америки.

HDV – высокопатогенный дефектный вирусный агент, способный реплицироваться только при наличии вируса гепатита В. Вирионы HDV сферические, диаметром 28—39 нм, без поверхностных выступов. Оболочка приобретает от вируса-помощника (в случае HBV это HBsAg). Внутри располагается стабильный рибонуклеопротеиновый комплекс, образующий сферическую сердцевину диаметром 18 нм. Геном состоит из единственной молекулы кольцевой отрицательной одноцепочечной молекулы РНК размером около 1700 нуклеотидов. В структуре HDV нет собственной



РНК-полимеразы. Предполагают, что ее функции выполняет РНК-полимераза клетки-хозяина.

HDAg – единственный идентифицированный вирусспецифический белок, имеет выраженную РНК-связывающую активность. Он устойчив к нагреванию, действию кислот и нуклеаз, но разрушается в присутствии щелочей и протеаз.

*Эпидемиология.* Гепатит D, как и гепатит B, считается строго антропонозной инфекцией, распространяющейся с кровью больных. Исследованиями показано, что значительная часть заболеваний печени является следствием одновременного инфицирования вирусами гепатитов B и D.

В России обязательная отдельная регистрация HDV-инфекции не предусмотрена. Как полагают, в мире HDV-инфицированных хронических носителей HBsAg 17 млн, что составляет примерно 5% к общему числу. Но эти данные весьма ориентировочны, так как не учтено распространение HDV-инфекции среди больных с клинически выраженными формами гепатита B. К примеру, только в одной Италии к концу минувшего века насчитывали более 2 млн инфицированных HDV.

В разных регионах мира гепатит D, как и гепатит B, регистрируется с частотой от 0,1 до 20 – 30 % к общему числу учтенных носителей HBsAg. В мире к

гиперэндемичным по гепатитам D и B относятся Южная Америка, Экваториальная Африка, где в некоторых районах гепатит D приобретает эпидемическое распространение.

За последние годы после внедрения вакцинации против HBV в развитых странах наблюдается резкое снижение активной HDV-инфекции, но регистрируется широкое распространение HDV в среде потребителей инъекционных наркотиков. Сегодня более 5 % носителей вируса гепатита B в мире инфицированы также HDV. При острых гепатитах антитела к HDV выделяются в различных регионах у 2 – 7 % больных, а при хронических гепатитах – у 10 – 50 % больных.

Среди «здоровых» носителей HBsAg с частотой 10 – 20 % обнаружены антитела к HDV в Молдове, Казахстане, Средней Азии, Туве, т. е. в районах, гиперэндемичных по гепатиту B. В европейской части России частота выявления антител к HDV составляет 1,2 – 5,5 %, а среди госпитализированных в гепатологические отделения взрослых дельта-инфекция выявлена у половины больных хроническим гепатитом B.

Резервуаром и источником инфекции являются больные острым и хроническим гепатитом D, вирусоносители. Кровь больного особенно заразна перед началом клинических проявлений болезни, после начала манифестации болезни вирусемия резко снижа-

ется, хотя заразны и больные хроническим гепатитом. К вирусу гепатита дельта восприимчивы все лица, больные вирусным гепатитом В или являющиеся носителями HBsAg. Механизм передачи возбудителя парентеральный, с теми же особенностями, которые свойственны вирусному гепатиту В, передается вирус также половым путем и вертикально – от матери плоду, хотя перинатальная передача не играет большой роли.

Дельта-инфекция распространяется спорадически и в виде вспышек. Заболевание не является эндемичным.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* В связи со своеобразием строения вируса HDV-инфекция протекает всегда вместе с HBV-инфекцией, причем если гепатит В может протекать и как моноинфекция и как микст (В+D) – инфекция, то HDV-инфекция или является коинфекцией, или остро развивающейся D-инфекцией на фоне носительства HBV. Патогенетической особенностью HDV-инфекции следует считать тот факт, что HDV-инфекция является ведущей, активная репликация HDV ведет к подавлению репликации HBV.

HBsAg, покрывающий вирусную частицу, способствует гепатотропности и клеточному захвату HDV. Инфекционный процесс, обусловленный HDV, про-

является прежде всего появлением HD-Ag в крови. Дельта-антигенемия может быть кратковременной или продолжительной в зависимости от того, как происходило инфицирование и имеется ли интегрирование HB-вируса в геном гепатоцита. Различают острое, затяжное и хроническое течение дельта-инфекции.

Характерными морфологическими изменениями являются некроз и дистрофия паренхимы печени.

*Клиническая картина.* Вызванную HDV инфекцию можно рассматривать как осложнение клиники гепатита В. Инкубационный период – 2 – 10 нед. Различают острое, затяжное и хроническое течение дельта-инфекции. Характер ее течения обусловлен продолжительностью HBs-антигенемии. Прекращение репликации вируса гепатита В ведет к истощению синтеза HDV, в силу чего завершается дельта-зависимый патологический процесс.

Для клиники дельта-инфекции характерна та же симптоматика, что и для вирусного гепатита В, но с преобладанием тяжелых форм.

Дельта-инфекция развивается в виде *коинфекции* или *суперинфекции*. При коинфекции происходит одновременное заражение HBV+HDV у лиц, не болевших ранее HBV-инфекцией, а следовательно, не имеющих до инфицирования дельта-агентом маркеров HBV-инфекции. Коинфекция приводит к развитию

острого микст-гепатита. Длительность инкубационного периода колеблется от 1,5 – 6 мес., т. е. такая же, как при гепатите В. Вместе с тем инкубационный период при коинфекции может составлять всего 4 – 5 дней, при суперинфекции он в среднем длится 3 – 7 нед.

Преджелтушный период при микст-инфекции имеет более короткое острое течение с ранними симптомами интоксикации. К особенностям клиники также относятся более высокая лихорадка, артралгии, могут быть боли в области печени. В желтушном периоде более выражены симптомы интоксикации, боли в области печени, чаще встречается спленомегалия.

При коинфекции для острого микст-гепатита характерно течение заболевания с двумя пиками повышения уровня трансаминаз, билирубина и клиническим ухудшением: первая волна связана с активной репликацией HBV и выходом его в кровь, вторая – с началом репликации HDV с интервалом между волнами 2 – 4 нед. Поэтому первая волна сопровождается появлением маркеров активной репликации HBV, вторая – маркеров репликации HDV.

Волнообразное течение коинфекции может проявляться не только клинико-ферментативными, но и лишь ферментативными эпизодами обострения. При этом чаще активность АСТ выше, чем активность АЛТ,

что нехарактерно для острого моногепатита.

При коинфекции репликация HBV обычно с наступлением периода реконвалесценции прекращается и заболевание заканчивается выздоровлением, хотя возможен переход в хроническую форму болезни.

При суперинфекции HDV-инфекция наслаивается на текущую HBV-инфекцию у здоровых носителей HBsAg, у реконвалесцентов острого гепатита В, у больных хроническим гепатитом В. О суперинфекции гепатита В вирусом гепатита D свидетельствуют повторный подъем уровня ферментов крови в остром периоде болезни, а также резкое ухудшение состояния больного хронической формой вирусного гепатита В.

У больных развивается клиника острого вирусного гепатита дельта, сопровождающегося появлением антител к дельта-антигену. При суперинфекции в преджелтушном периоде могут быть проявления отечно-асцитического синдрома. Для желтушного периода характерны нарастание симптомов интоксикации, значительное повышение активности трансаминаз, выраженная гипербилирубинемия. Все это объясняется массивным цитолизом гепатоцитов.

Все перечисленные отличия клиники суперинфекции от моногепатита В хорошо прослеживаются при сопоставлении групп больных, а у постели конкрет-

ного больного симптоматика желтушного периода подобна моногепатиту В, что создает трудности в клинической диагностике.

Период реконвалесценции при суперинфекции длительнее, чем при гепатите В, выявляются ранние признаки хронизации. В течение нескольких месяцев сохраняются слабость, утомляемость.

Высокий уровень HBsAg в крови и печени хронических носителей поверхностного антигена гепатита В и больных хроническим гепатитом В обеспечивает высокий уровень репликации HDV. Именно поэтому у больных микст-гепатитом В + D высока вероятность возникновения фульминантного гепатита, так как характерно диффузное поражение гепатоцитов двумя гепатотропными вирусами. Такое поражение имеет высокий потенциал развития массивного некроза печени в результате прямого цитопатического действия HDV на гепатоциты. Кроме того, у больных хроническим гепатитом В при наложении HDV-инфекции высок риск прогрессирования патологического процесса в печени с исходом в хронический гепатит, цирроз и гепатокарциному.

При суперинфекции выявляют маркеры острой HDV-инфекции, а маркеры HBV-инфекции в зависимости от ее стадии. Так как дельта-вирус может оказывать супрессивное действие на репликацию HBV,

титр маркеров HBV-инфекции может снижаться, в том числе до уровня, когда современными методами, используемыми в практическом здравоохранении, их выявить не удастся.

*Прогноз.* При коинфекции обычно наступает полное выздоровление при остром циклическом течении с полной элиминацией вирусов, в то же время возможен фульминантный гепатит с развитием печеночной комы на 4 – 5-й день желтухи и летальным исходом и, наконец, развитие хронического микст-гепатита в 1 – 3 % случаев.

Хронический дельта-гепатит имеет некоторые особенности клинического течения: выраженная слабость, вторичные печеночные знаки в виде крупных «звездочек» на лице, спине, плечевом поясе, пальмарной эритемы, а также значительное увеличение печени и селезенки, периодические немотивированные ознобы с повышением температуры до 38 – 39 °С в течение 1 – 3 дней без катаральных явлений с ферментативным обострением и умеренной желтухой, частый отечно-асцитический синдром. Течение болезни волнообразное с чередованием периодов обострений и ремиссий.

В целом течение и исход хронического гепатита зависит от уровня репликации HDV и HBV.

Причиной смерти при хроническом гепатите D яв-



ляются развитие декомпенсированного цирроза с развитием поздней печеночной комы, кровотечение из варикозно расширенных вен, первичная гепатокарцинома.

*Лабораторная диагностика.* О наличии острой HDV-инфекции свидетельствует обнаружение анти-HDV класса IgM. Антитела к дельта-вирусу класса IgM – маркер активной репликации HDV. При полностью развернутой картине заболевания и в период реконвалесценции определяются анти-HDV класса IgG. Анти-HDV IgG при острой дельта-инфекции появляются на 5 – 9-й неделе заболевания, циркулируют в течение нескольких месяцев.

Почти во всех случаях в сыворотке присутствуют также HBsAg и анти-HBc. Персистенция анти-HDV IgM коррелирует с активностью HDV-инфекции и повреждением печени.

Маркерами дельта-инфекции также являются HD-Ag, РНК HDV. HD-Ag – маркер активной репликации дельта-вируса. Он может быть выявлен в печеночной клетке или сыворотке методом ИФА.

При острой дельта-инфекции HD-Ag циркулирует в крови недолго, хотя в гепатоцитах может продолжаться его синтез. При хронической дельта-инфекции HD-Ag может быть выявлен как в гепатоцитах при биопсии, так и в сыворотке крови в течение длительного

времени.

При коинфекции дельта-антиген может быть выявлен в сыворотке крови больных через 4 – 7 дней после появления желтухи и в течение 1 – 2 последующих недель.

Практически параллельно с дельта-антигеном обнаруживается РНК HDV, которая выявляется в гепатоцитах и сыворотке крови параллельно с HD-Ag и некоторое время после его исчезновения. Причем при острой дельта-инфекции выявляется более высокий уровень содержания РНК HDV в сыворотке крови по сравнению с хронической дельта-инфекцией. Наличие РНК HDV в крови больных свидетельствует об активной репликации вируса гепатита дельта и коррелирует с наличием дельта-антигена в печени.

*Лечение.* Принципиальных различий в терапии вирусных гепатитов В и D нет. Но в связи с прямым цитопатическим действием дельта-вируса применение кортикостероидов противопоказано. Лечение препаратами интерферона сдерживает прогрессирование дельта-инфекции.

*Профилактика.* Мероприятия, направленные на снижение заболеваемости гепатитом В, одновременно ограничивают распространение гепатита D. Так, скрининг донорской крови на HBsAg сводит к минимуму риск посттранфузионного гепатита дельта, однако

полностью его не исключает. Антитела к HBsAg, образовавшиеся в результате вакцинации против гепатита В или в результате перенесенной ранее HBV-инфекции, предохраняют от вируса гепатита D. Можно полагать, что в ближайшие годы появится возможность превратить HDV-инфекцию в контролируемую.

## 11.5. Гепатит Е

Гепатит Е (*Hepatitis E*) (син. вирусный гепатит «ни А, ни В» с фекально-оральным механизмом передачи) – антропонозное вирусное заболевание с фекально-оральным механизмом заражения, склонное к эпидемическому распространению, протекающее преимущественно в доброкачественных циклических формах, но с большой частотой неблагоприятных исходов у беременных.

*Этиология.* Вирус гепатита Е (HEV), РНК-содержащий, описан в 1983 г. М. С. Балаяном, относится к семейству *Hepeviridae*, рода *Hepevirus*. HEV представляет собой вирусоподобную частицу сферической формы диаметром 27 нм.

*Эпидемиология.* Гепатит Е относится к группе инфекций с фекально-оральным механизмом передачи, резервуаром и источником инфекции является больной человек острым гепатитом с желтушным или без-

желтушным вариантом, выделяющий вирусы с фекалиями преимущественно в ранние сроки заболевания. Водный путь передачи инфекции является ведущим, этим определяется преимущественно эпидемическое распространение инфекции. Иногда наблюдается спорадическая заболеваемость, обусловленная алиментарным и контактно-бытовыми путями передачи вируса. Восприимчивость к вирусу гепатита Е всеобщая, поражаются преимущественно взрослые, чаще мужчины.

Заболевание эндемично, распространено преимущественно в районах с жарким климатом и крайне плохим водоснабжением населения. Гепатит Е широко распространен в Индии, Непале, Пакистане, Китае, Индонезии, ряде стран Африки и Латинской Америки. Среди стран СНГ эндемичные районы имеются в Туркмении, Узбекистане, Кыргызстане. В России описана вспышка в Сибири.

Подъемы заболеваемости гепатитом Е отмечаются на фоне высокого уровня коллективного иммунитета к НАV, т. е. у лиц с анти-НАV. Характерна сезонность, совпадающая с периодами подъема заболеваемости вирусным гепатитом А, а именно осенне-зимний период, в жарких странах сезон дождей. Нередко не совпадает динамика заболеваемости гепатитом Е и распространяемыми преимущественно водным пу-

тем брюшным тифом, острой дизентерией Флекснера. Это обусловлено способностью вирусов в отличие от бактерий профильтровываться в грунтовые воды через верхние слои почвы.

В эндемичных странах гепатит Е больше распространен в сельской местности и небольших городах. При этом отмечена невысокая контагиозность в семьях больных.

После перенесенного заболевания формируется напряженный типоспецифический иммунитет. Хронического носительства HEV и хронических форм гепатита Е не описано.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* Изучены недостаточно, однако имеются данные о цитопатогенности вирусного гепатита А, обуславливающей выраженность некробиотических изменений печеночной ткани.

*Клиническая картина.* По клиническим проявлениям гепатит Е близок гепатиту А. Инкубационный период составляет 10 – 60 дней, чаще – 30 – 40 дней. Начинается заболевание постепенно. Продромальный период протекает от 1 до 10 дней с развитием астеновегетативных и диспепсических симптомов, реже – непродолжительной лихорадки. В этот период больных беспокоят слабость, недомогание, снижение аппетита, у трети больных – тошнота, рвота. Характер-

ны боли в эпигастрии и правом подреберье, причем они иногда достигают значительной интенсивности, а в ряде случаев являются первым симптомом заболевания. Возможно повышение температуры тела, но довольно редко и не выше 38 °С.

Желтушный период обычно длится 1 – 3 нед., для него характерны потемнение мочи, ахолия кала, желтуха кожи и склер, увеличение печени, как правило, она выступает из-под реберной дуги на 3 – 6 см. При обследовании выявляется гипербилирубинемия, повышение активности трансаминаз. С появлением желтухи, в отличие от гепатита А, симптомы интоксикации не исчезают, по-прежнему сохраняются слабость, плохой аппетит, боли в эпигастрии и правом подреберье, может быть субфебрилитет, зуд кожи.

Хотя гепатит Е протекает преимущественно в легких и среднетяжелых формах, при нем чаще, чем при гепатите А, регистрируются тяжелые формы. У части больных, особенно взрослых, гепатит Е может протекать в тяжелых и фульминантных формах с развитием острой печеночной энцефалопатии и заканчиваться летально. Отличительной особенностью тяжелых форм являются гемоглинурия в результате гемолиза эритроцитов с развитием острой почечной недостаточности и геморрагический синдром. Гемоглинурия наблюдается у 80 % больных тяжелыми форм-

мами болезни и практически у всех больных с острой печеночной энцефалопатией. Клинически геморрагический синдром проявляется желудочно-кишечными, маточными и другими кровотечениями, причем до-вольно значительными.

Для гепатита E характерно тяжелое течение у беременных во второй половине беременности с высокой частотой неблагоприятных исходов заболевания. Резкое ухудшение состояния отмечается накануне родов или сразу после них. В большинстве случаев происходит антенатальная гибель плода. Тяжесть болезни наступает в течение первой недели желтушного периода, отмечается часто бурное развитие острой печеночной энцефалопатии со стремительной сменой прекоматозных стадий с исходом в глубокую кому. Заболевание сопровождается выраженным геморрагическим синдромом с повышенной кровопотерей в родах. У больных нередко развивается гемоглобинурия с последующим повреждением почечных канальцев, олигурией или анурией. Выраженный печеночно-почечный синдром отличает тяжелую форму гепатита E.

Период реконвалесценции длится 1 – 2 мес., происходит инволюция клиники и постепенная нормализация биохимических показателей. В ряде случаев возможно затяжное течение болезни.

*Прогноз.* В большинстве случаев благоприятный.

Общая летальность во время вспышек составляет 1 – 5 %. Исключение составляют беременные во второй половине беременности, у которых высока летальность. Неблагоприятное течение заболевания характерно при суперинфицировании вирусом гепатита Е больных хроническим вирусным гепатитом В, в таких случаях летальность может достигать 75 – 80 %.

*Диагностика.* Разработаны диагностические тест-системы для выявления антител к вирусу гепатита Е методом ИФА, который позволяет выявить анти-HEV IgM и/или IgG. Антитела класса IgM обнаруживаются в сыворотке от 2 до 24 нед. после острого начала болезни. Анти-HEV IgG также появляются через 2 нед., и обычно их титр начинает снижаться после 2 лет, хотя иногда высокие титры могут наблюдаться в течение многих лет.

*Лечение.* Больные подлежат лечению в инфекционном стационаре, а отделение, куда госпитализируются беременные, должно быть оборудовано по типу малой операционной для проведения родов и абортов.

Лечение больных легкими и среднетяжелыми формами проводят по общепринятой схеме, аналогичной лечению гепатита А (диета, лечебно-охранительный режим, при необходимости – дезинтоксикационные средства). При тяжелых формах гепатита Е лече-



ние проводится в отделениях или палатах интенсивной терапии. В этих случаях проводится дезинтоксикационная терапия, которая включает внутривенное введение гемодеза, 5 – 10 % раствора глюкозы, изотонического раствора хлористого натрия в сочетании с препаратами калия и магния. Желательно назначение ингибиторов протеаз. В целях профилактики и лечения геморрагического синдрома используется трентал, дицинон, переливание свежезамороженной плазмы, тромбоцитарной массы.

Особого внимания и соблюдения принципов акушерской тактики требуют больные во второй половине беременности. При этом необходимо придерживаться следующих правил: регулярное наблюдение; интенсивная терапия основного заболевания в условиях максимального физического и психического покоя; профилактика и лечение геморрагического синдрома; своевременное выявление предвестников угрозы прерывания беременности (боли в пояснице, внизу живота, повышение тонуса матки, появление кровянистых выделений из половых путей); лечение угрозы прерывания беременности.

В случаях начавшегося аборта и родов необходимо обеспечить полноценное обезболивание на каждом этапе, особенно при акушерских операциях и пособиях. Следует стремиться к укорочению периода родов.

В послеродовом периоде проводится профилактика кровотечений.

Выписка больных вирусным гепатитом Е из стационара и диспансерное наблюдение реконвалесцентов рекомендуется проводить, как при вирусном гепатите А.

*Профилактика.* Первостепенную роль в профилактике гепатита Е играет улучшение социально-экономических условий жизни, и прежде всего водоснабжения, с созданием условий, исключающих фекальное заражение. Санитарно-гигиенические меры, направленные против гепатита А, действенны и в профилактике гепатита Е. При подозрении на вирусный гепатит Е у беременной женщины необходима ее срочная госпитализация в инфекционный стационар.

## **11.6. Цирроз печени**

Цирроз печени (син.: хронический гепатит, цирроз) – тяжелое заболевание печени, сопровождающееся необратимым замещением паренхиматозной ткани печени фиброзной соединительной тканью, или стромой. Цирроз печени вирусной этиологии – это хроническое прогрессирующее заболевание печени воспалительного характера.

В экономически развитых странах цирроз входит в

число шести основных причин смерти пациентов от 35 до 60 лет, составляя 14 – 30 случаев на 100 тыс. населения. От цирроза печени ежегодно в мире умирает около 300 тыс. человек, причем за последнее десятилетие частота его увеличилась на 12 %. Цирроз печени обнаруживается в 1 – 3 % случаев аутопсий. У каждого десятого страдающего алкоголизмом цирроз печени протекает бессимптомно. Цирроз печени чаще наблюдается у мужчин: соотношение мужчин и женщин составляет в среднем 3: 1. Хотя заболевание может развиваться во всех возрастных группах, но чаще встречается после 40 лет.

*Этиология.* Цирроз печени, как и хронические гепатиты, относится к полиэтиологическим заболеваниям печени и к группе диффузных хронических заболеваний печени. Ведущую роль в формировании цирроза печени отводят гепатотропным вирусам – HBV, HCV, дельта, но наиболее циррозогенны вирусы С и дельта.

*Патогенез* цирроза печени вирусной этиологии, по сути, это патогенез гепатитов В, С или В+дельта, фаза обусловленного ими патологического процесса в печени. Самопрогрессирование процессов воспаления и нарушение обменных процессов способствуют интенсификации процессов фиброзирования и разрастанию соединительной ткани. Создаются условия

для сближения сосудов портального тракта с центральной веной, что способствует переходу крови непосредственно в центральную вену. Кровь тем самым минует синусоиды близлежащих неповрежденных участков печени, вызывая в них ишемизацию и некроз. В результате вышеперечисленных процессов (особенно ишемизации участков печени и некроза гепатоцитов) выделяются вещества, стимулирующие регенерацию печеночных клеток, тем самым способствуя появлению узлов-регенератов. Вновь образованные узлы-регенераты сдавливают сосуды печени и нарушают в ней кровообращение. Соединительнотканые разрастания способствуют сближению и соединению центральной вены с портальными трактами, фрагментируют печеночную дольку на «ложные» дольки, вокруг которых образуются окружающие их соединительнотканые перегородки, содержащие кровеносные сосуды. Все это обуславливает образование внутрипеченочных портокавальных анастомозов. Кровь попадает в систему печеночной вены, минуя паренхиму псевдодолек, что в свою очередь приводит к ишемизации и некрозу ее паренхимы (образуя порочный круг). Вновь образуются новые узлы – регенераты и анастомозы между воротной веной, печеночной артерией и печеночной веной, т. е. кавакавальные анастомозы. Таким образом, вследствие

прогрессирующих некрозов и ишемизации печени на фоне активизации соединительнотканых процессов и развития прогрессирующих процессов фиброобразования и сформированных узлов-регенератов и псевдодолек нарушается citoархитектоника печени.

*Клиническая картина.* В настоящее время наиболее распространена следующая классификация цирроза печени.

а) По стадиям болезни:

- компенсированный цирроз печени;
- субкомпенсированный цирроз печени;
- декомпенсированный цирроз печени.

б) По клиническому течению:

– подострый цирроз – является переходящей фазой между гепатитом и циррозом, длится от 5 мес. до 1 года;

– быстро прогрессирующий цирроз – очень быстро развиваются осложнения и яркая клиническая картина; продолжительность жизни около 5 – 6 лет после начала болезни;

– медленно прогрессирующий цирроз – симптомы развиваются постепенно, болезнь длительное время не дает осложнений; продолжительность этого варианта заболевания больше 11 лет;

– вялотекущий – клинических симптомов практически нет, изменения в анализах минимальные. Продол-

жительность этой формы – более 16 лет;

– латентный цирроз печени – нет изменения в анализах, нет жалоб, и не бывает осложнений; продолжительность жизни не зависит от этого цирроза, а диагноз ставится случайно, при диагностике других заболеваний.

Признаки цирроза печени не зависят от того, какая причина его вызвала, но определяются стадией заболевания. На начальной стадии цирроза (класс А) еще нет осложнений. Именно в это время важно устранить причину заболевания, что позволит сохранить оставшуюся здоровую ткань печени и вести нормальный образ жизни. Дело в том, что печень обладает очень большими возможностями регенерации (восстановления), а здоровые клетки могут работать за себя и своих пострадавших товарищей.

Увеличение в объеме живота, появление изменений со стороны сознания и поведения, кровоточивость десен, носовые кровотечения говорят об осложнениях заболевания (по международной классификации это классы В и С).

Больные чаще жалуются на повышенную утомляемость, похудение, различные нарушения сознания и поведения (снижение концентрации внимания, сонливость днем, нарушение ночного сна и т. д.), снижение аппетита и дискомфорт в животе (вздутие, ощущение

быстрого насыщения во время еды), желтуха (окрашивание кожи, склер в желтый цвет), посветление или обесцвечивание кала, потемнение мочи, боли в животе, отечность голеней и/или увеличение размеров живота за счет свободной жидкости в брюшной полости (асцит), кровотечения: носовые, желудочно-кишечные, из десен, геморроидальные, а также подкожные кровоизлияния, частые бактериальные инфекции (дыхательных путей и др.), снижение полового влечения, у мужчин – нередко гинекомастия (увеличение молочных желез). Нередка тупая или ноющая боль в области печени, усиливающаяся после погрешностей в диете и физической работы; диспепсические явления (тошнота, рвота, понос), кожный зуд, обусловленный задержкой выделения и накоплением в тканях желчных кислот.

При осмотре больного выявляются характерные для цирроза «печеночные знаки»: сосудистые телеангиэктазии («звездочки», «паучки») на коже верхней половины туловища, эритема ладоней, покраснение ладоней, («печеночные ладони»), «лаковый язык» малинового цвета.

Характерным для цирроза печени на фоне нарушенной структуры органа является развитие синдромов портальной гипертензии, спленомегалии и гиперспленизма, отечно-асцитического, а также желтухи,

геморрагического, ДВС и других синдромов, имеющих место при данном заболевании.

*Портальная гипертензия* обусловлена повышением давления в бассейне воротной вены. При циррозе портальная гипертензия обусловлена блоком в печени и носит название внутрипеченочной (выделяют по патогенезу над-, внутри- и подпеченочную формы портальной гипертензии). На фоне процессов регенерации и фиброза образующиеся «ложные» дольки имеют свою синусоидальную сеть, превышающую сеть нормальных участков печени. Синусоидальная сеть «ложных» долек лишена сфинктерных механизмов, регулирующих приток крови к печени, что на фоне кавакавадных анастомозов способствует развитию прямых портопеченочных шунтов, распространяющихся по внутрипеченочным и внепеченочным анастомозам. Все это приводит к увеличению гидромеханического сопротивления в результате сдавления и деформации узлами-регенератами с разветвлениями печеночных вен и к повышению давления в системе воротной вены в целом. Таким образом, в основе внутрипеченочной формы портальной гипертензии лежит дезорганизация структуры дольки за счет процессов регенерации и образования «ложных» долек, приводящих к гибели сфинктеров, создающих препятствие на пути артериального потока. Другим не менее



важным механизмом портальной гипертензии является воспалительный процесс, сопровождающийся набуханием ткани печени и повышением давления внутри самой печеночной дольки, приводящий к сдавлению венозных и артериальных сосудов, изменению проницаемости в сосудистых стенках, а также шунтов – на первых этапах внутрисинусоидальных, затем внутripеченочных (в междольковой системе ветвей воротной и печеночной вен) и в конечном итоге между воротной веной и системой нижней поллой вены вне печени (кожные анастомозы в районе пупка, анастомозы в нижней трети пищевода и кардии желудка, геморроидальные вены). Все вышеперечисленные нарушения приводят к замедлению кровотока, в обязательном порядке сопровождающегося нарушением функции печени, и к экссудации. При этом резко снижается антитоксическая функция печени. Портальная гипертензия всегда сопровождается спленомегалией и гиперспленизмом. Гипертензия в системе воротной вены определяет развитие сети варикозно расширенных вен пищевода, кардии желудка, прямой кишки, подкожных вен передней брюшной стенки, асцитита. Гипертензия при циррозе всегда тотальна, но возможно преобладание ее в гастролиенальной или кишечномезентериальной зонах, определяющих клиническую картину в каждом конкретном случае. Большое

количество токсических веществ, поступающих из кишечника по воротной вене, циркулирует в крови и проходит через гематоэнцефалический барьер, вызывая интоксикацию периферической и центральной нервной системы.

Следовательно, на фоне портальной гипертензии развиваются отечно-асцитический синдром, гиперспленизм, присоединяются ДВС-синдром и кровотечения из варикозно расширенных вен, часто имеющие фатальный исход. Патогенетически портальная гипертензия подразделяется на 4 стадии:

1-я стадия – доклиническая, гемодинамические нарушения минимальны;

2-я стадия – гепато- и спленомегалия;

3-я стадия – резко выраженная клиника с развитием коллатерального кровообращения, венозным застоем, с гипертензией в системе *v. portae*, с асцитом, но без выраженных кровотечений;

4-я стадия – не поддающийся терапии асцит, повторяющиеся кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и кардии желудка, геморроидальных вен. *Асцит и отечно-асцитический синдром*. Они тесно связаны с портальной гипертензией. В механизмах развития асцита при циррозе, кроме повышения гидростатического давления в системе воротной вены с транссудацией плазмы в брюшную полость (на

- фоне повышения проницаемости капилляров), имеют место и другие, не менее важные факторы, такие как:
- понижение синтеза альбуминов печенью (гипоальбуминемия);
  - понижение коллоидно-осмотического давления плазмы;
  - понижение онкотического давления плазмы;
  - повышение выработки альдостерона с развитием гиперальдостеронизма, с задержкой натрия и воды, приводящих к повышению внеклеточной осмолярности и повышению экскреции АДГ, альдостерона;
  - снижение эффективного (участвующего в циркуляции) объема плазмы вследствие депонирования ее части в сосудах брюшной полости;
  - стимуляция повышенной секреции ренина в юкстагломерулярный аппарат почек со снижением его активности в плазме;
  - усиление образования ангиотензина I, превращающегося в ангиотензин II, приводящего к снижению почечного кровотока, перфузии почек и гломерулярной фильтрации;
  - повышение лимфообразования (в печени, почках).

Примерно в 10 % случаев при асците наблюдается преимущественно правосторонний плевральный выпот, обусловленный пропотеванием асцитической

жидкости через диафрагму. На фоне прогрессирующего асцита и при сохранении вазодилатации имеет место снижение артериального кровотока, обуславливающего резкое ухудшение почечного кровотока (вследствие перераспределения тока крови, повышения сопротивления почечных сосудов, наличия в крови эндотоксинов), что может привести к развитию гепаторенального синдрома (почечной недостаточности на фоне печеночно-клеточной недостаточности). Следует также отметить повышение лимфопродукции в печени, развивающееся вследствие блокады венозного оттока, возникающей на фоне большой активности воспалительного процесса в печени (лапароскопически иногда капли лимфы «скатываются» с поверхности печени – «печень плачет»).

*Синдромы спленомегалии и гиперспленизма.* Данные синдромы являются неизменными спутниками портальной гипертензии. Кроме портальной гипертензии при увеличении селезенки имеют место гиперплазия ретикулогистиоцитарной ткани органа, диффузное разрастание фиброретикулярной ткани, обеднение пульпы органа свободными клетками, отложение в нем гемосидерина и увеличение количества артериовенозных шунтов. Для диффузных хронических заболеваний печени характерно наличие гепато- и спленомегалии, или гепатолиенального синдро-

ма, патогномоничного для цирроза. Спленомегалия может сопровождаться нарушением функции органа (синдром гиперспленизма), проявляющимся панцитопенией (лейкопенией, тромбоцитопенией, анемией), что обусловлено снижением количества тромбоцитов, позднее гранулоцитов и при прогрессирующем течении – эритроцитов на фоне портальной гипертензии. Позднее гиперспленизм определяется повышением фагоцитоза в селезеночной пульпе с разрушением эритроцитов в органе и иммунными механизмами – образованием в селезенке аутоантител к форменным элементам периферической крови, депрессивным спленогенным эффектом на костный мозг (спленогенным торможением костномозгового кроветворения). Все вышеперечисленное приводит к разрушению форменных элементов крови.

*Анемический синдром* является следствием ряда патологических биохимических процессов, развивающихся на фоне цирроза печени, и осложняет течение заболевания. Анемия развивается вследствие разрушения эритроцитов в селезенке, аутоиммунного и селезеночного гемолиза клеток крови, кровотечения из варикозно расширенных вен на фоне портальной гипертензии. Другой причиной анемического синдрома могут быть нарушения обмена витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты вследствие нарушения всасывания дан-

ных веществ в желудке. При хронических заболеваниях печени, и при циррозе в том числе, развиваются дегенеративные процессы в желудке и кишечнике вследствие нарушения метаболизма и депонирования микроэлементов печенью.

*Синдромы желтухи и холестаза* наиболее ярко выражены при билиарных циррозах печени. Наряду с огромной, увеличенной в размерах и плотной печенью больных беспокоит невыносимый, нестерпимый кожный зуд. При осмотре кожа ярко окрашена, желтушна, с грязно-серым оттенком и гиперпигментацией в естественных складках (за счет отложения меланина и нарушений метаболизма меди), по всему телу следы расчесов.

*Геморрагический синдром.* На фоне гиперспленизма при циррозе происходит аутоиммунный гемолиз форменных элементов крови, тромбоцитов в частности, а также разрушение тромбоцитов в селезенке, способствующие развитию тромбоцитопении. Другими патогенетическими механизмами геморрагического синдрома являются низкая адгезивность тромбоцитов, торможение тромбоцитообразования в костном мозге, развитие ДВС-синдрома на фоне депонирования фибрина, снижения уровня фибриногена, протромбина, синтеза факторов свертывания. На фоне цирроза печени, как следствие портальной гипертен-

зии и гиперспленизма, развивается геморрагический синдром, проявляющийся петехиальной сыпью, экхимозами, кровоподтеками в подкожной клетчатке, кровоточивостью и различными кровотечениями (десневными, носовыми, маточными, геморроидальными, почечными – явления гематурии из варикозно расширенных вен пищевода и желудка), усугубляющими тяжесть состояния больных и печеночную недостаточность. Таким образом, в патогенезе развития геморрагического синдрома (диатеза) играют роль следующие причины: уменьшение синтеза факторов свертывания крови, повышенное потребление факторов свертывания с выделением из поврежденных гепатоцитов тромбопластических веществ, что приводит к развитию ДВС-синдрома с фибринолизом, образованием тромбоцитарных тромбов на фоне повышенного количества ряда факторов свертывания, способствующих развитию коагулопатии потребления. Геморрагический синдром также может быть обусловлен кровотечениями из эрозий слизистой оболочки пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки. Эрозивные повреждения слизистой оболочки определяются желудочно-пищеводным рефлюксом с забросом кислого желудочного содержимого в нижние отделы пищевода. Повышение внутрибрюшного давления также может привести к кровотечениям.

*ДВС-синдром*, как правило, развивается при декомпенсированном циррозе печени на фоне портальной гипертензии. Развитию ДВС-синдрома предшествуют лихорадка, внутрисосудистый стаз, декомпенсация функции печени, иммунологические нарушения, дисфункция системы мононуклеарных фагоцитов, гипоксия и ацидоз. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание приводит к обширному депонированию фибрина, снижению содержания фибриногена, протромбина, факторов V и VIII и тромбоцитов. ДВС-синдром характеризуется нарушением функции пораженных органов, геморрагической пурпурой и кровотечениями. Он может быть острым, подострым и хроническим. В печени при ДВС-синдроме возникают очаговые некрозы, облитерация печеночной вены; в кишечнике – органические кровоизлияния с формированием псевдомембранозного колита, в почках – некрозы коркового слоя, в коже – некрозы и гангрены. Все это приводит к геморрагиям кожи и подкожной клетчатки, носовым, десневым, маточным, желудочно-кишечным, почечным кровотечениям, развитию олиго- и анурии с повышением в крови азотистых шлаков.

*Прогноз.* Сформировавшийся цирроз печени является необратимым состоянием (хотя в последние годы высказывается мнение о возможной регрессии



фиброза под влиянием терапии), но лечение причины, вызвавшей цирроз, правильный образ жизни, успешное воздействие на активность процесса могут способствовать тому, что цирроз печени долгое время остается компенсированным.

*Лечение цирроза печени.* Необходимо придерживаться тех же абсолютных противопоказаний, что и при хронических гепатитах. Также необходима защита от возможного заражения вирусами гепатитов. Категорически необходим отказ от алкоголя и контакта с гепатотоксическими веществами.

Режим: в период обострения необходим постельный режим, вне обострений – ограничение физической активности.

Диета: стол № 5. Но есть особенности в назначении лечебного питания: так как возможен риск развития пептических эзофагитов и гастритов, то не желательна обильная еда перед сном. Необходимо ограничение поваренной соли до 2 г/сут. Этиотропная терапия: специфическая противовирусная терапия малоэффективна, и из-за значительных побочных действий этих лекарств ( $\alpha$ -интерферонов) их применение раньше считали нецелесообразным, но данное положение в последнее время пересмотрено. При циррозе печени вирусной этиологии используют те же противовирусные препараты, что и при хроническом

гепатите В или С. При развитии синдрома нарушения кишечного пищеварения вследствие гепатопанкреатического синдрома и дисбактериоза, проявляющихся внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы, целесообразно назначение ферментных препаратов, не содержащих желчные кислоты.

С учетом развития дефицита витаминов назначают витамины: по 100 мг тиамина, 30 мг пиридоксина, 1 мг фолиевой кислоты, ретинол (витамин А), витамин D по 100 000 ЕД; токоферол (витамин Е) по 100 мг; витамин К по 5 мг и препараты кальция по 0,5 г 3 раза в сутки.

Цитостатики и ГКС применяют с особой осторожностью. Цитостатики обладают гепатотоксическим действием, а глюкокортикостероиды угнетают кроветворение с обилием побочных эффектов. Особенно при билиарном циррозе возможно развитие остеопорозов как осложнений ГКС-терапии.

Показаны средства, улучшающие метаболизм, целесообразно применение рибоксина, ретаболила, цитохрома С и др. Плазмаферез дает некоторый положительный эффект. Проводится соответствующее лечение при осложнениях болезни. На сегодняшний день терапия холестазов малоэффективна.

*Профилактика.* Устранение или ограничение дей-

ствия причины, приводящей к циррозу печени (снижение употребления алкоголя, вакцинация от гепатита В), своевременное распознавание и лечение хронического гепатита и жировой дистрофии печени.

## **11.7. Первичная гепатокарцинома**

К этиологическим факторам, способствующим возникновению злокачественных новообразований печени, наряду с некоторыми химическими соединениями, производственными процессами, ионизирующим излучением относятся также вирусы гепатита В, С, D. Риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) на фоне HBV-инфекции в 102 раза выше, чем в популяции в целом, и возрастает при активном гепатите.

Вирус гепатита С более канцерогенен, чем вирус гепатита В, в настоящее время распространенность ГЦК коррелирует с заболеваемостью HCV-инфекцией, среди этих больных факторы высокого риска развития ГЦК включают: возраст более 55 лет, мужской пол, высокую гистологическую активность процесса, высокий уровень сывороточного  $\alpha$ -фетопротейна, сочетание с HBV-инфекцией, злоупотребление алкоголем.

По частоте развития ГЦК занимает 8-е место в мире, среди злокачественных новообразований печени

на ее долю приходится 80 – 90 % всех первичных злокачественных опухолей данной локализации. Заболеваемость ГЦК у мужчин находится на 5-м месте после рака легкого, желудка, предстательной железы и колоректального рака; у женщин – на 8-м месте после рака молочной железы, шейки матки, колоректального рака, рака легкого, желудка, яичника и тела матки. В России по частоте ГЦК у мужчин занимает 16-е место, а у женщин – 15-е.

Начиная со второй половины XX в. частота развития карциномы постоянно возрастает, что связано с увеличением числа больных вирусным гепатитом. При этом идет прогрессивный сдвиг частоты развития ГЦК в сторону молодого возраста.

Развитие первичного рака печени следует подозревать у пациентов с циррозом печени при резком снижении ее функции, развитии острых осложнений (асцит, энцефалопатия, кровотечение из варикозно расширенных вен, желтуха) или при появлении болей в верхней части живота и лихорадке. Для ГЦК, обусловленной HCV, характерно более медленное течение, чем ГЦК другой этиологии. Выделяют узловые и диффузные формы роста карциномы.

*Клиническая картина* при ГЦК, развивающейся на фоне неизменной циррозом ткани печени, характеризуется коротким анамнезом и неспецифической

симптоматикой, прогрессирующей слабостью, кахексией, иногда адинамией и лихорадкой. У больных рано появляются ощущение тяжести и давления в эпигастральной области, постоянная и умеренная боль в правом подреберье. Печень быстро увеличивается, нередко это замечают сами больные. Край печени плотный и неровный. Постоянные и наиболее частые клинические признаки гепатоцеллюлярного рака печени – гепатомегалия и пальпируемая опухоль наряду с болями в верхних отделах живота. Позже появляются желтуха, асцит и расширение поверхностных вен живота.

*В диагностике* заболевания помогают инструментальные методы исследования: радионуклидное исследование печени более чем в 90 % случаев дает картину дефекта паренхимы, УЗИ позволяет заподозрить ГЦК в 80 – 90 % случаев.

*Из возможных методов лечения* современным и эффективным является полная или частичная резекция, ортотопическая или полная трансплантация печени. После резекции доли печени около половины оперированных больных живут около года. Использование адекватного отбора пациентов с ГЦК позволяет увеличить 5-летнюю выживаемость до 50 % у больных с нормальной концентрацией билирубина, без портальной гипертензии – до 70 %. Главная про-

блема резекции в сравнении с трансплантацией состоит в высокой частоте рецидивов, которая превышает 50 % в течение 3 лет и 70 % – в течение 5 лет.

В комплексном лечении используют химиотерапию. Разрабатывается стратегия генной терапии, которая включает лекарственную сенсibilизацию с использованием «суицидных» генов, генетическую иммунотерапию, защиту нормальных тканей путем трансфера генов лекарственной полирезистентности, генную защиту (трансфер генов супрессоров опухолей), подавление онкогенов и вмешательство с целью изменения биологии опухоли (антиангиогенез).

*Профилактика* направлена на снижение распространения гепатитов В,С, D. Так, вакцинация против HBV-инфекции в 4 раза снижает заболеваемость ГЦК.

## **ВОПРОСЫ К ГЛАВЕ**

1. Перечислите заболевания, при которых гепатит является нозологической формой, и заболевания, при которых он относится к синдромам основной нозологической формы.
2. Дайте классификацию вирусных гепатитов.
3. Охарактеризуйте возбудителя гепатита В.
4. Дайте характеристику эпидемиологии гепатита В.

5. Каковы основные проявления патогенеза гепатита В?
6. Охарактеризуйте патоморфологическую картину острого и хронического гепатита В, цирроза печени.
7. Варианты клинического течения гепатита В, клинические формы острой инфекции.
8. Осложнения и исходы острого гепатита В.
9. Дифференциальная диагностика и лабораторная верификация HBV-инфекции.
10. Лечение больных острым гепатитом В, «золотой стандарт» терапии.
11. Относится ли гепатит В к управляемым инфекциям?
12. Основные варианты микст-гепатита.
13. Что такое дельта-инфекция?
14. Почему гепатит С называют «ласковым убийцей»?
15. Дайте классификацию HCV-инфекции.
16. Варианты клинического течения гепатита С.
17. Дайте характеристику патогенеза и патоморфологических изменений при хроническом гепатите С.
18. Особенности лабораторной верификации гепатита С.
19. Что такое ритерапия при гепатите С?
20. Исходы гепатита С.
21. Чем клинически проявляется гепатит Е?

22. Основные современные возможности профилактики цирроза печени и первичной гепатокарциномы.

## Глава 12. ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ

ВИЧ-инфекция – медленная вирусная инфекция, вызываемая вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ, последняя стадия которой известна как синдром приобретенного иммунодефицита – СПИД). ВИЧ передается через прямой контакт слизистых оболочек при наличии на них микроповреждений, а также через кровь, сперму, влагалищные выделения, предсеменную жидкость и грудное молоко. Заболевание имеет длящееся годами субклиническое течение.

*Исторические сведения.* В 1978 г. в США, Швеции, Танзании и на Гаити у мужчин-гомосексуалов и гетеросексуалов обоего пола впервые было зарегистрировано новое заболевание.

В 1981 г. Центр по контролю заболеваемости США (CDC) отмечает большое число случаев саркомы Капоши у молодых гомосексуалистов, и это редкое заболевание первоначально назвали «рак гомосексуалов» (гаусансер). На следующий год специалисты CDC выдвинули предположение о возможности распространения нового заболевания с кровью.



В 1982 г. М. S. Gottlieb ввел понятие Acquired Immune Deficiency Syndrom (AIDS) – синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). За год до этого он впервые с соавторами описал клиническую картину нового заболевания. В 1982 г. была также определена группа СПИД-ассоциируемых вторичных (оппортунистических) инфекций, наличие которых позволяет диагностировать новую нозологическую форму патологии человека – СПИД. Тогда же СПИД окрестили болезнью четырех «Н» – по заглавным буквам английских слов – гомосексуалисты, больные гемофилией, гаитяне и героин, выделив этим самым группы риска для новой болезни.

В начале 1983 г. группа ученых во главе с L. Montagnier (Люк Монтанье) из Института Пастера (Франция) выделила вирус, вызывающий лимфаденопатию – характерный синдром ВИЧ-инфекции. В конце того же года об открытии вируса СПИДа объявил американский ученый R. C. Gallo (Роберт Галло).

Первоначально имел место спор о приоритете между R. C. Gallo, руководителем лаборатории клеточной биологии опухолей в Национальном институте рака в США, и L. Montagnier, профессором вирусологии из Института Пастера во Франции. Но в 1988 г. в журнале «Scientific American» появилась первая их совместная статья, и, по признанию авторов, идея о том,

что этиологическим инфекционным агентом СПИДа, вероятно, является ретровирус, принадлежит R. C. Gallo. Один из сотрудников L. Montagnier, J. Leibovich, командированный в лабораторию R. C. Gallo, передал идею во Франции сотрудникам Института Пастера. К тому времени в этом институте была создана специальная междисциплинарная группа по изучению СПИДа под руководством L. Montagnier. Во время стажировки в Великобритании он изучал вирусную РНК и обнаружил, что в результате репликации одноцепочечной РНК может образовываться двухцепочечная, что является необходимым шагом в последующей обратной транскрипции и образовании ДНК и позволяет вирусу встраиваться в генный материал клетки хозяина. Они решили проверить гипотезу R. C. Gallo, и в 1983 г. в лаборатории L. Montagnier был выделен ретровирус из клеток лимфатического узла гомосексуалиста с синдромом лимфаденопатии, страдающего СПИДом. Ученые показали, что выделенный ими вирус размножается в Т-лимфоцитах, несущих на мембране антиген CD4. В 2008 г. Л. Монтанье и его сотруднице Ф. Барре-Синусси была присуждена Нобелевская премия в области медицины и физиологии за открытие ретровируса ВИЧ, вызывающего синдром иммунодефицита человека.

В 1985 г. было установлено, что ВИЧ передается че-

рез жидкие среды организма больного: кровь, сперму, секреты влагалища и материнское молоко. В этом же году разрабатывают первый тест на ВИЧ, на его основе в США и Японии начинают проверять на ВИЧ донорскую кровь и ее препараты. На следующий год кровь на ВИЧ начинают обследовать в большинстве европейских стран.

В 1987 г. учреждена Глобальная программа ВОЗ по СПИДу, а Всемирной ассамблеей здравоохранения принята глобальная стратегия борьбы со СПИДом. В этом же году в ряде стран внедряется в лечение больных первый противовирусный препарат – азидотимидин (зидовудин, ретровир) компании «Глаксо Веллком».

В 1988 г. 1 декабря объявлен Всемирным днем борьбы со СПИДом. В США издан закон, запрещающий дискриминацию больных ВИЧ-инфекцией.

В 1989 г. разыгралась трагедия в России – в больницах Элисты, Волгограда и Нижнего Новгорода заражено ВИЧ более 200 детей. На следующий год в стране создана сеть специализированных медицинских учреждений (СПИД-центров) для профилактики и терапии ВИЧ/СПИДа.

В 1990 г. в США внедрен в практику новый противовирусный препарат диданозин (ddi, видекс), в 1992 г. – зальцитабин (хивид), в 1994 г. – d4T (зерит).

В 1996 г. создана Объединенная программа ООН по СПИДу (UNAIDS), в деятельности которой участвуют все шесть агентств ООН: ВОЗ, ЮНИСЕФ, ЮНЕСКО, UNPA (Фонд ООН по народонаселению), UNDP (Фонд ООН по развитию) и Всемирный банк. В Ванкувере (Канада) состоялась очередная, XI Международная конференция по СПИДу, на которой было объявлено о новом поколении лекарств – ингибиторах протеазы. Журнал «Тайм» объявил «человеком года» американского ученого, исследователя проблемы СПИДа Дэвида Хо, предложившего активную антиретровирусную терапию СПИДа. Установлено, что возбудителем саркомы Капоши является один из вирусов семейства *Herpesviridae*.

В России эпидемия ВИЧ-инфекции началась в 1996 г. среди инъекционных потребителей наркотических средств, за год выявлено 1433 вновь инфицированных, что в 7,8 раза больше предыдущего года. В 2001 г. эпидемия достигает пика – 76,6 тыс. человек вновь выявленных больных (что в 53,4 раза больше, чем в первый, 1996 год эпидемии), среди больных в основном потребители инъекционных наркотиков. По данным Федеральной службы по контролю за наркотиками, количество наркозависимых людей за последние 10 лет в России увеличилось почти в девять раз. Однако совместными усилиями службы

наркоконтроля и общественных организаций в 2004 г. удалось приостановить «наркоэпидемию».

На 1 января 2013 г. в России зафиксировано свыше 719 тыс. ВИЧ-инфицированных, показатель распространенности среди взрослых составил 1,1 %. Эпидемия в России продолжается: за последние 5 лет число ВИЧ-инфицированных увеличилось почти в 2 раза. По разным методам оценки, реальное число больных ВИЧ-инфекцией больше числа зарегистрированных и может составлять от 950 тыс. до 1 млн 300 тыс. человек.

После долгих дебатов о происхождении ВИЧ сегодня признано, что инфекция относится к типичным зоонозам, естественными хозяевами вирусов являются африканские обезьяны: для ВИЧ-1 – шимпанзе, для ВИЧ-2 – дымчатый магнобей.

*Этиология.* ВИЧ (HIV – Human Immunodeficiency Virus) открыт в 1983 г., т. е. через 2 года после того, как были выявлены первые больные с характерной клиникой. Вирус относится к подсемейству лентивирусов, семейства ретровирусов и по понятным причинам является наиболее изученным из этого семейства вирусов.

На сегодня известны следующие вирусы, вызывающие иммунодефициты:

– вирус иммунодефицита человека (ВИЧ-1), рас-

пространенный в основном в Америке, Европе, центральных, восточных и южных районах Африки;

– ВИЧ-2 – родственный обезьяньим вирус подгруппы западноафриканских Т-лимфотропных ретровирусов, выделенный в 1986 г. от больных СПИДом африканцев из Гвинеи.

Возможно одновременное существование в организме человека ВИЧ-1 и ВИЧ-2.

Наружная мембрана вируса пронизана собственными белками (оболочечные белки) gp 41 и gp120 (получившими название от слова glicoprotein) с молекулярной массой 41 и 120 kD. Эти белки образуют 72 отростка на поверхности мембраны вируса, каждый состоит из 3 молекул gp120. Молекулы gp120 могут отрываться от вирусной частицы и с током крови поступать в ткани, что имеет существенное значение в патогенезе ВИЧ-инфекции. Стержневая («коровая») оболочка состоит из белка p17, оформленного в виде двенадцатигранника, и расположена на небольшом расстоянии от внешней оболочки. Внутренний нуклеотид состоит из белка p24, имеет форму полого конуса с открытым верхом и зазубренной нижней частью.

Геном ВИЧ состоит из 9749 нуклеотидов и включает в себя 11 генов, которые осуществляют контроль за экспрессией регулирующих структур (LTR).

Внутри нуклеоида, оболочка которого построена из молекул белка р24, заключены геном вируса (две молекулы РНК), белок с молекулярной массой 7 kD и комплекс ферментов: обратная транскриптаза, РНКазы, протеаза.

Геном ВИЧ состоит из двух длинных концевых повторов (LTR), 3 структурных генов (gag – group-specific antigens, pol – polymerase, env – envelope), характерных для всех ретровирусов, и 6 регуляторных генов (tat – transactivator of transcription, rev – regulator of expression of virus proteins, vif – virion infectivity factor, nef – negative regulatory factor, а также vpr, vpu для ВИЧ-1, vpx для ВИЧ-2 с малоизученной функцией).

Один из ключевых ферментов вируса – обратная транскриптаза (ревертаза), она обладает несколькими видами ферментативной активности:

- ДНК-полимеразная, проявляющаяся в синтезе одноцепочечной ДНК, комплементарной вирусной РНК;
- рибонуклеазная, проявляющаяся в расщеплении исходной РНК с последующим синтезом второй цепи ДНК на матрице первой;
- интегразная, проявляющаяся во встраивании проникшей в ядро клетки вирусной ДНК в хромосомную ДНК.

В результате функциональной активности обратной

транскриптазы образуется провирус, который длительно сосуществует с клеткой и передается во все дочерние клетки при делении.

Белки вириона в организме инфицированного человека определяют иммунный ответ с синтезом иммуноглобулинов.

Тип ВИЧ-1 в зависимости от строения фрагментов гена *env* имеет подтипы (клайды) А, В, С, D, E, F, G, H, J и др., а также О (от outlier – в стороне). Подтипы А – Н составляют группу М (major), в конце минувшего столетия доминирующую на Земле, причем почти половину составлял подтип С. В настоящее время в регионах мира преобладают:

- подтип А – Центральная Африка южнее Сахары и Россия;
- подтип В – Северная Америка, Европа, Австралия;
- подтип С – Южная Африка, Азия;
- подтип Е – Юго-Восточная Африка, Индонезия;
- подтип F – Южная Америка, Западная Африка.

ВИЧ теряет активность при высушивании при температуре 30 °С через 3 дня, при температуре 23 – 27 °С – через 7 дней, при 54 – 56 °С – через 5 ч. В замороженной сыворотке крови активность ВИЧ может сохраняться до 10 лет, в замороженной сперме – несколько месяцев. В естественных условиях ВИЧ в



высушенном виде может сохраняться от нескольких часов до нескольких дней лишь в жидкостях, содержащих большое количество вируса (кровь, эякуляты).

ВИЧ отличается исключительно высокой генетической изменчивостью, частота генетических ошибок при репликации составляет  $10^{-4} - 10^{-5}$  ошибок/на ген/на цикл репликации. Иными словами, ни один ВИЧ, содержащий  $10^4$  нуклеотидов в длину, не производит при репликации вирион, в точности повторяющий родительский, что во многом связано с продуктом гена env-вируса – gp120, вариабельность аминокислотной последовательности которого составляет 5 – 20 % для изолятов одного субтипа и 25 – 35 % для разных субтипов. Исключительная генетическая изменчивость позволяет вирусу выжить в инфицированном организме, ибо всегда в огромном пуле найдется вирус, способный к эволюционному отбору.

Наряду с генетическими особенностями ВИЧ-1 имеет фенотипические различия. Так, у больных ВИЧ-инфекцией по репликативной активности выделяют а) rapid/high – высокоинфекционные, эффективно реплицирующиеся изоляты и б) slow/low – низкоинфекционные, слабо реплицирующиеся изоляты. По характеру цитопатического действия изоляты классифицируют на а) низкореплицирующиеся, не способные к образованию синцития; б) высокореплицирующиеся,

не образующие синцитий, и в) высокореплицирующиеся, образующие синцитий. По тропизму классифицируют лимфоцитотропные изоляты (разгар болезни) и моноцитотропные (начальные этапы болезни).

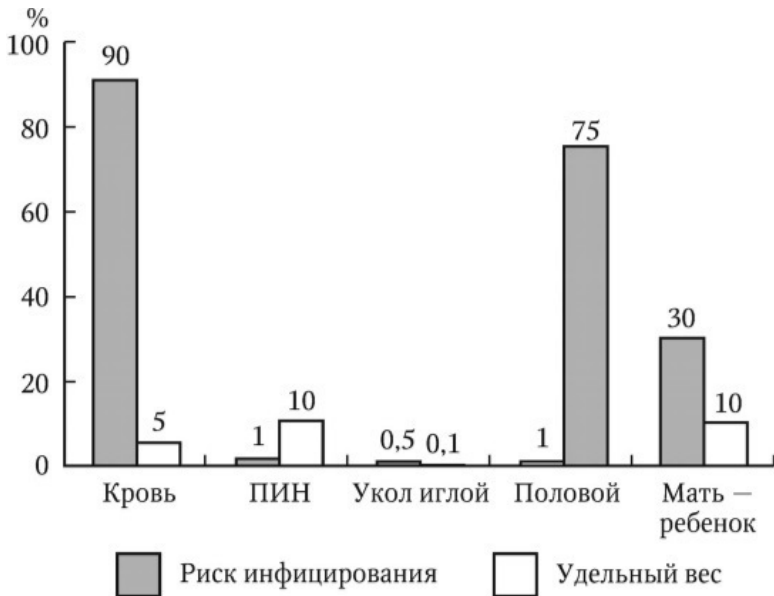
*Эпидемиология.* Ретроспективные исследования позволяют полагать, что в США впервые ВИЧ-инфекция стала регистрироваться в 1979 г., в 1980 г. уже насчитывались десятки больных. Дальнейшее лавинообразное нарастание числа инфицированных и больных позволило говорить о пандемии. Истинное число ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом в мире, по экспертным оценкам, превышает число зарегистрированных. По расчетным данным, на начало 2000 г. в мире инфицировано 500 млн человек, хотя зарегистрировано около 46 млн. К концу столетия в мире каждую минуту вновь инфицировалось ВИЧ 6 человек и умирало от СПИДа 5 человек.

ВИЧ передается тремя способами: при гетеросексуальных и гомосексуальных контактах, парентерально с кровью и ее препаратами и вертикально, от инфицированной матери ребенку внутриутробно, а также во время родов или вскоре после них, при кормлении грудью.

В мире с доминированием полового пути инфицирования прослеживается несоответствие между риском заражения и реальным «вкладом» различных

путей инфицирования ВИЧ (рис. 22). К примеру, переливание инфицированной ВИЧ крови у 90 % реципиентов ведет к заболеванию, но контроль за качеством переливаемой крови определяет сравнительно небольшой удельный вес этого пути инфицирования среди больных ВИЧ-инфекцией. Противоположная закономерность характерна для полового пути инфицирования.

Доминирование того или иного пути передачи варьирует в зависимости от социальных, культурных, этнических условий, особенностей уклада жизни. В США в первое десятилетие пандемии 65 % случаев заражений приходилось на половой путь передачи, 17 % – на парентеральный при внутривенном введении лекарственных препаратов, 10 % инфицированных заражались при введении препаратов крови при гемофилии, 2 % – при переливании крови по другим причинам, в 5 – 6 % случаев причину установить не удавалось. Ситуация в мире остается прежней, и в начале нового столетия по-прежнему ведущим остается сексуальный путь передачи. Однако в России на начало нового века до 80 – 90 % всех заразившихся вновь были потребители внутривенных наркотических средств.



*Рис. 22.* Риск инфицирования и удельный вес больных среди выявленных в мире (%). ПИН – потребители инъекционных наркотиков

Среди инфицированных ВИЧ обычно преобладают люди молодого возраста, но, учитывая медленное течение инфекции, в фазе СПИДа превалируют лица в возрасте 30 – 39 лет. Соотношение мужчин и женщин, по данным ВОЗ, состав ляет 10 – 15: 1, в США на мужчин приходится 93 %. В то же время в Африке в одинаковой степени инфицированы мужчины и женщины, в

СНГ на долю муж чин приходится почти 2/3 случаев.

В первые же годы распространения ВИЧ-инфекции были определены группы риска: гомосексуалисты, инъекционные наркопотребители, работники коммерческого секса и лица с заболеваниями, требующими частого повторного введения крови и ее препаратов, в частности больные гемофилией.

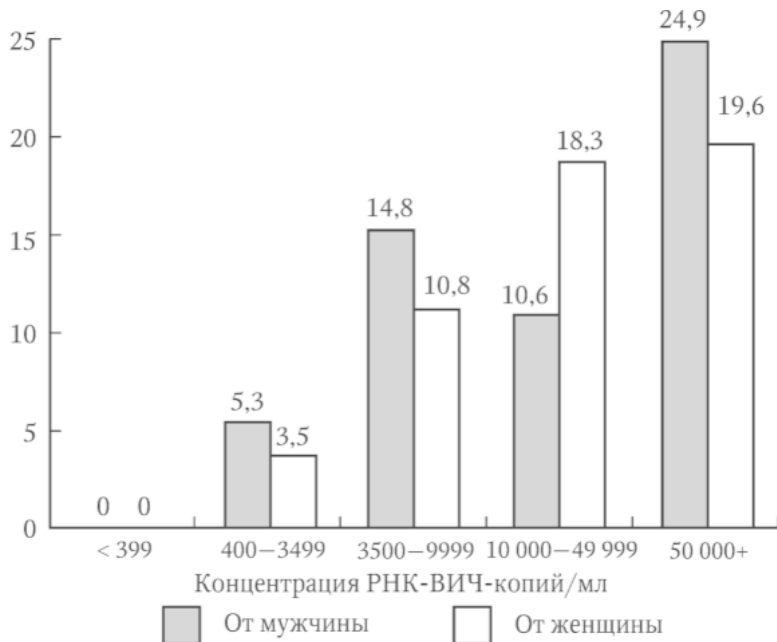
Прослеживается взаимосвязь между распространением ВИЧ-инфекции и другими венерическими заболеваниями. Темпы распространения ВИЧ через лиц, одновременно страдающих венерическими болезнями, увеличиваются до 20 раз. Это обусловлено тем, что при многих венерических заболеваниях имеется язвенное поражение гениталий, которые облегчают проникновение вируса. Кроме того, у больных венерическими заболеваниями формируется иммунодефицит, способствующий в случае инфицирования ВИЧ более высокому риску развития болезни, чем у исходно здорового человека, что определяется меньшей дозой инфекта, необходимого для преодоления защитных барьеров. Следует отметить, что 80 % гомосексуалистов страдают различными венерическими заболеваниями.

Группу риска по ВИЧ-инфицированности составляют не только лица с беспорядочными половыми связями, но и особенно лица, находящиеся в местах ли-

шения свободы, ибо нет в мире тюрьмы, где бы не были распространены и наркомания, и гомосексуализм.

При половом пути передачи ВИЧ больные в первые 3 мес. после инфицирования, т. е. до сероконверсии, в 50 – 2000 раз опаснее для своих партнеров, чем после появления в крови антител.

Восприимчивость к вирусу здоровых людей определяется стадией болезни зараженного партнера: при интенсивной вiremии выше риск заражения (рис. 23), так как в динамике развития болезни растет концентрация вируса в биологических субстратах. У детей в 80 – 90 % случаев заражение связано с инфицированием во время беременности, родов или кормления грудным молоком. Последнее обусловлено тем, что у 70 % ВИЧ-позитивных матерей вирус выявляется в молоке сразу после родов и в половине случаев через год. Примерно треть ВИЧ-инфицированных детей заражаются от матерей через молоко. Только 5 – 10 % детей инфицируются инъекционным путем, в 3 – 5 % случаев – через кровь и ее препараты.



*Рис. 23.* Частота передачи ВИЧ (на 100 чел./год) от больного с различной вирусной нагрузкой на плазму

В развитых странах  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{3}$  ВИЧ-инфицированных матерей заражают детей в случаях, если не проводится медикаментозная профилактика, а в развивающихся странах – в 40 – 50 % случаев. Профилактическое лечение беременных зидовудином и назначение препарата новорожденному снижают риск его инфици-

цирования в несколько раз.

Самый высокий показатель инфицирования ВИЧ приходится на Африку (15 % населения инфицировано ВИЧ), регионы Карибского моря и Южной Азии. Распространенность инфекции тесно связана с социальными факторами: на индустриально развитые страны приходится 6 % от всех живущих с ВИЧ и 94 % – развивающиеся страны. К примеру, африканцы, проживающие южнее Сахары, составляют 10 % от всего населения Земли, а среди всех ВИЧ-инфицированных 60 % – жители этого региона.

В России эпидемия началась в 1996 г. и была тесно связана с ростом в стране числа лиц, потребляющих внутривенные наркотики. В результате число ежедневно вновь выявляемых инфицированных ВИЧ в 2000 г. достигло 100 человек.

В эпидемиологическом надзоре за ВИЧ/СПИДом исключительное значение имеют принципы, лежащие в основе мониторинга эпидемии. В нашей стране по инициативе В. И. Покровского в 1989 г. были созданы центры по профилактике и борьбе со СПИДом, что позволило усовершенствовать регистрацию инфицированных и организовать меры борьбы с эпидемией.

В России эпидемия ВИЧ-инфекции продолжается. За последние 5 лет число инфицированных увеличилось с 370 до 703 тыс., в 2011 г. ежедневно вновь вы-



являли 170 инфицированных лиц, в 2012 г. – уже 190 человек.

По разным методам оценки, реальное число ВИЧ-инфицированных может составлять от 950 тыс. до 1 млн 300 тыс. человек. При этом, если раньше большинство заражалось при употреблении наркотиков, в последние годы в половине случаев заражение происходит половым путем при гетеросексуальных контактах, 1,5 % – при гомосексуальных контактах. В то же время удалось снизить передачу болезни от матери к ребенку, что достигнуто благодаря своевременному обследованию беременных женщин и другим мерам.

*Патогенез.* До настоящего времени нет единой точки зрения, которая раскрывала бы особенности патогенеза заболевания. Недостаточно ясным является пусковой и основной факторы в развитии иммунодефицита и почему человеческий организм так долго сопротивляется ВИЧ-инфекции. Тем не менее установлено, что инфекционный процесс при заражении ВИЧ носит последовательный, фазовый характер:

- связывание вириона с поверхностью клетки, рецепция вируса;
- слияние мембран вируса и клетки, проникновение вируса внутрь клетки;
- высвобождение нуклеоида и геномной РНК виру-

са;

- синтез провирусной ДНК по матрице геномной РНК вируса;
- интеграция генома провируса в геном клетки;
- активация процесса транскрипции с ДНК провируса, трансляция белков вируса;
- активная репликация вируса, т. е. продукция всех компонентов вируса и формирование из них зрелых дочерних вирионов;
- высвобождение вирионов и отдельных белков ВИЧ из клетки-хозяина во внешнюю среду и беспрепятственное заражение других клеток. Цитопатогенные эффекты ВИЧ.

Рецептором для ВИЧ является дифференцировочный антиген CD4 (гликопротеид, по своему строению схожий с определенными участками иммуноглобулинов), а также неспецифические, не зависящие от наличия CD4 компоненты. Помимо основного рецептора для ВИЧ имеется еще ряд корецепторов, в частности хемокиновые рецепторы, необходимые для проникновения ВИЧ в клетку. Всего у человека выделено около 40 подобных белков, их подразделили на  $\alpha$  и  $\beta$ -хемокины. Открыты корецепторы для ВИЧ, получившие название CXCR4 и CCR5, при этом лица, имеющие мутации в рецепторе CCR5 и длительно контактирующие с ВИЧ-инфицированными, не заражаются.

ВИЧ может поражать следующие клетки организма человека:

- Т-лимфоциты и макрофаги (кровь);
- клетки Лангерганса (кожа);
- фолликулярные дендритные клетки (лимфатические узлы);
- альвеолярные макрофаги (легкие);
- эпителиальные клетки (толстая кишка, почки);
- клетки шейки матки;
- клетки олигодендроглии (мозг).

Попадая в организм человека через слизистые оболочки или непосредственно в кровь, ВИЧ проникает в лимфоидные клетки Лангерганса, которые локализируются в слизистой оболочке и в коже, затем инфицирует макрофаги и CD4+-лимфоциты (Т-хелперы), с которыми вирус распространяется по всему организму. Клетками-мишенями ВИЧ являются Т-лимфоциты, дендритные лимфоциты и клетки Лангерганса, моноциты/макрофаги, эозинофилы, мегакариоциты, тимоциты, некоторые клоны В-лимфоцитов, клетки нервной системы (нейроны, микроглиальные клетки/макрофаги), содержащие на своей мембране рецептор CD4, к которому имеет большое сродство вирусный эпимембранный гликопротеин gp120 (ВИЧ-1) и gp105 (ВИЧ-2). Помимо клеток, на мембране которых имеется CD4, ВИЧ также может проникать в М-

клетки слизистой оболочки прямой кишки, граничащие с лимфоидной тканью стенки кишки, и сперматозоиды, не имеющие CD4.

Высокая плотность CD4 на поверхности Т-хелперов определяет их преимущественное поражение при ВИЧ-инфекции. При выраженной вирусной нагрузке на плазму количество инфицированных клеток в крови и интенсивность их гибели возрастает. От момента инфицирования до терминальной стадии СПИДа содержание CD4-лимфоцитов уменьшается более чем в 20 раз.

Плотность рецепторов на Т-хелперах – величина непостоянная, она зависит от функционального состояния клетки и при активации ее возрастает. Поэтому неактивированные CD4+-лимфоциты более устойчивы к вирусу. Иными словами, одни субпопуляции CD4+-лимфоцитов лучше обеспечивают рецепцию ВИЧ по сравнению с другими.

В цитоплазме клетки-мишени информация с вирусной РНК переписывается на ДНК с помощью обратной транскриптазы с образованием в конечном счете промежуточной двухнитевой линейчатой ДНК, которая транспортируется в ядро клетки, превращаясь в ДНК-провирус. Интеграция осуществляется под влиянием фермента интегразы.

ДНК-провирус выполняет функцию матрицы для

синтеза информационной РНК. С последней транслируются вирусные белки и транскрибируется полноразмерная геномная РНК для новых вирионов. D. Ho (1996) приводит следующую динамику жизненного цикла ВИЧ (табл. 34).

**Таблица 34**

**Клеточная и вирусная динамика ВИЧ**

Характеристика	Показатели
Жизненный цикл инфицированной клетки	22 дня
Полная ВИЧ-1 продукция	$10,3 \times 10$ вирионов в день
Минимальная продолжительность жизненного цикла ВИЧ-1 <i>in vitro</i>	1,2 дня
Длительность жизни вируса в плазме	0,3 дня
Внутриклеточная фаза	0,9 дня
Среднее время, необходимое ВИЧ-1 для продукции новой генерации	2,6 дня

Нарушение функций Т-хелперов и цитопатическое действие вируса на CD8-клетки (субпопуляция Т-клеток, подразделяемая на регуляторные – супрессоры и эффекторные – цитотоксические Т-лимфоциты) обуславливают развитие вторичных инфекций и СПИД-ассоциированных опухолей, вызванных в основном вирусами с онкогенным потенциалом.

Репликация ВИЧ идет и в моноцитах/макрофагах, но с умеренной интенсивностью, при этом вирионы, выходя из этих клеток, не оказывают цитонекротического действия, но клетки претерпевают значитель-

ные ультраструктурные изменения, с чем связывают и пониженную бактерицидную активность, и способности к хемотаксису моноцитов и макрофагов, и ослабление взаимодействия их рецепторов с Fc-фрагментами иммуноглобулинов.

Происходят изменения под влиянием ВИЧ и В-лимфоцитов: на фоне активной секреции антител они проявляют слабую реакцию на митогены и на неоантигены. В итоге, несмотря на гипергаммаглобулинемию, функциональное состояние В-системы иммунитета у больных ВИЧ-инфекцией снижено.

Помимо иммунной системы в патологический процесс под влиянием ВИЧ вовлекается ЦНС. Вирус инфицирует нейроны, астроциты, микроглиальные клетки, эндотелий кровеносных сосудов, фибробластоподобные клетки мозга. Хотя прямого цитопатогенного эффекта ВИЧ на эти клетки не оказывает, тем не менее развивается патологический процесс, проявляющийся деменцией и другими неврологическими нарушениями, что, как полагают, связано с нейротоксическим действием gp120 и появлением аутоантител против антигенов мозговой ткани. Все эти патологические процессы определяют клинику ВИЧинфекции.

*Классификация.* Уже через год после появления заболевания было сформулировано определение болезни, основанное на клинических проявлениях, вы-

явленных у больных гомосексуалистов. Клиническую картину определяли проявления ряда заболеваний, вызванных условнопатогенными возбудителями, что указывало на дефект в иммунной системе, лежащий в основе болезни в целом. В 1985 г. определение болезни было пересмотрено. Тогда же эксперты ВОЗ для экономически слаборазвитых стран, не имеющих возможности широко внедрить этиологическую расшифровку болезни, разработали клинические критерии для постановки диагноза. Они включали: а) большие признаки: «необоснованная» потеря массы тела  $> 10\%$  от исходной; хроническая диарея в течение  $> 1$  мес.; длительная лихорадка в течение  $> 1$  мес. (постоянная или интермиттирующая); б) малые признаки: упорный кашель  $> 1$  мес., генерализованный зудящий дерматит, *herpes zoster* в анамнезе, ротоглоточный кандидоз, хроническая прогрессирующая, или диссеминированная, герпетическая инфекция (*herpes simplex*), генерализованная лимфаденопатия.

В 1987 г. в классификацию были внесены очередные изменения, к этому времени уже четко было определено, что заболевания, вызванные условно-патогенными возбудителями, ассоциируются с последней фазой болезни – стадией СПИДа. Были определены СПИД-ассоциируемые заболевания, позволяющие ставить диагноз СПИДа (именно стадии СПИ-

Да) без лабораторного подтверждения (табл. 35). Сегодня, когда диагноз ВИЧ-инфекции базируется на обязательном лабораторном подтверждении, клиническая суть этой классификации не потеряла своей значимости, наиболее полно отражая те варианты вторичных инфекций, которые позволяют врачу заподозрить ВИЧ/СПИД.

В России первая отечественная классификация ВИЧ-инфекции была разработана в 1989 г. В. И. Покровским. Ее пересмотренный в 2006 г. вариант является национальной классификацией (табл. 36).

### *Таблица 35*

## **СПИД-индикаторные заболевания**



Группы	Заболевания
<i>I группа*</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Кандидоз пищевода, бронхов или легких</li> <li>2. Внелегочной криптококкоз (европейский бластомикоз)</li> <li>3. Криптоспориоз с диареей, продолжающейся более 1 мес.</li> <li>4. Цитомегаловирусные поражения каких-либо органов (за исключением печени, селезенки и лимфатических узлов) у больного старше 1 мес.</li> <li>5. Инфекция, обусловленная вирусом простого герпеса, с язвенными поражениями на коже и/или слизистых оболочках, которые персистируют дольше 1 мес.; герпетические бронхиты, пневмонии или эзофагиты любой продолжительности у больного старше 1 мес.</li> <li>6. Саркома Капоши у больного моложе 60 лет</li> <li>7. Лимфома головного мозга у больного моложе 60 лет</li> <li>8. Лимфоцитарная интерстициальная пневмония и/или легочная лимфоидная гиперплазия у детей в возрасте до 14 лет</li> <li>9. Диссеминированная инфекция, вызванная бактериями группы <i>Mycobacterium avium intercellulare</i> или <i>M. kansasii</i>, с поражением различных органов (за исключением или помимо легких, кожи, шейных или прикорневых лимфатических узлов)</li> <li>10. Пневмоцистная пневмония</li> <li>11. Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия</li> <li>12. Токсоплазмоз ЦНС у больных старше 1 мес.</li> </ol>
<i>II группа**</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Бактериальные инфекции, сочетанные или рецидивирующие, у детей до 14 лет (более 2 случаев за 2 года наблюдения): септицемия, пневмония, менингит, поражения костей и суставов</li> <li>2. Кандидомикоз диссеминированный (внелегочная локализация)</li> <li>3. ВИЧ-энцефалопатия («ВИЧ-деменция», «СПИД-деменция»)</li> <li>4. Гистоплазмоз диссеминированный с внелегочной локализацией</li> <li>5. Изоспориоз с диареей, персистирующий более 1 мес.</li> <li>6. Саркома Капоши у людей старше 60 лет</li> <li>7. Лимфома головного мозга (первичная) у людей старше 60 лет</li> <li>8. Другие В-клеточные лимфомы (за исключением болезни Ходжкина) или лимфомы неизвестного иммунофенотипа</li> <li>9. Микобактериоз диссеминированный (не туберкулез) с поражением, помимо легких, кожи, шейных или прикорневых лимфатических узлов</li> <li>10. Туберкулез внелегочный (с поражением органов помимо легких)</li> <li>11. Сальмонеллезная септицемия рецидивирующая, обусловленная не <i>S. typhi</i></li> <li>12. ВИЧ-дистрофия (истощение, резкое похудение)</li> </ol>

\* Для установления диагноза СПИДа не требуется лабораторного подтверждения.

\*\* Для установления диагноза требуется лабораторное подтверждение.

## Таблица 36

# Российская классификация ВИЧ-инфекции

1. Стадия инкубации.
2. Стадия первичных проявлений.
  - 2А. Бессимптомная стадия.
  - 2Б. Острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний.
  - 2В. Острая ВИЧ-инфекция с вторичными заболеваниями.
3. Субклиническая стадия.
4. Стадия вторичных заболеваний.
  - 4А. Потеря массы тела < 10 %; грибковые, вирусные, бактериальные поражения кожи и слизистых оболочек; опоясывающий лишай; повторные фарингиты, синуситы:
    - фаза прогрессирования (на фоне отсутствия АРВТ, на фоне АРВТ);
    - фаза ремиссии (спонтанная, после ранее проводимой АРВТ, на фоне АРВТ).
  - 4Б. Потеря массы тела > 10 %; необъяснимые диарея или лихорадка более 1 мес.; поражения кожи и слизистых оболочек, сопровождаемые язвами, продолжительностью более 1 мес.; туберкулез; повторные или стойкие вирусные, бактериальные, грибковые, протозойные поражения внутренних органов; повторный или диссеминированный опоясывающий лишай; локализованная саркома Капоши:
    - фаза прогрессирования (на фоне отсутствия АРВТ, на фоне АРВТ);
    - фаза ремиссии (спонтанная, после ранее проводимой АРВТ, на фоне АРВТ).
  - 4В. Кахексия; генерализованные бактериальные, вирусные, грибковые, протозойные и паразитарные заболевания; пневмоцистная пневмония; поражения пищевода, бронхов, легких грибковой, герпесвирусной, ЦМВ-этиологии; атипичные микобактериозы; диссеминированная саркома Капоши; поражения центральной нервной системы различной этиологии:
    - фаза прогрессирования (на фоне отсутствия АРВТ, на фоне АРВТ);
    - фаза ремиссии (спонтанная, после ранее проводимой АРВТ, на фоне АРВТ).
5. Терминальная стадия

## Характеристика стадий ВИЧ-инфекции:

Стадия 1 – стадия инкубации, период от момента заражения до появления реакции организма в виде клинических проявлений «острой инфекции» и/или выработки антител.

Продолжительность ее обычно составляет от 4 нед. до 3 мес., но в единичных случаях может затягиваться

и до одного года. В этот период идет активное размножение ВИЧ, однако клинических проявлений заболевания нет и антитела к ВИЧ еще не выявляются. Диагноз ВИЧ-инфекции на данной стадии ставят на основании эпидемиологических данных, он может быть лабораторно подтвержден обнаружением в крови пациента ВИЧ, его антигенов, нуклеиновых кислот. Стадия 2 – стадия первичных проявлений. В этот период активная репликация ВИЧ продолжается, однако уже проявляется первичный ответ организма на внедрение возбудителя в виде клинических симптомов и/или выработки антител.

Считается, что пациент находится в стадии острой ВИЧ-инфекции в течение 12 мес. после сероконверсии (появления антител к ВИЧ).

Стадия первичных проявлений может протекать в нескольких формах.

2А – бессимптомная, когда какие-либо клинические проявления ВИЧ-инфекции или оппортунистических заболеваний, развивающихся на фоне иммунодефицита, отсутствуют. Ответ организма на внедрение ВИЧ проявляется при этом лишь выработкой антител.

2Б – острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний может проявляться разнообразными клиническими симптомами. Чаще всего это увеличение лим-

фатических узлов, лихорадка, фарингит, высыпания (уртикарные, папулезные, петехиальные) на коже и слизистых оболочках. Может отмечаться увеличение печени, селезенки, появление диареи. Иногда развивается так называемый асептический менингит, для которого характерен менингеальный синдром, однако ликвор визуально и цитологически не изменен, хотя его давление и повышено. Изредка может развиваться серозный менингит.

Поскольку клиническая картина острой ВИЧ-инфекции часто напоминает корь, краснуху, инфекционный мононуклеоз, ее иногда называют «мононуклеозоподобный синдром», «краснухоподобный синдром». Сходство с инфекционным мононуклеозом усиливает и появление в крови больных с острой ВИЧ-инфекцией широкоплазменных лимфоцитов (мононуклеаров). Мононуклеозоподобная или краснухоподобная картина отмечается у 15 – 30 % больных острой ВИЧ-инфекцией. У большинства же развивается 1 – 2 вышеперечисленных симптома в любых сочетаниях. У отдельных больных могут возникать поражения аутоиммунной природы.

В целом острую стадию ВИЧ-инфекции регистрируют у 50 – 90 % инфицированных лиц в первые 3 мес. после заражения. Начало периода острой инфекции, как правило, опережает сероконверсию, по-

этому при появлении первых клинических симптомов в сыворотке крови больного можно не обнаружить антител к белкам и гликопротеидам ВИЧ. В стадии острой инфекции часто отмечается транзиторное снижение уровня CD4+-лимфоцитов.

2В – острая ВИЧ-инфекция с вторичными заболеваниями. В 10 – 15 % случаев у больных острой ВИЧ-инфекцией на фоне снижения уровня CD4+-лимфоцитов и развившегося вследствие этого иммунодефицита появляются вторичные заболевания различной этиологии (ангина, бактериальная пневмония, кандидозы, герпетическая инфекция и др.). Эти проявления, как правило, слабо выражены, кратковременны, хорошо поддаются терапии, но могут быть тяжелыми (кандидозный эзофагит, пневмоцистная пневмония) и в редких случаях даже иметь смертельный исход.

Продолжительность клинических проявлений острой ВИЧ-инфекции варьирует от нескольких дней до нескольких месяцев, однако обычно она составляет 2 – 3 нед. Исключением является увеличение лимфатических узлов, которое может сохраняться на протяжении всего заболевания. Клинические проявления острой ВИЧ-инфекции могут рецидивировать. У подавляющего большинства пациентов стадия первичных проявлений ВИЧ-инфекции переходит в субклиническую стадию, однако у некоторых может, минуя

ее, сразу переходить в стадию вторичных заболеваний.

Стадия 3 – субклиническая характеризуется медленным прогрессированием иммунодефицита, компенсируемого за счет модификации иммунного ответа и избыточного воспроизводства CD4-клеток. В крови обнаруживают антитела к ВИЧ, скорость репликации вируса, в сравнении со стадией первичных проявлений, замедляется. Единственным клиническим проявлением заболевания служит увеличение лимфатических узлов, которое, однако, может отсутствовать. Могут (чаще у детей) отмечаться такие лабораторные изменения, как анемия, тромбоцитопения, в том числе приводящая к клиническим проявлениям нарушения гемостаза. Продолжительность субклинической стадии может варьировать от 2 – 3 до 20 и более лет, в среднем 6 – 7 лет. В этот период отмечается постепенное снижение уровня CD4+-лимфоцитов в среднем со скоростью 50 – 70 клеток/мкл в год.

Стадия 4 – стадия вторичных заболеваний, когда продолжается репликация ВИЧ, которая сопровождается гибелью CD4-клеток и истощением их популяции. Это приводит к развитию на фоне иммунодефицита вторичных (оппортунистических) инфекционных и/или онкологических заболеваний. Клинические проявления оппортунистических заболеваний, наря-

ду с лимфаденопатией, сохраняющейся у большинства больных, и обуславливают клиническую картину стадии вторичных заболеваний.

В зависимости от тяжести вторичных заболеваний выделяют:

1) стадию 4А (обычно развивается через 6 – 7 лет от момента заражения). Для нее характерны бактериальные, грибковые и вирусные поражения слизистых оболочек и кожных покровов, воспалительные заболевания верхних дыхательных путей. Обычно стадия 4А развивается у пациентов с уровнем CD4+-лимфоцитов около 350 клеток/мкл;

2) стадию 4Б (через 7 – 10 лет от момента заражения), когда кожные поражения носят более глубокий характер и склонны к затяжному течению. Развиваются поражения внутренних органов. Кроме того, могут отмечаться локализованная саркома Капоши, умеренно выраженные конституциональные симптомы (потеря массы тела, лихорадка), поражение периферической нервной системы, туберкулез. Обычно стадия 4Б развивается у пациентов с уровнем CD4+-лимфоцитов 200 – 350 клеток/мкл;

3) стадию 4В (через 10 – 12 лет от момента заражения), которая характеризуется развитием тяжелых, угрожающих жизни вторичных (оппортунистических) заболеваний, их генерализованным характером, по-

ражением центральной нервной системы.

Обычно стадия 4В развивается у пациентов с уровнем CD4+-лимфоцитов < 200 клеток/мкл.

Характерные для стадии 4 вторичные заболевания могут исчезать, по крайней мере, на какое-то время. Поэтому в течении стадии вторичных заболеваний выделяют фазы прогрессирования (на фоне отсутствия АРВТ или на фоне АРВТ при ее недостаточной эффективности) и ремиссии (спонтанной, после ранее проводимой АРВТ, на фоне АРВТ).

Стадия 5 – терминальная, была введена в клиническую классификацию ВИЧ-инфекции в 1989 г., когда высокоактивной АРВТ еще не существовало и, несмотря на адекватную (по тем временам) терапию, имеющиеся у больных вторичные заболевания приобретали необратимый характер, пациент погибал в течение нескольких месяцев после развития тяжелых вторичных заболеваний.

Из разработанных классификаций за рубежом наибольшее распространение получили классификация CDC (1993), клиническая классификация ВОЗ, классификация МКБ 10-го пересмотра.

Классификация CDC вобрала все лучшее, что было накоплено клинической мыслью за первое десятилетие работы с больными, и наиболее адекватно отражает связь патогенеза болезни с клиникой (табл.



37).

*Таблица 37*

**Классификация стадий ВИЧ-инфекции и расширенное определение случая СПИДа у взрослых и подростков (CDC, 1993)**

Число (%) CD4+ Т-лимфоцитов в мкл	Клинические категории		
	А	В	С
	Бессимптомная острая (первичная, или ГЛП)	Манифестная «ни А, ни С»	СПИД-индикатор- ные заболевания
> 500 (> 29 %)	A1	B1	C1*
200–499 (14–28 %)	A2	B2	C2*
< 200 (< 14 %) – индикатор СПИДа	A3*	B3*	C3*

\* Категории А3, В3, С1, С2, С3 являются определяющими для случая СПИДа и подлежат в США учету как больные СПИДом. ГЛП – генерализованная лимфаденопатия.

В категорию А входят бессимптомная ВИЧ-инфекция, острая ВИЧ-инфекция и персистирующая генерализованная лимфаденопатия в случаях лабораторно подтвержденного диагноза. Категория В включает все те клинические варианты ВИЧ-инфекции, которые нельзя включить в категории А и С. В категорию С попадают все те случаи, когда хотя бы однократно выявлялось одно из СПИД-индикаторных заболеваний,

включенных в официальный перечень.

CDC в 1994 г. разработал классификации ВИЧ/СПИД для детей младше 13 лет (табл. 38), также взяв за основу уровень CD4+-клеток и клинических симптомов.

*Таблица 38*

### **Классификация ВИЧ-инфекции у детей младше 13 лет (CDC, 1994)**

Иммунологические критерии	Н – без симптомов	А – со слабо-выраженными симптомами	В – умеренные клинические симптомы	С – тяжелая (симптомы или синдром СПИДа)
Без иммуносупрессии	Н1	А1	В1	С1
Умеренная иммуносупрессия	Н2	А2	В2	С2
Тяжелая иммуносупрессия	Н3	А3	В3	С3

Согласно классификации были выделены клинические категории ВИЧ-инфекции.

Категория Н – нет симптомов или есть один из категории А. Категория А – слабовыраженные симптомы. Категория ниВиниСвключает 2 или более нижеперечисленных: лимфаденопатию, гепатомегалию, спленомегалию, дерматиты, паротит, рецидивную респираторную инфекцию, отит, синусит.

Категория В – умеренно выраженные симптомы, это категория ни А и ни С. Категория С – тяжелая симптоматика (СПИД-индикаторные болезни, исклю-

чая ЛИП), состояния, определяющие диагноз СПИДа. Из существующих классификаций нетрудно убедиться, что ВИЧ-инфекция чаще не имеет своего собственного, клинически очерченного статуса, ее клиническая картина в развернутой фазе болезни – это проявления тех, преимущественно вторичных, инфекций или опухолей, которые наслаиваются на иммунологически дефицитный организм. Поэтому сформировалось понятие «СПИД-ассоциируемые заболевания», куда входят те наиболее часто развивающиеся инфекционные, паразитарные, грибковые или неопластические процессы, которые обычно являются клиническим проявлением ВИЧ-индуцированного вторичного иммунодефицита.

*Клиническая картина.* Инкубационный период, т. е. время от момента инфицирования до начала клинических проявлений, в традиционном понимании неприемлем для медленных инфекций. При ВИЧ-инфекции крайне редко диагностируется острая фаза болезни. Поэтому, если клиническая картина острой фазы не выявляется, его исчисляют от времени инфицирования до появления антител к ВИЧ.

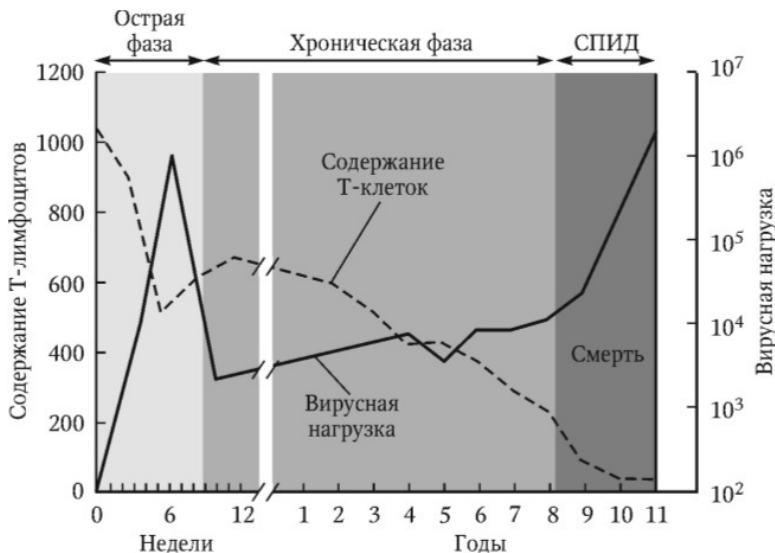
Острая форма болезни может развиваться через неделю после заражения ВИЧ, что, как правило, предшествует появлению антител в крови (фаза сероконверсии). Инкубационный период в случаях развития

острой стадии чаще составляет 2 – 4 нед., хотя описаны наблюдения, когда антитела появляются через 6 – 8 нед., а иногда и 8 мес. после инфицирования. При анализе длительности инкубационного периода у медицинских работников, инфицированных в случаях заражения уколom контаминированным ВИЧ инструментарием, выявлены колебания инкубационного периода от 3 нед. до 11 мес. В типичных случаях антитела выявляются через 2 мес. после инфицирования.

*Острая инфекция* (начальная стадия, стадия 2). ВИЧ-инфекция, как и любое другое инфекционное заболевание, имеет фазовое развитие (рис. 24), проходя стадии острого и хронического периода, будучи по существу медленной инфекцией. Клинику острой стадии ВИЧ-инфекции определяет сам вирус, который проникает в макрофаги и распространяется в регионарные лимфатические узлы, где выявляется через 2 дня, и в отдаленные органы (головной мозг, селезенку) спустя следующие 3 дня после инфицирования. Клинические проявления острой фазы ВИЧ-инфекции длятся от нескольких дней до 2 мес. Острая фаза часто остается нераспознанной из-за сходства ее проявлений с симптомами гриппа и других распространенных инфекций.

Острая стадия (стадия первичных проявлений, стадия 2) может протекать бессимптомно (единственным

проявлением развивающегося инфекционного процесса является образование антител к ВИЧ), с клиническими проявлениями без развития вторичных инфекций или с развитием вторичных инфекций. В случаях, когда острая фаза протекает без вторичных инфекций, ее клинику характеризуют увеличение лимфатических узлов, лихорадка, фарингит, уртикарные, папулезные, петехиальные высыпания на коже и слизистых оболочках. Иногда присоединяются увеличение печени, селезенки, диарея, асептический или серозный менингит.



## Рис. 24. Стадии развития ВИЧ/СПИДа

В случаях острой ВИЧ-инфекции с вторичными заболеваниями у больных на фоне формирующегося иммунодефицита, как следствие снижения количества CD4-клеток, развиваются вторичные заболевания: ангина, бактериальная пневмония, кандидозы, герпетическая инфекция, протекающие обычно легко и поддающиеся терапии, но могут развиваться такие тяжелые варианты, как кандидозный эзофагит, пневмоцистная пневмония, которые в редких случаях могут привести к смертельному исходу.

*Субклиническая стадия* (стадия 3). У подавляющего большинства больных стадия первичных проявлений переходит в субклиническую стадию, однако у некоторых может, минуя ее, сразу переходить в стадию вторичных заболеваний.

Субклиническая стадия характеризуется медленным прогрессированием иммунодефицита, компенсируемого за счет модификации иммунного ответа и избыточного воспроизводства CD4-клеток. В крови обнаруживают антитела к ВИЧ, скорость репликации вируса, в сравнении со стадией первичных проявлений, замедляется. Единственным клиническим проявлением заболевания служит увеличение лимфатических узлов, которое, однако, может отсутствовать.

Длительность субклинической стадии варьирует от 2 – 3 до 20 и более лет, составляя в среднем 6 – 7 лет. Так как инфекционный процесс прогрессирует, идет постепенное снижение количества CD4-клеток в среднем со скоростью 50 – 70 клеток/мкл в год.

*Стадия вторичных заболеваний* (стадия 4). Клиническую картину этой стадии характеризуют развивающиеся на фоне стойкого и прогрессирующего иммунодефицита вторичные инфекции, в том числе обусловленные онкогенными вирусами злокачественные опухоли. Большинство вторичных инфекций относятся к группе оппортунистических, хотя в силу особенностей эпидемиологии ВИЧ-инфекции в нашей стране (среди инфицированных ВИЧ высокий удельный вес потребителей инъекционных наркотиков) у больных часто имеет место сочетание ВИЧ-инфекции с гепатитами В и особенно С, часто встречается туберкулез (в  $1/3$  случаев) как ре- или суперинфекция (у  $3/4$  больных ВИЧ-инфекцией с клиникой легочной инфекции она обусловлена микобактериями). А риск развития туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией повышается в 6 – 26 раз. В нашей стране туберкулез относится к наиболее частой патологии у больных ВИЧ-инфекцией. При этом на фоне развития острой фазы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией репликация вируса возрастает в 160 раз, утяжеляя течение болезни.

С учетом спектра и тяжести вторичных инфекций стадию 4 подразделяют на:

– 4А, для которой характерны бактериальные, грибковые и вирусные поражения слизистых оболочек и кожных покровов, воспалительные заболевания верхних дыхательных путей, количество CD4-лимфоцитов около 350 клеток/мкл;

– 4Б, при которой кожные поражения носят более глубокий характер и склонны к затяжному течению, в процесс вовлекаются внутренние органы, может развиться локализованная саркома Капоши, туберкулез, присоединяется лихорадка, появляется дефицит массы тела, возможно поражение периферической нервной системы; количество CD4-лимфоцитов в пределах 200 – 350 клеток/мкл;

– 4В обычно развивается через 10 – 12 лет от момента заражения и характеризуется развитием тяжелых, угрожающих жизни вторичных заболеваний, которые приобретают генерализованный характер, в процесс вовлекается центральная нервная система; количество CD4-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл.

*Терминальная стадия* (стадия 5), под которой подразумевалось состояние, когда и больной, и врач не сомневались в финале болезни, была введена в клиническую классификацию ВИЧ-инфекции в 1989 г., т. е. в период ограниченных возможностей терапии бо-



лезни. В настоящее время в период, когда внедрена высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ), даже у больных с количеством CD4-клеток, близким к нулю, и тяжелыми вторичными заболеваниями терапия ВИЧ-инфекции не является бесперспективной, поэтому постановка диагноза «ВИЧ-инфекция, терминальная стадия» не рекомендуется.

Согласно принятым принципам при формулировке диагноза констатируют наличие ВИЧ-инфекции, определяют стадию и фазу болезни с указанием вторичных заболеваний.

*Диагностика.* Диагностику проводят только в соответствии с утвержденными инструкциями по применению соответствующих тестов. Современные методы лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции включают три подхода:

1. Серологический:

– иммуноферментный анализ (ИФА);

– иммуноблот (ИБ). 2. Генодиагностика:

– качественная ПЦР;

– количественная ПЦР (определение вирусной нагрузки);

– генотипирование.

3. Иммунологический:

– количественное определение CD4- и CD8-клеток.

Использование указанных методов преследует три

цели:

- безопасность донорской крови;
- эпидемиологический надзор;
- диагностика ВИЧ-инфекции.

Серологическая диагностика ВИЧ-инфекции у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, имеет свои особенности: независимо от того, инфицирован или нет ребенок, у него в первые 6 – 12 (иногда до 18) месяцев жизни обнаруживаются антитела к ВИЧ материнского происхождения. При этом «золотой стандарт» лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции включает (рис. 25):



*Рис. 25.* Схема «золотого стандарта» лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции с окончательным результатом через 2 нед.

Спустя этот временной период у незараженных детей антитела исчезают, а у зараженных начинают вы-

рабатываться собственные. Поэтому о наличии у ребенка ВИЧ-инфекции свидетельствует обнаружение у ребенка антител к ВИЧ в возрасте старше 18 мес. Но если ребенок не получал грудного кормления, отсутствие антител к ВИЧ в возрасте старше 12 мес. свидетельствует против наличия у него ВИЧ-инфекции.

*Прогноз* всегда серьезный, без лечения больные погибают в основном от вторичных инфекций или опухолей.

*Лечение* преследует цель увеличения продолжительности и сохранения качества жизни пациентов. В основе лечения больных ВИЧ-инфекцией лежат: а) базисная терапия, которую определяют стадия болезни и маркеры ее прогрессирования (уровень РНК ВИЧ и количество CD4-лимфоцитов), проводится она пожизненно, за исключением терапии в период острой ВИЧ-инфекции и при «аварийных» ситуациях; б) терапия вторичных и сопутствующих заболеваний. Помимо того, лечение преследует цель снижения контагиозности пациента, что приводит к снижению риска передачи ВИЧ-инфекции при половых контактах и от инфицированной ВИЧ женщины ребенку во время беременности, родов и в послеродовой период. Базисная терапия также проводится в условиях риска передачи вируса от ВИЧ-инфицированного пациента медицинским работникам при возникновении аварийной

ситуации во время оказания больному медицинской помощи. АРВТ уменьшает финансовые затраты, связанные с госпитализацией, терапией вторичных заболеваний, нетрудоспособностью пациента, наконец, снижает демографические потери, связанные со снижением репродуктивной способности и сокращением репродуктивного периода жизни больных.

Базисная терапия включает в себя антиретровирусную терапию (АРВТ) и химиопрофилактику вторичных заболеваний. АРВТ проводится по схемам так называемой высокоактивной терапии (ВААРТ), когда больному одновременно назначают не менее трех антиретровирусных препаратов.

В современную практику ВААРТ внедрены следующие группы противоретровирусных препаратов (в порядке внедрения в клиническую практику):

а) нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (НИОТ); они блокируют процесс обратной транскрипции (синтез вирусной ДНК на матрице вирусной РНК); это измененные молекулы нуклеозидов или нуклеотидов;

б) ингибиторы протеазы (ИП) ВИЧ, блокирующие процесс формирования полноценных белков ВИЧ, останавливая сборку новых вирусов;

в) ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ), которые блокируют необходи-

мую для осуществления репликации обратную транскриптазу ВИЧ;

г) препараты, воздействующие на рецепторы, используемые вирусом для проникновения ВИЧ в клетку хозяина – ингибиторы фузии, или слияния, и ингибиторы хемокиновых рецепторов (CCR5);

д) препараты, блокирующие процесс встраивания провирусной ДНК в ДНК человека с помощью фермента ВИЧ – интегразы, ингибиторы интегразы (ИИ) ВИЧ.

Из разработанных в мире препаратов с антиретровирусной активностью в России в настоящее время разрешены к применению 27 препаратов и 7 их комбинаций (их список постоянно пополняется), в том числе ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ группы НИОТ – абакавир, диданозин, зидовудин, ламивудин, ставудин, тенофовир, фосфазид, эмтрицитабин (последний в составе комбинированного препарата с тенофовиром); препараты группы ННИОТ – невирапин, рилпивирин, этравирин, эфавиренз; препараты группы ингибиторов протеазы ВИЧ – атазанавир, дарунавир, индинавир, лопинавир, нелфинавир, ритонавир, типранавир, фосампренавир, внедрены также ингибиторы слияния (энфувиртид), CCR5-рецепторов (маравирок) и интегразы ВИЧ – исентресс (ралтегравир). В то же время прекращен выпуск и отозваны с рынка

ампренавир (агенераза), зальцитабин (хивид) и саквинавир (инвираза) в мягких желатиновых капсулах.

Разработано несколько схем АРВТ: схемы первого, второго и т. д. ряда и схемы резерва. По схеме первого ряда назначают препараты, которые ранее больной не получал, по схемам второго ряда назначают препараты в случае неэффективности терапевтической схемы первого ряда. Схемы третьего ряда назначают при неэффективности схем второго ряда. Помимо того, разработаны альтернативные схемы, которые назначают особым категориям больных или при непереносимости предпочтительной схемы. Это схемы резерва – нестандартные, включают препараты разных групп и применяются при неэффективности схем второго и последующих рядов.

Также дифференцируют предпочтительные, альтернативные и приемлемые схемы АРВТ. Предпочтительные и альтернативные схемы включают препараты с доказанной вирусологической эффективностью, безопасностью и хорошей переносимостью. Предпочтительные схемы, оптимальные по эффективности, более безопасны, экономичны и удобны для приема. Им уступают альтернативные схемы, но некоторым больным они более показаны, чем предпочтительные схемы терапии.

Сегодня определены показания для начала АРВТ

у взрослых и подростков, которые основываются на наличии клинической симптоматики вторичных заболеваний, свидетельствующей о выраженном иммунодефиците со снижением числа CD4+-лимфоцитов в крови; нарастающей репликации ВИЧ, оцениваемой по уровню РНК ВИЧ в плазме крови (ВН).

*АРВТ следует назначить:*

- пациентам со стадией заболевания 2В,4и5независимо от количества CD4 и РНК ВИЧ в крови (А1);
- пациентам с количеством CD4+-лимфоцитов < 350 клеток/мкл вне зависимости от стадии и фазы болезни (А1);
- следующим категориям пациентов с количеством CD4+-лимфоцитов 350 – 500 клеток/мкл (В2): пациентам с ВН > 100 000 копий/мл; пациентам старше 50 лет; больным ХГС; больным с хроническим заболеванием почек; больным туберкулезом.

Противовирусную терапию также назначают независимо от стадии заболевания и уровня РНК ВИЧ: больным ХГВ, если показано его лечение (В2); пациентам с выраженной анемией или тромбоцитопенией, если они являются проявлениями ВИЧ-инфекции; пациентам с заболеваниями, требующими длительного применения терапии, угнетающей иммунитет (например, лучевая терапия, кортикостероидные гормоны, цитостатики – С2); беременным.

По эпидемиологическим показаниям АРВТ рекомендуется назначать также: инфицированному ВИЧ партнеру в дискордантной паре; при подготовке ВИЧ-инфицированного пациента к применению вспомогательных репродуктивных технологий.

Кроме того, учитывая рекомендации о расширении показаний к АРВТ как профилактическому мероприятию, она может быть назначена любому пациенту, желающему и готовому получать ее.

Если у пациента с количеством CD4+-лимфоцитов 350–500 клеток/мкл повышение ВН > 100 000 копий/мл выявлено впервые, для решения вопроса о назначении АРВТ рекомендуется повторное обследование через 3 мес. При сохранении высокого уровня ВН рекомендуется начать АРВТ (В2).

Подбор схемы лечения больных, ее замена при отсутствии эффекта или токсичности препаратов, а следовательно, в целом эффективность терапии во многом зависят от опыта врача-специалиста, его квалификации. Поэтому в нашей стране лечение больных проводят специалисты территориальных центров по профилактике и борьбе со СПИДом.

*Диспансеризация.* Своевременно начатое лечение и приверженность к нему в дальнейшей жизни больного во многом определяют характер течения болезни. Поэтому диспансеризации отводится важная



роль, осуществляет ее у взрослых инфекционист Центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, а наблюдение за детьми осуществляет педиатр Центра или педиатр первичного звена под методическим руководством врача Центра. При этом проводятся плановые консультации врача-инфекциониста и врачей других специальностей, лабораторные и инструментальные исследования. Учет по поводу ВИЧ-инфекции включает:

- определение клинической стадии и фазы ВИЧ-инфекции;
- выявление показаний к АРВТ;
- выявление показаний к химиопрофилактике вторичных заболеваний;
- выявление вторичных заболеваний, определение их тяжести и необходимости терапии;
- выявление сопутствующих заболеваний (в том числе связанных с ВИЧ-инфекцией), определение их тяжести и необходимости лечения;
- психосоциальную адаптацию пациента.

Лабораторные исследования включают определение абсолютного количества CD4-лимфоцитов в крови, определение количества РНК ВИЧ в 1 мл плазмы крови, клинический анализ крови (гемоглобин, эритроциты, тромбоциты, лейкоциты, лейкоцитарная формула); анализ крови биохимический (общий бе-

лок, креатинин, АСТ, АЛТ, общий билирубин, глюкоза, ЛДГ, ГГТ, ЩФ, холестерин, триглицериды, панкреатическая амилаза или липаза, общий (клинический) анализ мочи, серологическое исследование на гепатит В (HBsAg, анти-HBcor IgG), серологическое исследование на гепатит С (анти-HCV IgG); серологическое исследование на сифилис.

## **ВОПРОСЫ К ГЛАВЕ**

1. К какой группе инфекций относится ВИЧ/СПИД?
2. Дайте характеристику возбудителю ВИЧ-инфекции.
3. Почему введены понятия «ВИЧ-инфекция» и «СПИД»?
4. Перечислите пути передачи ВИЧ.
5. Перечислите группы риска инфицирования ВИЧ.
6. Почему инфицированная кровь представляет наибольшую угрозу для заражения, однако не является основным путем инфицирования?
7. Назовите фазы течения ВИЧ-инфекции.
8. Перечислите основные варианты органопатологии при ВИЧ-инфекции.
9. Что входит в список СПИД-ассоциированных заболеваний?
10. Приведите российскую классификацию ВИЧ-

инфекции.

11. Дайте характеристику 4-й стадии ВИЧ-инфекции.

12. Почему СПИД-ассоциированные онкологические заболевания относятся к группе инфекционных?

13. Назначьте план обследования пациента с подозрением на ВИЧ-инфекцию.

14. Чем отличается ИФА от иммунного блота при обследовании лиц на ВИЧ-инфекцию?

15. Почему отрицательные данные ПЦР не могут быть основным показателем исключения у подозреваемого ВИЧ-инфекции?

16. Назовите основные группы антиретровирусных препаратов.

17. Обоснуйте показания к назначению больному антиретровирусной терапии.

18. В чем суть профилактики ВИЧ-инфекции в России?

# **Глава 13. ВИРУСНЫЕ ЛИХОРАДКИ, ПЕРЕДАЮЩИЕСЯ ЧЛЕНИСТОНОГИМИ, И ВИРУСНЫЕ ГЕМОМРАГИЧЕСКИЕ ЛИХОРАДКИ**

## **13.1. Геморрагические лихорадки**

Геморрагические лихорадки – острые лихорадочные заболевания вирусной этиологии, характеризующиеся поражением сосудов, приводящим к развитию тромбгеморрагического синдрома.

Как самостоятельную нозологическую форму профессор Военно-медицинской академии А. В. Чурилов в 1941 г. впервые описал геморрагический нефрозо-нефрит.

В группу геморрагических лихорадок, выделенных на начало XXI в., входят 13 самостоятельных заболеваний человека, зоонозов с разнообразными механизмами передачи возбудителей, большая часть из которых является эндемическими для тропических регионов. Эту группу составили ряд геморрагических лихорадок, выявленных в последние годы, и описанные ранее лихорадка денге, желтая лихорадка.

Возбудители геморрагических лихорадок относятся

к вирусам пяти семейств: аренавирусы, возбудители лихорадки Ласса, вирусы Хунин (аргентинская лихорадка), Мачупо (боливийская лихорадка), Гуанарито (венесуэльская лихорадка), Сэбия (бразильская лихорадка); буньявирусы, возбудители лихорадки долины Рифт и Крым – Конго; флавивирусы, возбудители желтой лихорадки; филовирусы, возбудители лихорадок Марбург и Эбола; тогавирусы, возбудители лихорадки денге, кьясанурской лесной болезни и геморрагической лихорадки с почечным синдромом.

В России встречаются геморрагическая лихорадка Крым – Конго, омская геморрагическая лихорадка и геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Геморрагические лихорадки объединяет лихорадка, постепенное или острое развитие симптомов общетоксического характера, продолжающееся около 3 дней, возможный короткий период ремиссии на несколько часов, а затем внезапное быстрое ухудшение состояния на 3-й или 4-й день. В этот критический период наиболее характерен геморрагический синдром: склонность к кровотечениям, особенно кожным геморрагиям, носовым кровотечениям, кровотечениям из десен, геморрагическим конъюнктивитам, а также внутренним кровотечениям, проявляющимся кровавой рвотой, меленой, гематурией, метроррагией. Тяжесть течения геморрагического синдрома ва-

рьюрует от едва заметных петехий до тяжелых профузных кровотечений с летальным исходом.

Как отмечает А. П. Казанцев (2000), патогенез геморрагических состояний при геморрагических лихорадках отражает комплекс динамически протекающих сопряженных процессов, наслаивающихся друг на друга, основу которых составляют:

- разрегулирование нормального физиологического соотношения компонентов систем, обеспечивающих гемостаз, в связи с изменением секреторной деятельности клеток, причастных к гемостазу;

- анатомоморфологическое обнажение стенок кровеносных сосудов в наиболее активной (в аспекте ее функциональной деятельности) части, а именно в участках микроциркуляции (артериола – капилляр – венула);

- повышение проницаемости сосудов из-за нарушения их целостности и меняющегося содержания в крови vasoактивных компонентов (тромбоцитов, кининов, адреналина и других биологически активных соединений);

- отставание иммунологически важных защитных реакций макроорганизма, в том числе и в виде формирования специфических антител, от нарастания деструктивных изменений при генерализации инфекционного процесса;

– суммарное формирование ДВС-симптоматики различной степени выраженности.

В патогенезе геморрагических лихорадок значительную роль играют токсико-аллергические реакции, о чем свидетельствует системное поражение рыхлой соединительной ткани, плазморея, поражение серозных оболочек по типу полисерозита, плазматизация лимфоидной ткани, преобладание в клеточных инфильтратах макрофагов, лимфоцитов и тучных, плазменных клеток.

На фоне геморрагического синдрома у больных нередко развивается кардиоваскулярный синдром, выраженность которого колеблется от острых нарушений сосудистого тонуса вплоть до развития шока и обратимого или необратимого коллапса.

В зависимости от этиологической формы геморрагической лихорадки, тяжести течения могут быть и другие проявления болезни, такие как обезвоживание, уремия, печеночная кома, гемолиз, желтуха, поражение нервной системы.

В зависимости от нозологической формы при геморрагических лихорадках прослеживается определенная органоспецифичность.

Геморрагические лихорадки – природно-очаговые инфекции. Резервуарами возбудителей являются животные – приматы, грызуны, крупный и мелкий рога-

тый скот, клещи, в организме которых обычно развивается латентная инфекция с длительным персистируванием вирусов. В отдельных случаях инфекция может приобретать антропонозный характер, при этом передача от человека к человеку может осуществляться в результате прямого контакта, как это наблюдается при болезнях Марбурга и Эбола, лихорадке Ласса, крымской геморрагической лихорадке. По способу передачи и характеру распространения геморрагические лихорадки значительно различаются. Некоторые из них могут передаваться человеку из различных источников, в связи с чем эпидемиологически они подразделяются на болезни, передаваемые членистоногими и грызунами. Путь передачи вирусов лихорадок Марбург и Эбола еще изучается. Для некоторых вирусов, существует только один вид позвоночных, которые могут служить резервуаром инфекции, для других – несколько.

Заболееваемость геморрагическими лихорадками человека может иметь спорадический или эпидемиологический характер.

Восприимчивость к геморрагическим лихорадкам высокая, контингентами высокого риска заражения являются лица, имеющие тесный профессиональный контакт с животными или объектами дикой природы (лесорубы, геологи, сельскохозяйственные рабочие,



работники вивариев и т. д.). Наиболее тяжелые формы болезни наблюдаются у людей, впервые посещающих очаги инфекции. У местных жителей часто наблюдаются легкие и субклинические формы геморрагических лихорадок. Летальность при геморрагических лихорадках колеблется от 1 – 5 до 50 – 70 %.

### **13.1.1. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом**

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) (син.: геморрагический нефрозонефрит, эпидемическая геморрагическая лихорадка, эпидемическая скандинавская нефропатия, тульская, ярославская геморрагическая лихорадка и др.) – острая вирусная природно-очаговая болезнь, протекающая с высокой лихорадкой, выраженной общей интоксикацией, геморрагическим синдромом и своеобразным поражением почек в виде нефрозонефрита.

В России среди группы геморрагических лихорадок наиболее распространена именно геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.

*Исторические сведения.* В 1935 – 1939 гг. военные врачи (А. В. Чурилов, Г. М. Цыганков и др.) наблюдали заболевание, протекающее с поражением почек и геморрагическим синдромом. В 1941 г. А. В. Чурилов

(профессор кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии) впервые описал заболевание как самостоятельную нозологическую форму под названием геморрагический нефрозонофрит. Вирусная природа геморрагической лихорадки с почечным синдромом была доказана еще в 1944 г. А. А. Смородинцевым, однако лишь в 1976 г. южнокорейскому ученому Н. W. Lee (1976) удалось выделить из легких грызуна *Apodemus agrarius coreae* вирус *Hantaan* (по названию реки Хантаан). Сходные вирусы выделялись в дальнейшем в Финляндии, США, России, КНР и других странах.

**Этиология.** Возбудитель ГЛПС относят к семейству буньявирусов (*Bunyaviridae*), он выделен в отдельный род, который включает вирус *Hantaan* (корейская геморрагическая лихорадка), вирус *Puumala* (эпидемическая нефропатия) и два вируса: *Prospect Hill*, *Tchoupitoulast*, которые непатогенны для человека.

**Эпидемиология.** Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом относится к природно-очаговым зоонозным инфекциям, по уровню заболеваемости и географическому распространению ГЛПС в Российской Федерации занимает ведущее место среди инфекций с природной очаговостью. Случаи ГЛПС зарегистрированы на 61 административной территории

России.

Отмечаются спорадические заболевания и эпидемические вспышки, иногда довольно значительные. Заражение наступает во время сельскохозяйственных и лесоустроительных работ, охоты, рыбалки, туристских походов. Мужчины составляют  $\frac{3}{4}$  заболевших. Чаще заболевают лица активного трудоспособного возраста (20 – 40 лет). Характерна летне-осенняя сезонность. По России в среднем заболеваемость ГЛПС довольно сильно колеблется по годам – от 1,9 на 100 тыс. населения в 1990 г. до 14,1 – в 1997 г. В 2010 г. заболело 4572 человека (3,22 на 100 тыс. населения), в 2011 г. – 6091 (4, 29).

Региональные различия в заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом велики, но в целом по стране заболеваемость растет. В конце XX в. наибольшая заболеваемость регистрировалась в республиках Башкортостан, Удмуртия, Марий-Эл, Мордовия, Чувашия, Ульяновской и Пензенской областях. Более 65 % случаев приходится на долю городского населения, которое заражается на садовых и дачных участках.

В Поволжье наиболее активные природные очаги ГЛПС находятся в Саратовской, Самарской, Ульяновской областях.

Наряду с давно известными очагами ГЛПС на Даль-

нем Востоке России (Приморский, Хабаровский края, Амурская область) с середины 80-х гг. случаи ГЛПС стали ежегодно регистрировать в Западной Сибири (Омская, Тюменская, Новосибирская области), на Урале.

Заболеваемость ГЛПС населения сельских местностей, как правило, выше, однако в наиболее активных природных очагах ГЛПС (в районах Среднего Поволжья, Урала) показатель заболеваемости в крупных городах приблизительно вдвое выше, чем у сельских жителей тех же районов.

Случаи ГЛПС регистрируются на территории России практически в течение всего года, однако наибольшее количество больных в европейских очагах регистрируется летом и осенью, а в очагах Дальнего Востока – осенью и зимой. В сельской местности наиболее высокий процент среди больных ГЛПС составляют трактористы и механизаторы, шоферы, полеводы и животноводы, а в городах – промышленные рабочие и служащие (Токаревич К. Н., 1969; Хотько Н. И. [и др.], 1995). Горожане заражаются в основном при работе на садово-огородных участках, освоении отведенных под них новых территорий, отдыхе в оздоровительных учреждениях, посещении энзоотичных лесных территорий (туризм, охота, рыбная ловля, сбор грибов, ягод, лекарственных растений), но-

чевках в лесу, в пустующих постройках, заселенных грызунами, стогах сена и т. п. Заражение в производственных условиях возможно при расположении промышленных предприятий или строительных площадок в лесных массивах или вблизи них.

Резервуаром и источником возбудителя являются около 60 видов млекопитающих, однако основными хозяевами вируса на разных территориях являются рыжая полевка, полевая мышь, серая и черная крысы, разные виды серых полевков. Инфицированный человек эпидемиологической опасности не представляет. В природных очагах Дальнего Востока России, Южной Кореи, КНДР, Китая, Японии циркулирует вирус Хантаан. Основным носителем служит полевая мышь. Вторым вариантом вируса – Пуумала (европейский, западный) обнаружен в Финляндии, Швеции, России, Франции, Бельгии. Резервуаром его является рыжая полевка. В европейской части России зараженность этих грызунов вирусами в природных очагах достигает 40 – 60 %.

В европейской части России источником инфекции является рыжая полевка, инфицированность этих грызунов в эндемичных очагах достигает 40 – 60 %.

Возбудитель вместе с бактериальным аэрозолем, содержащим продукты жизнедеятельности зверьков, через верхние дыхательные пути попадает в легкие

человека (где условия для его размножения наиболее благоприятны) с последующей диссеминацией через кровь в другие органы.

Больные ГЛПС в эпидемиологическом отношении не представляют опасности.

Основными видами грызунов, с которыми ассоциируются заражения людей в России, являются: рыжая, красная и красно-серая полевки, полевая и восточно-азиатская лесная мыши, серая крыса. Однако установлена инфицированность хантавирусом еще 42 видов мелких млекопитающих и 13 видов птиц, отловленных на территории России, эпидемиологическая роль которых пока не выяснена. На активных очаговых территориях динамика заболеваемости ГЛПС характеризуется периодическими подъемами каждые 3 – 4 года, обусловленными периодичностью массовых размножений доминирующих видов грызунов и развитием среди них эпизоотий.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* После внедрения в организм человека через поврежденную кожу и слизистые оболочки вирус локализуется в эндотелии сосудов и, возможно, в эпителиальных клетках ряда органов, где происходит его репликация и внутриклеточное накопление. Затем наступает фаза вирусемии, что совпадает с началом болезни и появлением общетоксических симптомов.

Вирус оказывает выраженное капилляротоксическое действие в форме деструктивного артериита с повышенной проницаемостью сосудистой стенки, нарушением микроциркуляции, развитием ДВС-синдрома, органной недостаточности, особенно почек. Важная роль в генезе капилляротоксикоза отводится иммунным комплексам. Кроме того, развивается поражение вегетативных центров, регулирующих микроциркуляцию.

Как следствие повреждения сосудистой стенки, развивается плазморея, уменьшается объем циркулирующей крови, повышается ее вязкость, что приводит к расстройству микроциркуляции и способствует возникновению микротромбов. Повышение капиллярной проницаемости в сочетании с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови обуславливает развитие геморрагического синдрома, проявляющегося геморрагической сыпью и кровотечениями.

Наиболее выраженные изменения при ГЛПС обнаруживаются в почках, размеры которых резко увеличены, капсула напряжена, иногда с разрывами и множественными кровоизлияниями. В корковом слое почки выявляются небольшие кровоизлияния и некрозы, а в мозговом веществе почек – выраженная серозная или серозно-геморрагическая апоплексия, неред-

ко видны ишемические инфаркты, резкое перерождение эпителия прямых канальцев. Массивная десквамация эпителия и отложение фибрина в канальцах приводят к развитию обструктивного сегментарного гидронефроза.

Помимо почек патоморфологические изменения обнаруживаются в печени, поджелудочной железе, ЦНС, эндокринных железах, желудочно-кишечном тракте в виде полнокровия, кровоизлияний, дистрофических изменений, зернистого перерождения, отека, стазов, рассеянных некрозов.

*Клиническая картина.* Инкубационный период колеблется от 10 до 45 дней, в среднем около 20 дней. Выделяют 4 стадии болезни: лихорадочную, олигурическую, полиурическую и реконвалесценции.

*Лихорадочная стадия.* Начинается заболевание обычно остро, с подъема температуры тела до 39 – 41 °С и появления общетоксических симптомов: тошноты, рвоты, вялости, заторможенности, расстройства сна, анорексии. С первого дня лихорадки больного беспокоит сильная головная боль, преимущественно в лобной и височной областях, ощущение жара, мышечные боли в конечностях, особенно в коленных суставах, ломота во всем теле, болезненность при движении глазных яблок, нередко больные жалуются на нарушение зрения, появление «сетки» перед гла-



зами. Больных часто беспокоят сильные боли в животе, преимущественно в проекции почек.

При осмотре отмечают одутловатость и гиперемию лица, инъекцию сосудов склер и конъюнктив, гиперемию зева.

Уже на 2 – 3-й день проявления болезни достигают максимальной выраженности. На слизистой оболочке мягкого неба появляется геморрагическая энантема, а с 3 – 4-го дня – петехиальная сыпь в подмышечных впадинах, на груди, в области ключиц, иногда на шее, лице. Сыпь может быть в виде полос, напоминающих «удар хлыста». Наряду с этим появляются крупные кровоизлияния в кожу, склеры в места инъекций. Впоследствии возможны носовые, маточные, желудочные кровотечения, которые могут быть причиной смертельных исходов.

Лихорадка удерживается несколько дней на высоких цифрах, после чего снижается до нормы. Продолжительность лихорадочного периода в среднем 5 – 6 дней. Спустя несколько дней после снижения, температура может повышаться вновь до субфебрильных цифр.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы проявляются выраженной брадикардией, приглушенностью тонов сердца, снижением артериального давления. При тяжелом течении болезни наблюдает-

ся развитие инфекционно-токсического шока.

При пальпации живота определяют болезненность, чаще в подреберьях, а у некоторых больных – напряжение брюшной стенки. Боли в животе в дальнейшем могут быть интенсивными, что вызывает необходимость дифференциации от хирургических заболеваний брюшной полости. Печень обычно увеличена, селезенка – реже. Поколачивание по пояснице болезненно. Стул задержан, но возможны поносы с появлением в испражнениях слизи и крови.

Для периферической крови характерны нормоцитоз или лейкопения с нейтрофильным сдвигом влево, тромбоцитопения, увеличение СОЭ. В общем анализе мочи выявляются лейкоциты и эритроциты, небольшая протеинурия.

*Олигурический период* начинается с 3 – 4-го дня болезни на фоне высокой температуры. Состояние больных заметно ухудшается. Появляются сильные боли в поясничной области, часто заставляющие больного принимать вынужденное положение в постели. Отмечается нарастание головной боли, возникает повторная рвота, приводящая к обезвоживанию организма. Значительно усиливаются проявления геморрагического синдрома: кровоизлияния в склеры, носовые и желудочно-кишечные кровотечения, кровохарканье. Количество мочи уменьшается до 300 –

500 мл/сут, в тяжелых случаях возникает анурия. Исследования мочи выявляют протеинурию, гематурию, цилиндрурию. Постоянно обнаруживается почечный эпителий, нередко – слизь и фибриновые свертки. За счет снижения клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции развиваются олигурия, гипостенурия, гиперазотемия и метаболический ацидоз. В случае нарастания азотемии возникает клиническая картина острой почечной недостаточности вплоть до развития уремической комы.

У больных в этой стадии продолжают нарастать изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. Отмечаются брадикардия, гипотензия, цианоз, учащенное дыхание.

Пальпация области почек болезненна, описаны случаи разрыва почечной капсулы при грубой пальпации, производимой врачом.

У половины больных увеличены размеры печени, реже – селезенки. Многие больные отмечают задержку стула, но возможны поносы.

С 6 – 7-го дня болезни температура тела снижается, однако состояние больных ухудшается. Характерны бледность кожи в сочетании с цианозом губ и конечностей, резкая слабость. Сохраняются или нарастают признаки геморрагического синдрома, прогрессирует азотемия, возможны проявления уремии, ар-

териальная гипертензия, отек легких, в тяжелых случаях развивается кома. Периферические отеки образуются редко.

В гемограмме закономерно выявляют нейтрофильный лейкоцитоз (до 10 – 30 %  $10^9$ /л крови), плазмцитоз (до 10 – 20 %), тромбоцитопению, увеличение СОЭ до 40 – 60 мм/ч, а при кровотечениях – признаки анемии.

*Полиурическая стадия* наступает с 9 – 13-го дня болезни. В этот период состояние больных заметно улучшается: прекращаются тошнота, рвота, появляется аппетит, диурез увеличивается до 5 – 8 л, характерна никтурия. Больные испытывают слабость, жажду, их беспокоят одышка, сердцебиение даже при небольшой физической нагрузке. Боли в пояснице уменьшаются, но слабые, ноющие боли могут сохраняться в течение нескольких недель. Характерна длительная гипоизостенурия.

В период реконвалесценции полиурия уменьшается, постепенно наступает восстановление функций организма. Продолжается реконвалесцентный период до 3 – 6 мес. Выздоровление наступает медленно. Состояние постинфекционной астении может сохраняться в течение 6 – 12 мес.

По степени выраженности клиники, нарушений функции почек выделяют легкие, средней тяжести и

тяжелые формы заболевания. К легкой форме относят те случаи, когда лихорадка невысокая, геморрагические проявления выражены слабо, олигурия кратковременна, отсутствует уремия. При форме средней тяжести последовательно развиваются все стадии болезни без угрожающих жизни массивных кровотечений и анурии. Диурез составляет 300 – 900 мл, содержание остаточного азота не превышает 0,4 – 0,8 г/л. При тяжелой форме наблюдается резко выраженная лихорадочная реакция, возможны инфекционно-токсический шок, геморрагический синдром с кровотечениями и обширными кровоизлияниями во внутренние органы, острая надпочечниковая недостаточность, нарушение мозгового кровообращения. Отмечаются анурия, прогрессирующая азотемия (остаточный азот более 0,9 г/л). Возможен смертельный исход вследствие шока, азотемической комы, эклампсии или разрыва почечной капсулы.

*Диагностика.* Диагноз базируется на данных характерной клинической картины (лихорадка, гиперемия лица и шеи, геморрагические высыпания на верхнем плечевом поясе, поражение почек, лейкоцитоз со сдвигом влево и появление плазматических клеток), данных эпидемиологического анамнеза, характерных изменений функции почек (массивная и альтернирующая протеинурия, стойкая гипоизостенурия)

и на данных лабораторных исследований. Для диагностики используются реакция иммунофлюоресценции, реакции гемолиза куриных эритроцитов, радиоиммунный анализ, иммуносвязанная пассивная гемагглютинация. В настоящее время широко внедрена ИФА с рекомбинантными антигенами, позволяющими в ранние и короткие сроки идентифицировать вирусные подтипы.

*Дифференциальный диагноз* проводится с геморрагическими лихорадками другой этиологии, лептоспирозом, сыпным тифом, гломерулонефритом, геморрагическим васкулитом, гриппом, сепсисом, уремическим синдромом.

*Осложнения.* Наиболее тяжелые и патогенетически обусловленные осложнения ГЛПС: инфекционно-токсический шок, отек легких, уремическая кома, эклампсия, разрыв почки, кровоизлияния в мозг, надпочечники, сердечную мышцу с клинической картиной инфаркта миокарда, поджелудочную железу, массивные кровотечения.

*Прогноз.* Летальность при ГЛПС на Дальнем Востоке достигает в последние годы 6 – 8 %, в европейской части России – 1 – 3,5 %, но может достигать до 10 %.

*Лечение.* Больные ГЛПС подлежат обязательной госпитализации в инфекционный стационар, им назначают постельный режим, полноценную диету с

ограничением мясных блюд, но без ограничения жидкости и поваренной соли. Терапевтические мероприятия проводятся с учетом периода и формы тяжести болезни при постоянном контроле за основными биохимическими показателями.

В начальный период в комплекс лечебных средств включают изотонические растворы глюкозы и хлорида натрия, аскорбиновую кислоту, рутин, антигистаминные средства, анальгетики, дезагреганты.

В настоящее время успешно разрабатывается и этиотропная терапия, связанная с использованием противовирусных препаратов – рибавирина, рибамидила. Получен специфический иммуноглобулин.

На фоне олигурии и азотемии ограничивают прием мясных и рыбных блюд, а также продуктов, содержащих калий. Количество выпиваемой и вводимой больному жидкости не должно превышать суточный объем выделяемой мочи и рвотных масс более чем на 1000 мл, а при высокой температуре – на 2500 мл.

Лечение больных тяжелыми формами ГЛПС с выраженной почечной недостаточностью и азотемией или инфекционно-токсическим шоком проводят в отделениях интенсивной терапии с применением комплекса противошоковых мероприятий, назначением больших доз глюкокортикоидов, антибиотиков широкого спектра действия, методов ультрафильтрации

крови, гемодиализа, а при массивных кровотечениях – гемотрансфузий.

Больных выписывают из стационара после клинического выздоровления и нормализации лабораторных показателей, но не ранее 3 – 4 нед. от начала болезни при средней тяжести и тяжелых формах заболевания. Переболевшие подлежат диспансерному наблюдению в течение первого года с ежеквартальным контролем общего анализа мочи, артериального давления, осмотром нефролога, окулиста.

*Профилактика.* Профилактические мероприятия направлены на уничтожение мышевидных грызунов как источника инфекции, а также на прерывание путей ее передачи от грызунов человеку.

### **13.1.2. Желтая лихорадка**

Желтая лихорадка – острое арбовирусное природно-очаговое заболевание, передаваемое комарами, особо опасная, карантинная инфекция, характеризуется лихорадкой, тяжелой интоксикацией, тромбгеморрагическим синдромом, поражением почек и печени. Болезнь распространена в тропических регионах Южной Америки (Боливия, Бразилия, Колумбия, Перу, Эквадор и др.) и Африки, относится к инфекциям, которые по Международным медико-санитарным правилам подлежат регистрации в ВОЗ.



*Исторические сведения.* Желтая лихорадка относится к давним инфекциям, по оценкам некоторых ученых, она известна на протяжении 400 лет. Правда, некоторые черты схожести с малярией по клинике и эпидемиологической характеристике не позволяют с уверенностью сказать, описывались в прошлые века эпидемии желтой лихорадки или малярии или их сочетанное течение. Первое описание клиники желтой лихорадки, проявившейся в виде эпидемии на Антильских островах, восходит к 1635 г. Первое достоверное и подробное описание болезни связано с крупной эпидемией на полуострове Юкатан в 1648 г.

В 1881 г. на открытом заседании Гаванской академии наук кубинский врач Карлос Х. Финлай изложил свою гипотезу о том, что желтая лихорадка передается определенным видом комаров. Два десятилетия спустя, борясь с эпидемией желтой лихорадки в Гаване в 1900 г., Уолтер Рид и Джеймс Кэррол ценой своей жизни подтвердили, что желтая лихорадка передается комаром вида *Aedes aegypti*, а возглавляемый Уильямом Кроуфордом Горгасом отряд уничтожил все очаги размножения комаров и добился значительного снижения уровня заболеваемости. В 1901 г. У. Рид в Гаване установил вирусную природу желтой лихорадки. Позже этот и другие исследователи доказали наличие вируса в крови больных людей в первые 3 дня

болезни и способность комаров передавать вирус через 12 сут после инфицирующего кровососания.

В 1937 г. американский вирусолог Макс Тейлер создал вакцину против желтой лихорадки (Нобелевская премия 1951 г.).

Европейцы стали жертвой желтой лихорадки в период завоевания Америки. Так, в 1802 г. за 2 мес. военных действий в Гаити и Сан-Доминго из 32-тысячного французского экспедиционного корпуса заболело 22 тыс. военных.

Крупные эпидемии желтой лихорадки с высокой летальностью, начиная с конца XVII столетия, зафиксированы в странах Южной и Центральной Америки, бассейне Карибского моря, Бразилии, на Африканском континенте. Только в США с 1793 по 1900 г. переболело около 500 тыс. человек. В Гаване во время эпидемий с 1803 по 1900 г. умерло 35 900 человек. Около 10 тыс. людей умерли в годы строительства Панамского канала.

В Европу желтая лихорадка неоднократно завозилась больными людьми и инфицированными комарами, эпидемии были зарегистрированы в Испании, Португалии, Франции, Англии, Италии. Даже в XX в. эпидемии желтой лихорадки регистрировались на Африканском континенте (Судан, 1960 г.).

*Этиология.* Возбудитель – вирус желтой лихорад-

ки, относится к роду *Flavivirus*, семейству *Togaviridae*, представлен одним серотипом, его размеры около 40 нм. Это РНК-содержащий вирус, имеет антигенное родство с вирусами японского энцефалита, лихорадки денге, энцефалита Сент-Луис. Он патогенен для обезьян, белых мышей и морских свинок. Вирус более года сохраняется в замороженном состоянии и при высушивании, но при температуре 60 °С инактивируется в течение 10 минут, быстро инактивируется ультрафиолетовыми лучами, эфиром, хлорсодержащими дезинфектантами в обычных концентрациях.

Вирус размножается в культурах почек обезьян и свиньи, клетках ткани куриного эмбриона. Он может быть выделен из крови больного в первые 3 дня болезни, а также у погибших из печени, селезенки, крови, для этих целей используют метод заражения новорожденных белых мышей или обезьян, у которых он вызывает острое заболевание.

*Эпидемиология.* В зависимости от свойств переносчика вируса выделяют два эпидемиологических вида очагов желтой лихорадки: природные (джунглевые) и антропургические (городские). Источником вируса при эндемической желтой лихорадке являются обезьяны, возможно, грызуны, ежи. В Америке вирус переносят человеку лесные комары рода *Haemagogus* и *Aedes*, в странах Тропической Африки

– комар *Aedes africanus* и другие виды *Aedes*. После того как вирус попал в организм комара вместе с кровью больного человека или животного, он там реплицируется. Через 9 – 12 дней после заражающего кровососания комар способен передать вирус человеку.

Источником инфекции в городских очагах желтой лихорадки является больной человек в период вирусемии. Переносчиками вирусов в городских очагах являются комары *Aedes aegypti*.

В джунглевых очагах обычно желтая лихорадка распространяется спорадически, городская форма протекает в виде эпидемий, источник инфекции в этих очагах – человек, циркуляция вируса обеспечивается в замкнутой цепи человек – комар – человек при температуре воздуха не ниже 21 °С.

В настоящее время регистрируются спорадическая заболеваемость и локальные групповые вспышки в зоне тропических лесов в Африке, в Южной и Центральной Америке. Тем не менее, по оценке ВОЗ, ежегодно в мире происходит 200 тыс. случаев заболевания желтой лихорадкой, 30 тыс. из которых заканчиваются смертельным исходом.

Так как комар *Aedes aegypti* распространен в тропических, субтропических зонах, желтая лихорадка очень редко регистрируется в Европе. Вспышки завозного происхождения регистрировались в Португалии,

Франции, Италии. Хотя комары – потенциальные переносчики вируса – обитают в субтропических районах бывшего СССР (на Кавказском побережье Черного моря от Сухуми до Батуми), желтая лихорадка в нашей стране не регистрируется.

Естественная восприимчивость людей высокая. Больной желтой лихорадкой при отсутствии переносчика эпидемиологически не опасен.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* Из входных ворот вирус по лимфатическим путям проникает в региональные лимфатические узлы, в которых реплицируется. Через 3 – 6 дней он гематогенно распространяется по всему организму. Вирус обладает тропизмом к сосудистой системе, печени, почкам, головному мозгу. В результате поражения вирусом развивается повышенная проницаемость сосудов, в особенности капилляров, прекапилляров и венул, с развитием ДВС-синдрома, дистрофия и некроз гепатоцитов, поражение клубочкового и канальцевого аппарата почек.

В печени вирус обуславливает формирование очагов колликвационного и коагуляционного некрозов в мезолобулярных отделах печеночной дольки, формирование телец Каунсильмена, развитие жировой и белковой дистрофии гепатоцитов. В результате развиваются синдромы цитолиза с повышением активно-

сти АЛТ и преобладанием активности АСТ, холестаза с выраженной гипербилирубинемией.

Поражение почек проявляется мутным набуханием и жировой дистрофией эпителия канальцев, возникновением участков некроза, обуславливающих прогрессирование острой почечной недостаточности.

Характерны множественные кровоизлияния в желудке, кишечнике, легких, перикарде, плевре и других органах, дистрофические изменения в мышце сердца, периваскулярные инфильтраты и геморрагии в головном мозге.

После перенесенного заболевания формируется стойкий иммунитет.

*Клиническая картина.* Инкубационный период длится 3 – 6 дней, иногда удлиняется до 10 дней. Обычно болезнь имеет двухволновое течение с тремя периодами: начальным (стадия гиперемии), ремиссии и реактивным (стадия стаза). Заболевание может протекать в легкой, среднетяжелой и тяжелой формах.

Начальный (лихорадочный, период активной гиперемии) период длится 3 – 4 дня, остро развивается клиника, температура тела в первые сутки достигает 39 – 40 °С и выше, сопровождается ознобом, появляются сильная головная боль, головокружение, боли в пояснице, конечностях. При обследовании выяв-

ляются гиперемия лица, шеи и верхней части туловища, гиперемия конъюнктив, инъекция сосудов склер («кроличьи глаза»), одутловатость лица, отечность век, припухлость губ. Больные эйфоричны, жалуются на бессонницу, жажду, тошноту, рвоту слизью. Часто можно наблюдать прострацию, бред, психомоторное возбуждение.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы проявляются тахикардией (пульс 100 – 130 ударов в минуту), приглушенностью тонов сердца.

Как правило, на 3-й день состояние больного ухудшается, появляется цианоз, субиктеричность или иктеричность склер, носовые кровотечения, кровоточивость десен, примесь крови в рвотных массах, имеющих вид кофейной гущи, кал может быть с примесью крови. Печень и селезенка несколько увеличены и чувствительны при пальпации. Выявляется брадикардия, олигурия, при исследовании крови – лейкопения, мочи – альбуминурия.

Весьма характерен внешний вид больного: лицо одутловатое с багрово-синеватым оттенком, выражает беспокойство, глаза блестят, конъюнктивы гиперемированы, ярко-красный цвет губ.

На 4 – 5-й день от начала болезни наступает ремиссия, продолжающаяся от нескольких часов до суток. В этот период температура снижается до нормаль-

ных или субфебрильных цифр, самочувствие больного значительно улучшается, головная и мышечная боли ослабевают или вовсе исчезают, прекращаются тошнота и рвота. При легком течении, встречающемся редко, с падением температуры тела начинается выздоровление.

При тяжелом течении ремиссия может отсутствовать и заболевание из начальной фазы сразу переходит в период реакции.

Чаще же период ремиссии сменяется периодом реакции (период венозных стазов) длительностью 3 – 4 дня. В этих случаях состояние больных вновь ухудшается, повышается температура тела, развиваются геморрагический и желтушный синдромы, почечная недостаточность. Гиперемия кожных покровов сменяется бледностью с синеватым оттенком, на слизистых оболочках отмечаются кровоизлияния. Нарастает патология сердечно-сосудистой системы: пульс – 50 – 40 уд./мин, тоны сердца приглушены, иногда с систолическим шумом на верхушке, падает артериальное давление, может развиваться коллапс.

Печень при пальпации плотноватая, болезненная, нарушаются ее функции: повышается содержание общего билирубина за счет прямого и непрямого, нарастает активность альдолазы, АЛТ и АСТ.

В период реакции выражен геморрагический син-



дром: выявляются желудочно-кишечные кровотечения, гематурия, геморрагическая сыпь на коже туловища и конечностей в виде петехий, пурпуры, экхимозов.

Нарастает патология почек, что проявляется альбуминурией (до 10 г/л), в осадке мочи можно обнаружить зернистые и гиалиновые цилиндры.

При анализе крови отмечается лейкопения (1500 – 2500 лейкоцитов в 1 мкл), нейтропения и лимфоцитопения, редко лейкоцитоз, высокие гемоглобин и цветной показатель, ускоряется СОЭ, замедляется свертываемость крови.

На 6 – 7-й день болезни клинические проявления достигают максимального развития, определяя неблагоприятный исход. Смерть наступает обычно от острой почечной недостаточности с развитием уремической комы и токсического энцефалита, реже – от печеночной комы или миокардита.

Описанные периоды болезни составляют в среднем 8 – 9 дней, после чего заболевание переходит в фазу реконвалесценции с медленной регрессией патологических изменений. При благоприятном исходе с 10-го дня болезни состояние больных улучшается, клинические проявления постепенно проходят, восстанавливаются до нормы клинико-лабораторных показателей.

Иногда развивается молниеносная форма болезни, которая ведет к смерти на 3 – 4-й день от начала заболевания.

*Прогноз.* В настоящее время летальность от желтой лихорадки приближается к 5 %, но в зависимости от характера эпидемии колеблется от 1 до 25 % и достигает иногда 50 %. Смерть больных наступает в результате шока, печеночной и почечной недостаточности на 7 – 9-й день болезни.

*Диагностика.* Клинический диагноз базируется на данных характерного клинического симптомокомплекса у лиц, относящихся к категории высокого риска заражения – невакцинированные люди, посещавшие джунглевые очаги желтой лихорадки за недели до начала болезни. Лабораторно в ранний период болезни диагноз подтверждается выделением вируса в ПЦР или иммуногистохимически, на более поздних стадиях – обнаружением антител к вирусу в ИФА или РСК, РТГА, НРИФ с нарастанием титра антител в парных сыворотках. В специализированных лабораториях из крови больного выделяют вирус в первые 3 дня болезни и ставят реакцию нейтрализации вируса.

Желтую лихорадку необходимо дифференцировать с другими видами геморрагических лихорадок, вирусным гепатитом, малярией.

*Лечение.* Больных желтой лихорадкой госпитализи-

зируют в стационары, защищенные от проникновения комаров; проводят профилактику парентерального заражения.

Этиотропная терапия желтой лихорадки отсутствует, поэтому при легкой форме назначают симптоматическое лечение, а в терапии среднетяжелых форм используют витамин С, викасол, препараты из группы витамина Р, сердечно-сосудистые средства. При тяжелом течении проводят интенсивную или даже реанимационную терапию, которая включает применение больших доз глюкокортикоидных гормонов, переливание крови и кровезамещающих жидкостей, сердечные гликозиды. Антибиотики назначают при появлении бактериальных осложнений (пневмония и др.). При развитии тромбгеморрагического синдрома назначают гепарин в дозе 20 000 – 60 000 ЕД/сут (внутривенно по 5000 – 10 000 ЕД каждые 4 ч или капельно с растворами глюкозы). Лечение антикоагулянтами проводят под контролем свертывающей системы крови.

В случаях прогрессирования печеночно-почечной недостаточности с выраженной азотемией проводят гемодиализ или перитонеальный диализ.

*Профилактика* желтой лихорадки включает эпидемиологическое наблюдение на территории, где болезнь регистрируется или регистрировалась в про-

шлом; вакцинацию населения; внедрение среди местных жителей индивидуальных и коллективных мер защиты от нападения комаров и борьбу с ними. Мероприятия по истреблению комаров оказались весьма эффективны при эпидемической желтой лихорадке. При эндемической желтой лихорадке лесные комары практически почти недоступны, поэтому в этих регионах ведущая роль принадлежит массовой иммунизации населения, в первую очередь лиц, работа которых связана с пребыванием в лесах.

Согласно международным правилам подлежат вакцинации люди, выезжающие в эндемичные районы. Вакцина содержит ослабленный (аттенуированный) вирус штамма. Желтолихорадочная вакцина считается одной из самых безопасных и высокоэффективных вакцин в истории вакцинологии. Надежный иммунитет развивается в течение одной недели у 95 % привитых и сохраняется в течение 30 – 35 лет (возможно, пожизненно). Вакцинация противопоказана детям до 9 – 12 мес., беременным, ВИЧ-инфицированным пациентам, а также людям, имеющим аллергию на яичный белок или страдающим заболеваниями вилочковой железы. Неиммунизированные против желтой лихорадки лица, прибывающие из мест, где регистрируются случаи заболевания, подвергаются карантину в течение 9 дней. Международные мероприятия про-

тив завоза желтой лихорадки предусматривают телеграфное извещение ВОЗ страной, куда впервые занесена болезнь, а также страной, через которую завезен больной.

В табл. 39 представлен список стран, где требуется международное свидетельство о вакцинации против желтой лихорадки.

*Таблица 39*

**Страны, где требуется международное свидетельство о вакцинации против желтой лихорадки**

Перечень стран, требующих международное свидетельство о вакцинации против желтой лихорадки	Перечень стран, имеющих эндемичные по этой инфекции зоны, при въезде в которые рекомендуется иметь международное свидетельство о вакцинации против желтой лихорадки	
	Страны Южной Америки	Страны Африки
Бенин Буркина-Фасо Габон Гана Демократическая Республика Конго Камерун	Венесуэла Боливия Бразилия Гайана Колумбия Панама Суринам	Ангола Бурунди Гамбия Гвинея Гвинея-Бисау Замбия Кения

Перечень стран, требующих международное свидетельство о вакцинации против желтой лихорадки	Перечень стран, имеющих эндемичные по этой инфекции зоны, при въезде в которые рекомендуется иметь международное свидетельство о вакцинации против желтой лихорадки	
	Страны Южной Америки	Страны Африки
Конго Кот-д'Ивуар Либерия Мавритания Мали Нигер Перу (только при посещении районов джунглей) Руанда Сан-Томе и Принсипи Того Французская Гвиана Центральноафриканская Республика Боливия	Эквадор	Нигерия Сенегал Сомали Судан Сьерра-Леоне Танзания Уганда Чад Экваториальная Гвинея Эфиопия

### 13.1.3. Геморрагическая лихорадка Крым – Конго

Геморрагическая лихорадка Крым – Конго (син.: геморрагическая лихорадка Крым – Конго – Хазер, крымско-конголезская лихорадка, крымская геморрагическая лихорадка, среднеазиатская геморрагическая лихорадка, карахалак, капилляротоксикоз острый инфекционный) – острое арбовирусное заболевание, относящееся к зоонозам с природной очаговостью, характеризуется лихорадкой, общей интоксикацией и выраженным геморрагическим синдромом.

*Исторические сведения.* Первые больные крымской геморрагической лихорадкой обнаружены воен-

ными врачами, проводившими санитарно-эпидемиологическую разведку в июне 1944 г. в степных районах Крыма. Началом проведения научных исследований послужили два смертельных случая от неясного заболевания с клиникой острого капилляротоксикоза. Научная экспедиция под руководством М. П. Чумакова, работавшая в Крыму в 1944 г., выявила 162 случая болезни. В результате вирусологических исследований в 1945 г. из клещей удалось выделить вирус.

Позже очаги сходных заболеваний выявлены в Болгарии, Югославии, Венгрии, Восточной и Западной Африке, в Пакистане и Индии. Заболевание распространено в Крыму, Донецкой, Астраханской, Ростовской и Херсонской областях, Краснодарском и Ставропольском краях, в Казахстане, Узбекистане, Туркмени и Азербайджане.

*Этиология.* Возбудитель открыт в 1945 г. М. П. Чумаковым. В 1956 г. идентичный по антигенному составу вирус был выделен из крови больного лихорадкой мальчика и получил название вируса Конго.

Вирус лихорадки Крым – Конго относится к РНК-содержащим вирусам семейства *Bunyaviridae*, рода *Nairovirus*. Вирионы сферической формы 92 – 96 нм в диаметре. Наиболее чувствительны к вирусу клетки почек эмбриона свиней, сирийских хомячков и обезьян. В лиофилизированном состоянии сохраняется

свыше 2 лет. Локализуется преимущественно в цитоплазме.

**Эпидемиология.** Геморрагическая лихорадка Крым – Конго – природно-очаговое заболевание, передающееся иксодовыми клещами. Характерна значительная географическая зона распространения (более 40 стран в Европе, Азии и Африке). В России наблюдалась в Крыму, Астраханской, Ростовской областях, Краснодарском и Ставропольском краях. Также встречается в Средней Азии, Китае, Болгарии, Югославии, в большинстве стран Африки к югу от Сахары (Конго, Кения, Уганда, Нигерия и др.). В 80 % случаев заболевают лица в возрасте от 20 до 60 лет.

Особенностью болезни является ее приуроченность к определенным ландшафтным зонам, где обеспечиваются необходимые условия для циркуляции возбудителя в природе. Резервуар вирусов – дикие (зайцы, африканские ежи и др.) и домашние (коровы, овцы, козы) животные, клещи более 20 видов из 8 родов с трансвариальной передачей возбудителей.

Механизм заражения человека – трансмиссивный, через укус инфицированного клеща *Hyalomma plumbeum* (в Крыму), *Hyalomma anatolicum* (в Средней Азии, Африке) и мокрецов (*Culicoides*). Так происходит в 60 % случаев инфицирования людей. Кроме то-



го, возможно аэрогенное заражение (в лабораторных условиях) и при контакте с кровью больных людей – внутрибольничное заражение.

В эндемичных районах заболеваемость имеет сезонный характер и повышается в период сельскохозяйственных работ (в нашей стране в июне – августе), нередко приобретая профессиональный характер. У неиммунных лиц заболевание протекает тяжело с высокой летальностью. После болезни сохраняется стойкий иммунитет.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* Вирус проникает в организм человека через кожу в месте присасывания клеща или мелкие травмы при контакте с кровью больных людей при внутрибольничном заражении. С кровью он достигает ретикулоэндотелиальной системы (макрофаги), где идет репликация и накопление вируса. После этого вирус поступает в кровь, развивается фаза вирусемии, определяющая развитие клинической картины. Последующая фаза гематогенной диссеминации приводит к развитию универсального капилляротоксикоза, ДВС-синдрома и поражений внутренних органов (мостовидные некрозы в печени, дистрофические изменения в миокарде, почках и надпочечниках). Клинически это проявляется массивными геморрагиями и признаками органной патологии.

Для патологоанатомической картины характерны множественные геморрагии в слизистые оболочки желудка и кишечника, наличие крови в просвете при отсутствии воспалительных изменений. Также обнаруживаются крупные, диаметром 1 – 1,5 см, и мелкие кровоизлияния в головном мозге, гиперемия мозговых оболочек. Кровоизлияния выявляются в легких, почках и других органах.

*Клиническая картина.* Инкубационный период продолжается 2 – 14 дней, чаще 3 – 5 дней. Заболевание протекает циклически, в клинике выделяют 3 периода болезни: начальный, разгара, или геморрагическую фазу, и исходов.

Начальный период длится чаще 3 – 4 дня, начало заболевания острое, без продромальных явлений. Температура тела быстро достигает высоких цифр, иногда сопровождается потрясающим ознобом. Лихорадка длится в среднем 7 – 8 дней.

Одновременно с лихорадкой появляются распространенные миалгии и артралгии, сильная головная боль, нередко боли в животе и поясничной области. Может быть положительным симптом Пастернацкого. При тяжелом течении болезни уже в начальный период появляются головокружение, нарушение сознания, сильные боли в икроножных мышцах. А иногда еще до развития геморрагического периода появля-

ются повторная рвота, не связанная с приемом пищи, боли в пояснице, боли в животе, преимущественно в эпигастральной области.

Характерна артериальная гипотензия, пульс часто соответствует температуре тела или несколько замедлен. Гематологические изменения в этот период проявляются лейкопенией с нейтрофильным сдвигом влево, тромбоцитопенией, повышением СОЭ.

Период разгара болезни соответствует геморрагическому периоду заболевания, продолжается 2 – 6 дней, часто развивается после кратковременного снижения температуры тела, что обуславливает характерную для этой болезни «двугорбую» температурную кривую. Через 1 – 2 дня температура тела вновь повышается, развивается тромбогеморрагический синдром, выраженность которого определяет тяжесть и исход болезни.

У большинства больных появляется геморрагическая сыпь на коже и слизистых оболочках, гематомы в местах инъекций, могут быть желудочные, кишечные, маточные, легочные кровотечения. Прогностически неблагоприятно появление массивных желудочных и кишечных кровотечений.

С появлением геморрагического синдрома состояние больного резко ухудшается. В этот период ярко выражена интоксикация, в результате которой боль-

ные находятся в подавленном состоянии, бледны, у них выявляются акроцианоз, брадикардия сменяется тахикардией, выражена артериальная гипотензия. Возможен бред. В 10 – 25 % случаев отмечаются менингеальные симптомы, возбуждение, судороги с последующим развитием комы. Печень обычно увеличена, у некоторых больных выявляются признаки гепатаргии. У некоторых больных отмечается олигурия, также выявляется микрогематурия, гипоизостенурия, азотемия. У ряда больных могут быть осложнения в виде пневмоний, отека легких, тромбофлебита, острой почечной недостаточности, шока.

Изменения периферической крови проявляются лейкопенией, гипохромной анемией, тромбоцитопенией.

Нормализация температуры тела и прекращение кровотечений характеризует переход к периоду выздоровления.

Период реконвалесценции длительный, до 1 – 2 мес., характеризуется астеническим симптомокомплексом. У некоторых больных работоспособность восстанавливается в течение последующих 1 – 2 лет.

В эндемичных районах нередко наблюдаются abortивные формы болезни без выраженного геморрагического синдрома.

Результаты лабораторных исследований, помимо

характерных гематологических сдвигов, выявляют повышение показателей гематокрита, остаточного азота, активности аминотрансфераз, признаки метаболического ацидоза. Значительная тромбоцитопения и высокие показатели гематокрита могут свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе.

*Осложнения* – отек легкого, пневмония, острая почечная недостаточность, отит, сепсис, тромбозы.

*Прогноз.* Серьезный, летальность может достигать 40 %. В настоящее время при правильно организованной интенсивной терапии летальность удалось снизить до 4 – 5 %, о чем наглядно свидетельствуют данные по Ставропольскому краю.

*Диагностика.* Клиническая диагностика болезни основывается на выявлении типичных признаков болезни: острое начало с высокой лихорадкой, рано появляющийся и резко выраженный геморрагический синдром, двухволновая температурная кривая, нефропатия и гепатопатия у больных, относящихся к категории высокого риска (животноводы, охотники, геологи).

Дифференциальный диагноз проводится с менингококцемией, гриппом, лептоспирозом, сыпным тифом, тромбоцитопенической пурпурой и болезнью Шенлейна – Геноха, другими геморрагическими лихо-

радками.

В первую неделю болезни весьма эффективна ПЦР-диагностика, со 2-й недели болезни нарастает титр IgM-антител, с 3-й недели – титр IgG-антител.

**Лечение.** В настоящее время за основу этиотропной терапии взяты рекомендации CDC по терапии рибавирином больных вирусными геморрагическими лихорадками неизвестной этиологии или лихорадками, вызванными *Arenaviridae* и *Bunyaviridae*. Предпочтительно начинать лечение рибавирином в первые 5 дней болезни, продолжительность лечения до 10 дней, т. е. весь период виремии. Ударная доза составляет 2000 мг однократно при среднем весе больного 70 кг или 30 мг/кг с последующим переходом на дозу 1200 мг при весе свыше 75 кг или 1000 мг при весе менее 75 кг в 2 приема.

CDC рекомендует лечение рибавирином детей и беременных, хотя некоторые отечественные клиницисты не рекомендуют использовать рибавирин в терапии детей и подростков, как и беременных.

Одновременно с этиотропной терапией проводится патогенетическая терапия, как и при других нозологических формах геморрагических лихорадок.

**Профилактика.** В очагах болезни проводят комплекс дератизационных и дезинфекционных мероприятий. По показаниям проводят вакцинацию, вво-

дят иммуноглобулин.

### 13.1.4. Омская геморрагическая лихорадка

Омская геморрагическая лихорадка – острое вирусное зоонозное природно-очаговое заболевание с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя. Характеризуется выраженной интоксикацией, геморрагическим диатезом, волнообразной лихорадкой. Основные клинические признаки напоминают геморрагическую лихорадку Крым – Конго, но отличаются частым поражением органов дыхания и большей доброкачественностью.

*Исторические сведения.* Заболевание впервые описано в 1940 – 1945 гг. врачами Омской области (Первушин Б. П. и др.) в ходе эпидемической вспышки в Омской и Новосибирской областях. С 1946 г. омская геморрагическая лихорадка выделена в самостоятельную нозологическую форму. С 1958 г. благодаря борьбе с переносчиком регистрация заболеваемости людей наблюдается редко.

*Этиология.* Возбудитель – вирус омской лихорадки, арбовирус рода *Flavivirus*, семейства *Togaviridae*, в антигенном отношении близкий вирусам геморрагической лихорадки Крым – Конго и клещевого энцефалита. Вирус относится к мелким вирусам, диаметр частиц 35 – 40 нм, содержит РНК, при температуре 4 °С

инактивируется через 29 дней, в 50 % глицерине сохраняется до 7 мес., в высушенном состоянии – до 4 лет. При пассаже на ондатрах и белых мышах вирус становится высоковирулентным.

*Эпидемиология.* Омская геморрагическая лихорадка – природно-очаговый зооноз, хозяевами возбудителя являются ондатры, в поддержании популяции вируса принимают участие полевки, бурундуки и другие грызуны. Но основной резервуар и источник возбудителя – клещи *Dermacentor pictus*, *D. marginatus*, способные передавать его трансвариально и по ходу метаморфоза.

Заболевания людей встречаются в природных очагах Западной Сибири (Омская, Новосибирская, Курганская, Тюменская, Оренбургская области) и на севере Казахстана.

Человек заражается при контакте с инфицированными ондатрами, при нападении клещей, воздушно-пылевым путем в лабораторных условиях. Подъем заболеваемости наблюдается в летние месяцы в период активности клещей, и в связи с этим наблюдаются два пика заболеваемости: в мае и августе – сентябре. Естественная восприимчивость людей высокая. Перенесенное заболевание оставляет прочный иммунитет.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.*



Входные ворота вируса – кожа в месте присасывания клеща или мелкие повреждения кожи, инфицированные при контакте с ондатрой или водяной крысой. Не оставляя первичного эффекта, проникает в кровь, гематогенно разносится по всему организму и поражает преимущественно сосуды, нервную систему и надпочечники.

Патоморфологически у погибших выявляются резкое полнокровие и отек головного и спинного мозга, серозно-геморрагический лептоменингит, мелкие кровоизлияния, очаговый энцефалит с участками некроза, морфологически выявляются также изменения симпатических ганглиев шеи, солнечного сплетения, межпозвоночных узлов периферических нервов. Патоморфологические изменения во многом сходны с изменениями, характерными для других геморрагических лихорадок.

*Клиническая картина.* Инкубационный период составляет 3 – 10 дней. Начальный период болезни протекает остро, в основном без продромальных явлений, с высокой лихорадкой, потрясающими ознобами, головной болью и миалгиями. Уже в первые сутки температура тела достигает 39 – 40 °С, держится на высоком уровне 3 – 4 дня, после чего литически снижается к 7 – 10-му дню болезни. Лихорадка редко длится менее 7 и более 10 дней. Почти у половины больных

наблюдаются повторные волны лихорадки, чаще на 2 – 3-й неделе от начала болезни и продолжаются от 4 до 14 дней.

На фоне лихорадки появляются общая разбитость, интенсивная головная боль, боли в мышцах всего тела. Больные заторможены, неохотно отвечают на вопросы, лежат на боку с откинутой назад головой. Как и при других геморрагических лихорадках, характерен внешний вид: разлитая гиперемия лица и шеи, яркая инъекция сосудов склер и конъюнктивы. С первых дней болезни можно выявить петехиальные элементы на слизистой оболочке полости рта, в зеве и на конъюнктивах.

Сыпь наблюдается у 20 – 25 % больных, реже, чем при крымской геморрагической лихорадке, наблюдаются массивные кровотечения из желудочно-кишечного тракта и других органов.

На высоте клинических проявлений болезни возможно развитие менингоэнцефалита.

Отличительная особенность клиники омской геморрагической лихорадки – у 30 % больных развивается мелкоочаговая пневмония или бронхит. Часто обнаруживается гепатомегалия. У некоторых больных можно отметить преходящую протеинурию.

В гемограмме обнаруживают лейкопению с нейтрофильным сдвигом влево, тромбоцитопению, отсут-

ствии эозинофилов. В период второй температурной волны возможен нейтрофильный лейкоцитоз.

*Прогноз.* Заболевание характеризуется благоприятным течением и относительно невысокой летальностью (0,5 – 3 %, в среднем – 1 %).

*Диагностика и лечение* аналогичны таковым при крымской геморрагической лихорадке. Для подтверждения диагноза используют РСК, реакцию нейтрализации и пассивной гемагглютинации. Вирус может быть выделен из крови в первые дни болезни. Дифференцируют от других геморрагических лихорадок, клещевого энцефалита.

*Профилактика.* Борьба с клещами, соблюдение мер личной защиты от нападения клещей. В профилактических целях в очагах используют вакцину против клещевого энцефалита, так как в силу антигенной близости возбудителей развивается стойкий иммунитет против обеих болезней.

### **13.1.5. Лихорадка Западного Нила**

*Лихорадка Западного Нила* (син.: западнонильский энцефалит, энцефалит Западного Нила, «утиная лихорадка») – острое трансмиссивное инфекционное заболевание, передающееся комарами и протекающее с полиаденитом, высыпаниями на коже и серозным воспалением мозговых оболочек, иногда – ме-

нингоэнцефалитом. Лихорадка Западного Нила эндемична во многих странах Азии, Европы (Средиземноморье, острова Бакинского архипелага в Каспийском море) и Африке.

Лихорадка Западного Нила известна с 1937 г., когда в Уганде был впервые выделен вирус, относящийся к антигенному комплексу вируса японского энцефалита. С середины XX в. заболевание получило широкое распространение в Африке и Азии. Наиболее часто эта инфекция встречается в странах Средиземноморья, особенно в Израиле и Египте. Спорадические случаи и вспышки лихорадки Западного Нила в 70-х гг. XX в. отмечались в Западном Средиземноморье и южной части России, в Белоруссии, на Украине, в 90-х гг. прошлого века – в Румынии, Чехии и Италии.

В России первые случаи болезни были описаны в Астрахани. В дальнейшем при серологических исследованиях было выявлено наличие антител к вирусу у населения в Краснодарском крае, Омской и Волгоградской областях, Белоруссии, Азербайджане, Таджикистане, на Украине.

Актуальность лихорадки Западного Нила в России возросла в 1999 г., когда около 600 человек заболели в Волгоградской области во время вспышки инфекции; были зарегистрированы случаи также в Астраханской области и Краснодарском крае.

**Этиология.** Вирус относится к роду *Flavivirus*, семейства тогавирусов, имеет сферическую форму, размеры – 20 – 30 нм, содержит РНК. Он хорошо сохраняется в замороженном и высушенном состоянии, погибает при температуре выше 56 °С в течение 30 мин, инактивируется эфиром и дезоксихолатом. Вирус лихорадки Западного Нила – самый распространенный из флавивирусов.

**Эпидемиология.** Резервуаром и источником вируса в природе являются дикие и домашние птицы, главным образом, водного и околоводного экологического комплекса, у них наблюдается интенсивная вирусемия и длительная персистенция вируса. Основные переносчики вируса – комары, преимущественно кровососущие виды. Вирус выделен от 43 видов комаров, чаще рода *Culex*, но также *Aedes*, *Anopheles*, *Mansonia* и др.

Заболевание имеет отчетливую сезонность – позднее лето и осень. Чаще болеют люди молодого возраста.

Спорадические случаи и крупные эпидемические вспышки лихорадки Западного Нила регистрируются на всех континентах. На Европейском континенте циркуляция вируса связана с двумя основными типами циклов: 1) сельский цикл, в котором участвуют дикие, обычно водоплавающие птицы и орнитофильные

комары, и 2) городской цикл с участием синантропных или домашних птиц и комаров, питающихся как на птицах, так и на людях. Так, во время вспышки летом 1999 г. в Волгоградской области наблюдался преимущественно городской тип эпидемического процесса.

На территории южных регионов СНГ очаги инфекции установлены в Армении, Туркмении, Таджикистане, Азербайджане, Казахстане, Молдавии, а также в Астраханской, Одесской, Омской областях.

Возрастной состав заболевших зависит от распространенности болезни. Так, в гиперэндемичных районах (например, в Египте) болеют преимущественно дети младшего возраста, а антитела к вирусу имеют 90 % жителей региона. В очагах с низкой распространенностью болезни (например, в Уганде) болеют преимущественно взрослые.

Заболевание имеет выраженную сезонность, в зависимости от климатических условий подъем заболеваемости отмечается с мая – июня по август – сентябрь. Естественная восприимчивость людей высокая.

*Клиническая картина.* Инкубационный период составляет обычно 3 – 6 дней с колебаниями от 2 до 14 дней. Начинается заболевание обычно остро с повышения температуры тела до 38 – 40 °С, подъем температуры сопровождается ознобом. Лихорадочный пе-

риод длится в среднем 5 – 7 дней, иногда до 2 нед. Температурная кривая чаще носит ремиттирующий характер с ознобами, поэтому больные отмечают повышенную потливость.

В клинической картине ведущими симптомами являются лихорадка, интоксикация, лимфаденопатия, пятнисто-папулезная сыпь, исчезающая без пигментации, и серозный менингит, сходный с серозным менингитом другой этиологии. Интоксикация проявляется мучительной головной болью с преимущественной локализацией в области лба и глазниц, генерализованными мышечными болями, особенно выраженными в мышцах шеи и поясницы. В связи с интоксикацией появляется сонливость, анорексия, могут быть многократная рвота, боли в области сердца.

Характерен внешний вид больного: лицо гиперемировано, видны инъекция сосудов склер и конъюнктив, гиперемия и зернистость слизистых оболочек мягкого и твердого неба.

Лимфаденит (увеличение подчелюстных, в области угла нижней челюсти, боковых шейных, подмышечных лимфатических узлов), по описаниям зарубежных авторов, считается одним из характерных симптомов лихорадки Западного Нила, но во время вспышки в Волгоградской области она была выявлена лишь у 3 – 5 % больных.

У половины больных выявляется серозный менингит, который клинически проявляется головными и орбитальными болями, повторной рвотой и другими симптомами менингеального синдрома. При лабораторном исследовании в спинномозговой жидкости выявляется лимфоцитарный плеоцитоз (до 100 – 2000 клеток в 1 мкл), иногда незначительно увеличено содержание белка. Для менингита при лихорадке Западного Нила характерна диссоциация между слабовыраженными оболочечными симптомами и отчетливыми воспалительными изменениями в спинномозговой жидкости.

В случае развития менингоэнцефалита выявляются симптомы отека мозга. Заболевание сопровождается нарушением сознания, судорогами, очаговой симптоматикой обычно за счет повреждения пирамидной и экстрапирамидной систем. Больные могут погибнуть при явлениях вклинения ствола мозга. При тяжелом течении болезни могут наблюдаться желудочно-кишечные расстройства в виде поноса по типу энтерита. Возможно развитие панкреатита, миокардита. *Прогноз.* Летальность достигает 5 – 16 %.

*Диагностика.* Диагноз во время эпидемических вспышек устанавливается на основании характерной клинической картины с учетом эпидемиологического анамнеза. Более сложна диагностика при спорадиче-



ском распространении болезни.

Клинический диагноз должен быть подтвержден лабораторными исследованиями, для чего применяют серологические методы диагностики: РТГА, РСК, РН, ИФА. С помощью РН и РНГА смотрят на нарастание титра антител в парных сыворотках с интервалом во времени в 10 дней. РСК позволяет обнаружить антигеннейтрализующие антитела, ИФА – специфические антитела, при этом IgG указывают на уже перенесенное заболевание или же на завершение инфекционного процесса, а IgM свидетельствует о разгаре заболевания. Серологические методы целесообразно проводить до 7 дня от начала заболевания, т. е. с момента клинических проявлений и спустя 2 – 3 нед. с момента взятия первой пробы. ПЦР позволяет обнаружить возбудителя в плазме, сыворотке крови и спинномозговой жидкости.

*Лечение.* Всех больных с подозрением на лихорадку Западного Нила госпитализируют в инфекционные стационары, имеющие отделения или палаты интенсивной терапии. При высоком внутричерепном давлении показан фуросимид с препаратами калия или верошпирон, при отеке головного мозга – маннитол с последующим введением фуросимида, а если отек головного мозга прогрессирует, дополнительно назначают дексаметазон. Показаны внутривенные введе-

ния полиионных и коллоидных растворов, для борьбы с гипоксией назначают кислородные ингаляции, при наличии одышки, гипоксии, гипокапнии переводят на ИВЛ. При судорогах назначают седуксен. Также назначают средства, улучшающие мозговой кровоток. Антибиотикотерапия показана при вторичных бактериальных инфекциях.

Длительность лечения в среднем составляет 10 сут, при осложнении со стороны ЦНС – до 30 дней. После выписки из стационара назначают диспансерное наблюдение неврологом до полного восстановления трудоспособности и регресса неврологических симптомов.

*Осложнения* наблюдаются в основном со стороны центральной и периферической нервной системы в виде очаговых и общеневрологических проявлений.

*Профилактика.* Профилактические мероприятия направлены на уничтожение комаров, обезвреживание мест их выплода, использование индивидуальных средств защиты от комаров. Меры иммунопрофилактики не разработаны.

### **13.1.6. Лихорадка денге**

*Лихорадка денге* (син.: костоломная лихорадка, суставная лихорадка, лихорадка жирафов, пятидневная лихорадка, семидневная лихорадка, финиковая

болезнь) – острое вирусное трансмиссивное заболевание, протекающее с лихорадкой, интоксикацией, миалгией и артралгией, экзантемой, лимфаденопатией, лейкопенией, а некоторые варианты болезни – с геморрагическим синдромом.

*Исторические сведения.* Заболевание описано во время эпидемической вспышки в 1954 г. в Маниле, а в последующие годы регистрировалось в различных странах Южной и Юго-Восточной Азии (Филиппины, Вьетнам, Камбоджа, Лаос, Таиланд, Малайзия, Бирма, Индия, острова Тихого океана).

*Этиология.* Вирус денге относится к семейству *Togaviridae*, роду *Flavivirus*, это арбовирус антигенной группы В, РНК-содержащий вирус, диаметр вириона – 40 – 45 нм. Выделены 4 серотипа вируса денге, различных в антигенном отношении. Вирус денге имеет антигенное родство с вирусами желтой лихорадки, японского и западнонильского энцефалитов. Вирус размножается на культурах тканей и клетках почек обезьян, хомяков. В сыворотке крови больных вирус сохраняется при комнатной температуре до 2 мес., а высушенный – до 5 лет.

*Эпидемиология.* В мире ежегодно регистрируется около 100 млн случаев лихорадки денге, наиболее часто она встречается в странах тропических районов: на полуостровах Индостана, в Юго-Восточной Азии,

Южном Китае, Тайване, на островах Тихого океана, Карибах (исключая Каймановы острова), в Мексике, странах Африки, Центральной и Южной Америки. За последние два десятилетия наблюдается повышение заболеваемости лихорадкой денге в различных регионах: КНР, Вьетнам, Индонезия, Таиланд, Куба. На Кубе во время вспышки 1981 г. лихорадкой денге переболели почти 350 тыс. человек (при летальности 1,6 %). Причины подъема заболеваемости остаются невыясненными.

Геморрагическая форма лихорадки денге регистрируется преимущественно среди местных жителей эндемичных районов Юго-Восточной Азии, как правило, у детей в возрасте от 2 до 13 лет. Классическая форма распространена в Африке, Америке, Азии.

Источником вируса денге являются больной человек, обезьяны и, возможно, летучие мыши. Человеку передают инфекцию комары *Aedes aegypti*, обезьянам – *A. albopictus*. Комар *A. aegypti* через 8 – 12 дней после питания кровью больного человека становится заразным, сохраняя вирус до 3 мес. и более. Так как вирус способен развиваться в теле комара при температуре воздуха не ниже 22 °С, лихорадка денге распространена в тропических и субтропических районах от 42° с. ш. до 40° ю. ш.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.*

Вирус проникает в организм человека через кожу при укусе зараженного комара. На месте ворот инфекции через 3 – 5 дней формируется первичный аффект – ограниченное воспаление, где и происходит репликация и накопление вируса. После этого вирус поступает в кровь, вирусемия продолжается до 3 – 5-го дня лихорадочного периода.

Лихорадка денге протекает в классической и геморрагической формах. Строгой зависимости между типом вируса и клинической картиной нет. Геморрагическая лихорадка денге и шоковый синдром денге могут вызывать все четыре серотипа вируса.

При первичной инфекции любым типом вируса возникает классическая форма денге. Благодаря отсутствию сенсibilизации вновь прибывающие в эндемический очаг заболевают только классической формой денге. Геморрагическая форма развивается лишь у местных жителей (Казанцев А. П., 2000).

При геморрагической форме поражаются преимущественно мелкие сосуды, развивается набухание эндотелия, периваскулярный отек и инфильтрация мононуклеарами. Именно поражение сосудов и нарушение агрегатного состояния крови приводят к развитию распространенных геморрагических явлений, вплоть до множественных кровоизлияний в эндо- и перикард, плевру, брюшину, слизистые оболочки же-

лудка и кишечника, в головной мозг при тяжелом течении болезни.

Токсическое действие, развивающееся в результате инфекционного процесса, обуславливает дегенеративные изменения в печени, почках, миокарде.

После перенесенного заболевания формируется иммунитет, предохраняющий от повторного заболевания до 2 лет, но он типоспецифичен, поэтому возможны повторные заболевания, вызванные другим серотипом, через 2 – 3 мес.

*Клиническая картина.* Инкубационный период длится 3 – 15 дней, чаще 5 – 7 дней.

Начало заболевания обычно острое, чаще среди полного здоровья появляются озноб, боли в спине, крестце, позвоночнике, суставах, повышается температура тела. Лихорадка быстро достигает 39 – 40 °С, на ее фоне отмечаются резкая адинамия, анорексия, тошнота, головокружение, бессонница. Лицо больных гиперемировано, пастозно, склеры инъецированы. Клиническая картина зависит от варианта болезни.

*Классическая лихорадка денге* протекает обычно благоприятно, хотя примерно в 1 % случаев может развиваться коматозное состояние с остановкой дыхания. В клинической картине ведущими симптомами являются лихорадка, интоксикация, за счет которой

со 2 – 3-го дня развивается брадикардия до 40 уд./мин, значительная лейкопения с относительным лимфо- и моноцитозом, тромбоцитопения.

Характерные проявления болезни – выраженные артралгия, миалгия и мышечная ригидность затрудняют передвижение больных. В большинстве случаев у больных увеличиваются периферические лимфатические узлы.

Обычно к концу 3-х суток температура тела критически падает, держится на нормальных или субфебрильных величинах 1 – 3 дня, затем снова повышается на 2 – 3 дня, и появляются основные симптомы болезни. Затем температура тела нормализуется, общая продолжительность лихорадки – 2 – 9 дней.

Характерный симптом лихорадки денге – сыпь, которая может появиться иногда во время первой лихорадочной волны, но чаще при втором повышении температуры тела, а иногда и позже, уже в период апиреksии после второй волны. Сыпь полиморфна, чаще папулезная (кореподобная), но может быть петехиальной, скарлатиноподобной, уртикарной. Как правило, сыпь обильная, зудящая, сначала появляется на туловище, затем распространяется на конечности, оставляет после себя шелушение. Сыпь сохраняется в течение 3 – 7 дней. Нередко заболевание протекает без сыпи. Геморрагический синдром наблюдается у 1

– 2 % больных.

*Геморрагическая лихорадка денге* (филиппинская геморрагическая лихорадка, тайландская геморрагическая лихорадка, сингапурская геморрагическая лихорадка) имеет более тяжелое течение. Начальный период в общем сохраняет черты классического варианта болезни, но в отличие от последнего миалгия, артралгия и боли в костях возникают редко. Длится начальный период 2 – 4 дня.

В период разгара состояние больного быстро ухудшается, нарастает слабость. Согласно рекомендациям ВОЗ клинически геморрагическую форму лихорадки денге классифицируют на 4 степени тяжести.

Степень I. Лихорадка, симптомы общей интоксикации, появление кровоизлияний в локтевом сгибе при наложении манжетки или жгута («проба жгута»), в крови – тромбоцитопения и сгущение крови.

Степень II. Имеются все проявления, характерные для степени I, кроме того, спонтанные кровотечения (внутрикожные, из десен, желудочно-кишечные), при исследовании крови – более выраженные гемоконцентрация и тромбоцитопения.

Степень III. Клинические проявления степени II в сочетании с циркуляторной недостаточностью, возбуждением. Лабораторно выявляется гемоконцентрация и тромбоцитопения.



Степень IV включает картину степени III, на фоне которой развивается глубокий шок, артериальное давление падает до 0. Лабораторно выявляется гемоконцентрация и тромбоцитопения.

Степени III и IV расцениваются как шоковый синдром лихорадки денге.

При неблагоприятном исходе смерть наступает обычно на 4 – 5-й день болезни. Прогностически неблагоприятны кровавая рвота, кома или шок, а развитие распространенного цианоза и судорог свидетельствует о терминальной стадии болезни. Если больной пережил период разгара как критический период болезни, он быстро начинает поправляться.

Геморрагическая лихорадка денге чаще наблюдается у детей. Летальность при этой форме – около 5 %.

*Диагностика.* Клинический диагноз классической формы базируется на характерных симптомах (двухволновая лихорадка, сыпь, миалгия, артралгия, лимфаденит) с учетом эпидемиологического анамнеза. Для диагностики геморрагической формы болезни ВОЗ разработала следующие критерии: а) лихорадка – острое начало, высокая, стойкая, продолжительностью от 2 до 7 дней; б) геморрагические проявления, включая, по меньшей мере, положительную «пробу жгута» и любой из следующих критериев – петехии,

пурпура, экхимозы, носовые кровотечения, кровотечения из десен, кровавая рвота или мелена; в) увеличение печени; тромбоцитопения, гемоконцентрация, повышение гематокритного числа не менее чем на 20 %.

Лабораторная верификация диагноза: в парных сыворотках выявление антител методом РТГА или РСК; при первичной инфекции обнаруживаются антитела класса IgM.

*Лечение.* Специфической терапии нет, проводится патогенетическое лечение. В тяжелых случаях проводят инфузионную терапию, назначают кортикостероиды. Показаны болеутоляющие, антигистаминные, седативные средства, витаминотерапия, обильное питье, диета, богатая белком.

Своевременное проведение противошоковых мероприятий в большинстве случаев обеспечивает благоприятный исход. Применение гепарина при синдроме ДВС противопоказано.

*Прогноз.* Летальность составляет 3 – 5 %. Лица из эндемичных зон в ходе эпидемической вспышки геморрагической формы денге переносят обычно доброкачественный, классический вариант болезни, без геморрагического синдрома и шока.

*Профилактика* сводится к уничтожению комаров – переносчиков вируса, применению индивидуальных

средств защиты от укусов комаров, изоляции больных в помещениях, недоступных для комаров, обработке помещений инсектицидами.

### **13.1.7. Лихорадка Ласса**

Лихорадка Ласса – острое вирусное заболевание, зооноз с природной очаговостью, высококонтагиозная инфекция, характеризующаяся тяжелым течением, геморрагическим синдромом, язвенным фарингитом, поражением органов дыхания, почек, ЦНС, миокардитом и высокой летальностью.

*Исторические сведения.* В 1969 г. в г. Ласса (Нигерия) тяжело заболела медицинская сестра американской миссии, которая затем самолетом была доставлена в более крупный город, где умерла. Вскоре также заболела и умерла одна из медицинских сестер, ухаживавших за ней. Спустя некоторое время с той же симптоматикой заболела еще одна медицинская сестра. Последняя больная была доставлена в Нью-Йорк, где ее удалось спасти. Из крови всех трех заболевших был выделен вирус.

В 1970 г. возникла более интенсивная вспышка лихорадки Ласса на Нигерийском плато, после этого заболевание широко распространилось в Западной Африке.

Лихорадка Ласса никогда не отмечалась вне Африки.

канского континента, но имело место лабораторное заражение в США.

**Этиология.** Возбудитель – РНК-содержащий вирус рода *Arenavirus*, семейства *Arenaviridae*, имеющий общую антигенную структуру с возбудителями лимфоцитарного хориоменингита, аргентинской и боливийской лихорадок. Вирион сферической формы, диаметр – 70 – 150 нм, имеет липидную оболочку. Выделено 4 субтипа вируса Ласса, циркулирующих в разных регионах. Вирус устойчив к воздействию факторов окружающей среды.

Возбудитель лихорадки Ласса входит в группу наиболее опасных для человека вирусов, поэтому работа с ним требует строжайших мер предосторожности. Имеются случаи лабораторного заражения.

**Эпидемиология.** Лихорадка Ласса – зоонозное природно-антропургическое вирусное заболевание. Резервуаром и источником вируса являются многососковые крысы *Mattomys natalensis*, широко распространенные в Западной Африке и часто обитающие вблизи поселений человека. В эпидемических очагах инфицированность крыс может достигать 15 – 17 %. У грызунов инфекция может протекать пожизненно в виде бессимптомной персистенции вируса. Животные выделяют вирус со слюной и мочой до 14 нед. Источником инфекции может быть также больной человек в

течение всей болезни; заразными могут быть все выделения. В моче и мокроте больного человека вирус обнаруживали в период лихорадки и 3 – 9 нед. периода апирексии.

Заражение происходит алиментарным и воздушно-капельным путями, через микротравмы кожи, а также воздушно-пылевым путем. Загрязнение предметов обихода или инструментария выделениями (кровавая мокрота, кровавая рвота) или непосредственно кровью больных, содержащими вирус, может приводить к контактной передаче возбудителя. Попадание в пищу или воду зараженной вирусом мочи, носового и ротового отделяемого грызунов или носоглоточного отделяемого больных людей ведет к заражению здорового человека. Хотя больной человек служит источником заражения, однако при повторных передачах от человека к человеку инфекция угасает и в человеческой популяции длительной циркуляции вируса не происходит.

Лихорадка Ласса встречается в Западной (Нигерия, Сьерра-Леоне, Сенегал, Мали, Гвинея) и Центральной (Заир, Центрально-Африканская Республика, Буркина-Фасо) Африке, где регистрируется в виде спорадических случаев и небольших вспышек на территории природных очагов.

Естественная восприимчивость людей к вирусу

Ласса высокая. Длительность иммунитета после перенесенного заболевания не установлена.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* Из места входных ворот вирус, не оставляя изменений, гематогенно диссеминирует, поражая многие органы и системы. Под его влиянием повышается ломкость сосудов, возникают глубокие расстройства гемостаза и развивается ДВС-синдром. Кровоизлияния наиболее выражены в кишечнике, печени, миокарде, легких, в головном мозге. В клинической картине наиболее характерны и преобладают лихорадка, явления лимфаденита и на высоте болезни – макулопапулезная сыпь и кровоизлияния.

*Клиническая картина.* Инкубационный период продолжается от 3 до 21 дня, чаще – 7 – 10 дней. Заболевание начинается относительно постепенно без продромальных явлений. Ежедневно нарастают лихорадка (температура тела через 3 – 5 дней достигает 39 – 40 °С) и симптомы общей интоксикации (астенизация, мышечная боль, расстройства сознания). С первого дня больные отмечают общую слабость, разбитость, общее недомогание, умеренную мышечную и головную боли. Выявляется генерализованная лимфаденопатия, в конце 1-й недели появляется сыпь розеолезного, папулезного или макулезного характера.

Длится лихорадка 2 – 3 нед. Характерен общий вид:

лицо и шея гиперемированы, иногда пастозны, сосуды склер инъецированы, в 80 % случаев выявляется характерное поражение зева – на дужках миндалин и мягком небе отмечаются очаги некротически-язвенных изменений желтовато-серооливчатой окраски, окруженные зоной яркой гиперемии, которые могут сливаться.

На 5 – 6-й день болезни нередко появляется боль в подложечной области, тошнота, рвота, обильный жидкий, водянистый стул, иногда развивается обезвоживание. В тяжелых случаях развиваются отеки, инфекционно-токсический шок, острая сердечная недостаточность.

На 2-й неделе заболевания резко усиливаются симптомы интоксикации, присоединяются пневмония, отек легкого, миокардит, отек лица и шеи, геморрагический синдром, которые могут обусловить летальный исход. При обследовании в этот период клинически и рентгенологически выявляется пневмония, нередко плевральный выпот. Пальпируется увеличенная печень, возможен асцит. Повышается активность АЛТ и АСТ.

В первые 10 дней болезни отмечается умеренная лейкопения (2500 – 4000). СОЭ ускорена до 40 – 80 мм/ч. Позднее может быть лейкоцитоз. У части больных выявляют тромбопению, снижение показателей

протромбинового времени и времени свертывания. Повышение креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы свидетельствует о тяжелом повреждении миокарда и почек.

*Диагностика* базируется на данных клинической картины с учетом эпидемиологического анамнеза (пребывание в эндемичной местности не более чем за 17 дней до развития болезни) и лабораторных исследований.

Методы лабораторной диагностики включают выделение вируса из глоточных смывов, крови и мочи и его идентификацию. В качестве метода экспресс-диагностики применяют ПЦР, ИФА и РНИФ, выявляющие антигены вируса. Для определения противовирусных антител используют РНГА, РСК. По рекомендации ВОЗ при наличии IgG в титрах 1: 512 и выше с одновременным выявлением IgM у лихорадящих больных в эндемичных районах ставят предварительный диагноз «лихорадка Ласса».

При наличии биопсийного или аутопсийного материала возможна идентификация вирусного антигена методом флюоресцирующих антител с использованием моноклональных антител.

*Лечение.* Все больные подлежат строгой изоляции. Режим постельный, лечение в основном симптоматическое. У части больных применение плазмы ре-



конвалесцентов эффективно, но лишь при назначении в первую неделю заболевания. При ее введении в более поздние сроки возможно ухудшение состояния больного. При осложнениях показаны антибиотики, глюкокортикостероиды. Разрабатываются этиотропные средства и вакцинные препараты. Применение рибавирина в раннюю фазу заболевания перорально по 1000 мг/сут в течение 10 сут или внутривенно в течение 4 дней снижает тяжесть течения и летальность.

*Прогноз* серьезный, летальность достигает 20 – 75 %.

*Профилактика.* Больного изолируют на срок не менее 30 дней от начала заболевания в бокс, лучше в специальные пластиковые или стеклянно-металлические кабины с автономным жизнеобеспечением. Персонал работает в защитной одежде. Проводят тщательную текущую и заключительную дезинфекцию. Так как кровь и моча представляют опасность, поэтому не только бактериологические, но и обычные клинические и биохимические исследования проводят с соблюдением всех мер безопасности.

За лицами, контактирующими с больными лихорадкой Ласса, проводят наблюдение на период максимального срока инкубации – в течение 17 дней.

Специфическая профилактика не разработана.

В эндемичных очагах необходимы профилактические мероприятия: истребление грызунов – хозяев вируса Ласса, особенно вблизи населенных пунктов.

### **13.1.8. Лихорадка Марбург**

Лихорадка Марбург (син.: болезнь Марбурга, геморрагическая лихорадка Мариди) – острое вирусное высококонтагиозное заболевание, характеризующееся тяжелым течением, геморрагическим синдромом, поражением печени, желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы, высокой летальностью.

*Исторические сведения.* Первые заболевания зарегистрированы в 1967 г. одновременно в Марбурге, Франкфурте-на-Майне и Белграде. В 1975 и 1981 гг. наблюдались заболевания в ЮАР и Кении, Судане (район деревни Мариди, поэтому болезнь называли лихорадкой Мариди). Из 25 первично зараженных больных 7 человек умерли. Позже были зарегистрированы вторичные заболевания у медицинских работников – у двух врачей, одной медсестры, работника морга и жены ветеринарного врача.

*Этиология.* Вирус Марбург по морфологии сходен с вирусом Эбола, но отличается от него по антигенной структуре. Оба РНК-содержащих вируса, составляют семейство *Filoviridae*, род *Lyssavirus*. Вирион Марбург характеризуется полиморфизмом, он может

быть червеобразной, спиралевидной и округлой формы, имеет длину от 665 до 1200 нм, диаметр поперечного сечения – 70 – 80 нм.

Вирус пассируется на морских свинках и в культуре перевиваемых клеток почки зеленой мартышки.

*Эпидемиология.* Источником вируса Марбург и его резервуаром в природе являются африканские зеленые мартышки, у которых заболевание может протекать латентно. Участие других животных в природных очагах инфекции, а также пути передачи инфекции обезьянам пока не изучены.

Больной человек представляет опасность для окружающих, вирус выделяется с носоглоточным содержимым, мочой, заразна кровь больных.

Человек инфицируется воздушно-капельным путем, при попадании вируса на конъюнктивы, также заражение может произойти при случайных уколах иглой или при порезе во время работы с кровью больного. Не исключается половой путь передачи вируса, так как он обнаруживался в семенной жидкости.

Вирус в организме переболевшего человека может сохраняться до 3 мес.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* Воротами инфекции служат поврежденная кожа, слизистые оболочки ротовой полости, глаз. Полагают, что среди заразившихся в 90 % случаев заболева-

ние имеет манифестную форму течения. Вирус диссеминирует по организму, репликация его может происходить в печени, селезенке, легких, костном мозге, яичках и других органах. Патофизиологической основой процесса при лихорадке Марбурга является повышенная сосудистая проницаемость практически во всех органах.

Патоморфологические изменения выявляются в печени, наиболее характерный морфологический признак – гепатоклеточный некроз, очаги некроза быстро становятся сливными, захватывая обширные участки доли при минимальной воспалительной реакции. Биохимически выявляются признаки поражения печени, но желтуха как симптом встречается редко. Помимо печени очаговые некрозы обнаруживаются в лимфатических узлах, селезенке и половых железах. Морфологические изменения обнаруживаются также в почках, в которых выявляется поражение эпителия почечных канальцев, в селезенке, миокарде, легких. Характерны множественные мелкие кровоизлияния в различных органах, в том числе в головном мозге.

*Клиническая картина.* Инкубационный период продолжается 2 – 16, в среднем 6 – 7 дней. Продромальный период отсутствует. Для клинической картины характерным является острое начало с высоким подъемом температуры тела, сильными головными боля-

ми, болями в мышцах и суставах, выраженным общим недомоганием. Через несколько дней присоединяются поражения желудочно-кишечного тракта, развиваются геморрагический синдром, обезвоживание, нарушается сознание. Больные жалуются на головную боль разлитого характера, боль в груди колющего характера, усиливающуюся при дыхании, загрудинные боли.

При обследовании выявляются гиперемия слизистой оболочки глотки, кончик и края языка красные, на твердом и мягком небе, языке появляются везикулы, при вскрытии которых образуются поверхностные эрозии.

На 3 – 4-й день болезни присоединяются боли в животе схваткообразного характера, стул становится жидкий, водянистый, у половины больных отмечается примесь крови в стуле или появляются признаки желудочно-кишечного кровотечения. Может также быть рвота с примесью желчи и крови в рвотных массах. Понос длится около недели; рвота продолжается 4 – 5 дней.

В половине случаев у больных на 4 – 5-й день болезни на туловище появляется сыпь, чаще кореподобная, у некоторых больных на фоне макулопапулезной сыпи могут отмечаться везикулезные элементы. Сыпь распространяется на верхние конечности,

шею, лицо.

При развитии геморрагического синдрома появляются кровоизлияния в кожу в конъюнктиву, слизистую оболочку полости рта, часто носовые, маточные, желудочно-кишечные кровотечения. Нарастает интоксикация. На 7 – 9 день заболевания интоксикация достигает максимального развития, появляются симптомы дегидратации, при тяжелом течении развивается инфекционно-токсический шок. В это время могут появиться судороги, отмечается потеря сознания. На высоте этих проявлений больные нередко умирают.

В крови выявляется лейкопения, тромбоцитопения, анизоцитоз, пойкилоцитоз, базофильная зернистость эритроцитов.

Кризис наступает к 8 – 10 дню болезни, у переживших критический период больных постепенно клинические симптомы затухают, период выздоровления затягивается на 3 – 4 нед. В это время могут периодически беспокоить боли в животе, ухудшение аппетита, длительные психические расстройства, а также облысение.

*Диагностика.* При установлении диагноза учитываются особенности клинической картины (острое начало заболевания, тяжелое течение, наличие везикулезно-эрозивных изменений слизистой оболочки полости рта, геморрагический синдром, экзантема, по-

нос, рвота, обезвоживание, тяжелое поражение центральной нервной системы с расстройством сознания, менингеальным синдромом), данные эпидемиологического анамнеза (пребывание в местностях с природными очагами лихорадки Марбург, работа с тканями африканских марышек, контакт с больными).

Лихорадку Марбург необходимо дифференцировать от ряда инфекционных болезней с геморрагическим синдромом. В первые трое суток заболевания до развития геморрагических проявлений клиническая картина лихорадки сходна с тяжелой формой гриппа, однако при лихорадке Марбург более выражены симптомы поражения ЦНС, часто возникают диарея и рвота, редко развиваются или вообще отсутствуют катаральные явления.

Острое начало заболевания, выраженная интоксикация, геморрагический синдром характерны как для лихорадки Марбург, так и для лептоспироза, однако для него не характерны кашель, боль в грудной клетке и животе, рвота, диарея, лейкопения.

Окончательно диагноз устанавливается после лабораторных исследований. Методы лабораторных исследований позволяют выявить вирус или антитела к нему. Работа с вирусосодержащим материалом проводится с соблюдением мер профилактики только в

специально оборудованных лабораториях. Материал для лабораторных исследований забирают с соблюдением правил упаковки и пересылки, рекомендуемых для особо опасных инфекций. Лабораторные методы позволяют выявить вирус или антитела к нему и включают ПЦР, РНИФ, ИФА, РИ, РСК, что и при лихорадке Эбола.

*Лечение.* Этиотропная терапия отсутствует, нет эффективных противовирусных препаратов. Поэтому основное в лечении – патогенетическая терапия. Проводится комплекс мероприятий, направленных на борьбу с обезвоживанием, инфекционно-токсическим шоком. Так как заболевание протекает с лейкопенией и снижением иммунологической реактивности, рекомендуется через каждые 10 дней внутримышечно вводить нормальный человеческий иммуноглобулин по 10 – 15 мл в острый период и по 6 мл в период реконвалесценции.

*Прогноз* весьма серьезный, смертность составляет 25 % (при вспышках инфекции летальность может достигать 60 – 90 %).

*Профилактика.* Больные лихорадкой Марбург подлежат обязательной госпитализации и строгой изоляции в отдельном боксе. Соблюдаются все меры предосторожности, они совпадают с тактикой, рекомендованной при лихорадке Ласса. В профилактике



лихорадки Марбург важную роль играют карантинные мероприятия как в отношении людей, прибывающих из эндемичных районов, так и в отношении импортируемых обезьян.

### **13.1.9. Лихорадка Эбола**

Лихорадка Эбола – острое вирусное высококонтагиозное заболевание, которое характеризуется тяжелым течением, лихорадкой, рвотой, болью в мышцах, диареей, кровотечением изо рта, глаз и ушей и высокой летальностью.

*Исторические сведения.* В Южном Судане и Северном Заире в 1976 г. вспыхнула эпидемия геморрагической лихорадки, причем в Судане около 300 человек заболело, из них 151 умер, в Заире из 237 заболевших умерло 211 человек. Так как вирус бы выделен в местности около реки Эбола в Заире, заболевание назвали лихорадкой Эбола. В 1995 г. была крупная вспышки лихорадки Эбола в Конго, когда заболело 315 человек, из них 250 умерло. В 2014 г. была зарегистрирована вспышка лихорадки Эбола в Западной Африке, а, по данным ВОЗ, в августе 2014 г. было зарегистрировано 2615 случаев заболевания, 1427 из них с летальным исходом. По оценкам ВОЗ, заболевание может нести угрозу человечеству.

В ходе эпидемии лихорадки Эбола в Уганде в конце

XX в. было установлено, что в стране основной путь передачи вируса – во время похорон. По традиции хоронили всей деревней, перед похоронами односельчане обмывали покойника, затем опускали в эту воду руки и пожимали их друг другу в знак солидарности, заражаясь таким образом от умершего от лихорадки Эбола.

*Этиология.* Вирус Эбола по морфологическим свойствам не отличается от вируса Марбург, но имеет иное антигенное строение, что позволяет их дифференцировать серологически.

Возбудитель — *Ebolavirus* рода *Marburgvirus*, семейства *Filoviridae*, один из самых крупных вирусов. Он имеет нитевидную, ветвящуюся или паукообразную форму, длина достигает 12 000 нм. Геном вируса представлен односпиральной негативной РНК, окруженной липопротеиновой мембраной. В состав вируса входит 7 белков. Вирусы Эбола и Марбург сходны по своей морфологии, но отличаются по антигенной структуре. По антигенным свойствам гликопротеинов выделяют четыре серотипа вируса Эбола, три из них вызывают различные по тяжести заболевания у людей в Африке (*Ebola-Zaire* – EBO-Z, *Ebola-Sudan* – EBO-S и *Ebola-Ivory Coast* – EBO-CI). Вирус отличается высокой изменчивостью. Пассируют в культуре клеток морских свинок и *Vero* со слабовыраженным

цитопатическим эффектом. *Ebolavirus* характеризуется средним уровнем устойчивости к таким факторам внешней среды, как рН, влажность, инсоляция и др.

*Эпидемиология.* Эпидемиологически заболевание имеет много общих черт с лихорадкой Марбург. Резервуаром вируса в природе являются грызуны, обитающие вблизи поселений людей. Больной человек представляет опасность для окружающих, вирус выделяется от больных на протяжении 3 нед. Медицинских работников можно отнести к группе высокого риска инфицирования от больного.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* Вирус проникает в организм человека через слизистые оболочки респираторного тракта и микротравмы кожи, не оставляя следа в месте входных ворот. Репликация вируса и его накопление завершаются генерализацией инфекции с развитием вирусемии, интоксикации и тяжелого геморрагического синдрома.

У жителей эндемичных районов возможно бессимптомное течение заболевания: проведенные исследования показали, что 7 % населения, проживающего там, имеет антитела к вирусу Эбола.

*Клиническая картина.* Инкубационный период длится 4 – 6 дней. Как и при лихорадке Марбург, заболевание начинается остро, у больного появляется сильная головная боль, боли в мышцах, понос, боли в

животе. Затем присоединяется сухой кашель и колющие боли в грудной клетке, развиваются признаки дегидратации. В конце первой недели болезни на коже появляется макулопапулезная сыпь, после исчезновения, которой отмечается шелушение. В это же время развивается геморрагический синдром, проявляющийся в виде носовых кровотечений, кровавой рвоты, маточных кровотечений.

Для картины периферической крови характерны нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитопения, анемия.

Смерть больных наступает обычно на 2-й неделе болезни на фоне кровотечений и шока.

*Диагностика и лечение* те же, что и при лихорадке Марбург.

*Прогноз* серьезный, летальность в эндемичных очагах достигает 50 – 88 %.

*Профилактика.* Проводятся мероприятия в очаге, как и при других особо опасных геморрагических лихорадках (Ласса, Марбург).

## **ВОПРОСЫ К ГЛАВЕ**

1. Что объединяет группу геморрагических лихорадок и их нозологические формы?
2. Актуальность ГЛПС в России.

3. Дайте характеристику эпидемиологии ГЛПС.

4. Основные этапы патогенеза и характеристика патоморфологической картины ГЛПС.

5. Диагностика и дифференциальный диагноз ГЛПС.

6. Клинические проявления ГЛПС.

7. Возможные осложнения и исходы ГЛПС.

8. Назначьте план лечения больного с тяжелой формой ГЛПС.

9. Особенности клинической картины желтой лихорадки.

10. Отличительная характеристика лихорадок Ласса, Эбола и Марбург.

## Глава 14. ДИАРЕЯ ВИРУСНАЯ

Диарея вирусная (*Diarrhoea viralis*) (син. гастроэнтерит вирусный) – полиэтиологическая группа острых инфекций, проявляющихся симптомами интоксикации, преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта в виде гастроэнтерита и энтерита и в ряде случаев катаральным воспалением верхних дыхательных путей. У детей около  $\frac{3}{4}$  всех диарей – заболевания вирусной этиологии.

Сегодня насчитывают около 120 разновидностей вирусов, которые могут вызывать жидкий стул у де-

тей, высокую температуру, рвоту и катаральные симптомы. В своем большинстве это астровирусы, калицивирусы, энтеровирусы, аденовирусы.

## **14.1. Ротавирусная инфекция**

Ротавирусная инфекция характеризуется поражением пищеварительного тракта – многократной рвотой и обильным водянистым стулом, общей интоксикацией, обезвоживанием.

*Исторические сведения.* Первые сообщения о вирусных поражениях желудочно-кишечного тракта относятся к 20-м гг. XX в., когда стали возникать крупные вспышки кишечных инфекций, получивших название «эпидемический понос», «невибрионная холероподобная болезнь» и др.

В 50-е гг. XX в. описана большая группа энтеровирусов и доказана способность некоторых представителей этой группы вызывать диарею у взрослых и детей. Многие исследователи, однако, выражают сомнения относительно этиологической роли энтеровирусов в развитии кишечных инфекций из-за широкого распространения здорового вирусоносительства.

В 1973 г. Р. Бишоп методом электронной микроскопии обнаружил в биоптатах слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки больных диареей детей ви-

рус из семейства реовирусов, получивших название «ротавирус». Через год вирус был выделен и из фекалий больных. В настоящее время считается, что ротавирусы играют основную роль в происхождении гастроэнтеритов у детей в возрасте до двух лет жизни. Описаны крупные вспышки ротавирусной инфекции и среди взрослых.

По данным ВОЗ, 20 – 40 % тяжелых диарей в мире связаны с ротавирусной инфекцией, ежегодно от нее умирает не менее 1 – 2 млн человек.

В дальнейшем были описаны и другие вирусные агенты – возбудители острых кишечных инфекций (астро-, калици-, мини-ротавирусы).

В этиологии кишечных инфекций менее значительна роль энтеральных аденовирусов серотипов 40, 41, энтеровирусов Коксаки и ЕСНО, коронавирусов.

Ротавирусная инфекция – основная причина инфекционных диарей у детей раннего возраста, встречающаяся практически в любое время года. Для манифестных форм ротавирусной инфекции принято нозологическое название – ротавирусный гастроэнтерит.

Хотя ротавирусная инфекция – основная причина диареи у новорожденных и маленьких детей, ею могут заболеть и взрослые, правда, заражение взрослых ротавирусом менее распространено, а заболевание

протекает гораздо легче.

Число случаев ротавирусного гастроэнтерита в мире ежегодно составляет около 138 млн. В 2003 г. от ротавирусного гастроэнтерита умерло 440 тыс. человек (39 % общей смертности от острых кишечных инфекций), в основном детей первых 2 лет жизни. Каждую минуту на Земле от ротавирусного гастроэнтерита умирает один ребенок.

Болезнь распространена в основном в бедных тропических странах – в Индии, странах Африки (в районе Сахары) и в Южной Америке. Так, при анализе пропорции летальных исходов (см. цветную вклейку, рис. 25) от ротавирусного гастроэнтерита в зависимости от объема валового национального продукта на душу населения и категории дохода U. D. Parashar [et al.] (2003) выявили, что 85 % случаев этой инфекции приходится на страны с низкой категорией дохода (756 долларов США), 13 % – на группу стран со средненизкой категорией дохода, 2 % – на группу стран со средневысокой категорией дохода и менее 1 % – на группу стран с высокой категорией дохода (9265 долларов США).

*Этиология.* Возбудитель – РНК-вирус из рода *Rotavirus*, семейства *Reoviridae*, которое подразделяется на 9 серологических типов (у человека встречаются типы 1 – 4 и 8 – 9). Название вирус получил



от схожести с колесом (*Rota* – колесо) при электронно-микроскопическом исследовании.

Ротавирусы культивируются с большим трудом. Выход зрелых вирионов из клетки вызывает взрывной цитолиз.

Вирусы несколько месяцев сохраняют инфекционную активность в фекалиях при комнатной температуре и еще дольше при холоде, но мгновенно погибают при кипячении.

Ротавирусы тропны к эпителию ворсинок тонкой кишки.

*Эпидемиология.* Около  $\frac{2}{3}$  всех случаев острых кишечных инфекций регистрируется у детей, при этом особенно высока заболеваемость детей раннего возраста (до 70 %). В структуре этих болезней 9 – 73 % приходится на ротавирусную инфекцию, а из всех детей, госпитализированных по поводу кишечных расстройств, ее диагностируют в 20 – 60 % случаев. При контакте с больным инфицирование происходит в 8 – 50 % случаев.

В России, по данным В. Ф. Учайкина [и др.] (2004), в заболеваемости детей с острыми кишечными инфекциями ведущее место занимает ротавирусная инфекция:

- ротавирусная инфекция – 36 %;
- дизентерия – 19 %;

- клебсиеллез – 14 %;
- сальмонеллез – 7 %;
- кишечные инфекции неясной этиологии – 16 %;
- прочие – 8 %.

Ротавирусы – самая частая причина внутрибольничной инфекции в детских стационарах, особенно у новорожденных недоношенных и детей в возрасте 3 мес. – 2 лет. Ротавирусы вызывают 9,6 – 48,7 % всех внутрибольничных острых кишечных инфекций.

Около 80 % детей до достижения 5-летнего возраста переболевают ротавирусной инфекцией.

Вероятность повторного заражения на первом году жизни составляет около 30 %. К двум годам почти 70 % детей заболеют дважды, 40 % – трижды и 20 % детей заболеют 4 раза.

Ротавирусами обусловлено 30 – 50 % всех случаев поноса, требующих госпитализации и проведения регидратационной терапии.

На ротавирусную инфекцию приходится около 25 % случаев так называемой диареи путешественников.

В странах с умеренным климатом довольно выражена сезонность с наибольшей заболеваемостью в зимние месяцы.

При ротавирусной инфекции имеет место частое сочетание болезни с другими вирусными (адено- и коронавирусами) и бактериальными (эшерихии, шигеллы,

сальмонеллы, кампилобактер) агентами. Однако и сами ротавирусы могут вызывать поражение желудочно-кишечного тракта.

Источник инфекции – больной человек или носитель вируса. Механизм передачи – фекально-оральный.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* Возбудитель ротавирусной инфекции относится к энтеротропным вирусам. Он поражает наиболее дифференцированные адсорбирующие, функционально активные клетки апикальных отделов ворсинок тонкой кишки. Под влиянием вируса частично разрушается эпителий ворсинок тонкой кишки, в котором происходит синтез дисахаридаз. В результате в кишечнике накапливаются нерасщепленные дисахариды. Нарушен и процесс всасывания простых сахаров. Все это приводит к избыточному поступлению дисахаридов и простых сахаров в толстую кишку, что обуславливает повышение осмотического давления. В связи с этим жидкость в большом количестве поступает из тканей в толстую кишку, что может привести к синдрому обезвоживания.

Морфологические изменения слизистой оболочки желудка представлены застойным полнокровием, умеренным серозным отеком и слабовыраженной инфильтрацией лимфоцитами и эозинофильны-

ми лейкоцитами. Эпителий тонкой кишки обычно сохранен. Выявляются инфильтрация собственно слизистой оболочки плазматическими клетками, лимфоцитами, в меньшей степени эозинофилами, капилляростаз и застойное полнокровие, нередко – плазморрагии в кишечных ворсинках. Около отдельных кишечных желез развиваются периваскулярные инфильтраты.

*Клиническая картина.* Инкубационный период варьирует от 15 ч до 3 – 5 сут. К наиболее характерным симптомам болезни относятся:

- диарея водянистая 5 – 10 раз в сутки на протяжении 3 – 6 дней в 100 %;
- рвота в 90 %;
- интоксикация, длящаяся 1 – 3 дня в 70 %;
- лихорадка на протяжении 4 – 7 дней в 30 %;
- метеоризм в 60 %;
- боли в животе 30 %.

Заболевание в  $\frac{2}{3}$  случаев протекает в форме средней тяжести.

Начало болезни острое, иногда внезапное, течение нередко бурное. Первый и ведущий синдром инфекции – гастроэнтерит. Более чем у половины больных заболевание начинается рвотой. Рвота однократная, реже повторная, но в большинстве случаев прекращается уже в первые сутки болезни.

У части больных рвота возникает одновременно с поносом. Позывы к дефекации внезапны, часты, императивны, испражнения носят выраженный энтеритный характер (жидкие, водянистые, зловонные, пенистые), иногда зеленоватого и желто-зеленого цвета. У отдельных больных наблюдается примесь нежной слизи в кале. В самых легких случаях стул кашицеобразный, 1 – 2 раза в сутки, в тяжелых случаях – холероподобный.

У большинства больных возникают несильные ноющие или схваткообразные боли с локализацией в эпигастрии и мезогастррии. Как и при других энтеритах, больных беспокоит громкое, слышное на расстоянии урчание в животе.

К синдрому гастроэнтерита присоединяются симптомы интоксикации, среди которых доминирует слабость, не соответствующая выраженности кишечных симптомов, тем более высоте температуры тела, которая наблюдается лишь у 20 – 30 % больных и редко превышает субфебрильные цифры. Вместе с тем некоторые больные ощущают познабливание и даже озноб, не сопровождающийся лихорадкой. Возможны головокружение, редко обмороки.

При объективном обследовании выявляется сухость слизистых оболочек из-за большой потери жидкости со стулом, язык обложен. Живот мягкий, слегка

болезненный при пальпации вокруг пупка; при глубокой пальпации – слышно грубое урчание в основном в области растянутой жидким содержимым слепой кишки. Другие отделы толстой кишки безболезненны.

Важнейшей особенностью ротавирусного гастроэнтерита, отличающей его от бактериальных кишечных инфекций, является сочетание у значительного числа больных симптомов гастроэнтерита и интоксикации с поражением верхних дыхательных путей в виде ринита, ринофарингита, фарингита.

В гемограмме в подавляющем большинстве случаев изменений нет, СОЭ нормальная. В первые сутки болезни у некоторых больных возможны небольшой лейкоцитоз и нейтрофилез, в последующем – лейкопения, относительный лимфо- и моноцитоз, иногда – эозинофилия. Течение заболевания обычно благоприятное, редко продолжается дольше 5 – 7 дней.

*Лечение.* Большинство больных получает медицинскую помощь на дому. Больным проводят зондовое промывание желудка, детоксикацию энтеросорбентами. Патогенетическая терапия включает оральную регидратацию, этиотропная – антиретровирусный иммуноглобулин.

*Диагностика* — выявление антигена в фекалиях методом ИФА.

*Прогноз.* Летальность, по данным зарубежных ав-

торов, составляет 1 – 4 %.

*Диспансеризация.* Дети, посещающие дошкольные детские учреждения, после перенесенного заболевания подлежат клиническому наблюдению в течение одного месяца с ежедневным осмотром стула.

Дети, у которых после выписки из стационара продолжается выделение ротавирусов (антигена), подлежат в течение одного месяца однократному лабораторному обследованию серологическими методами через 2 – 3 нед. после выписки.

*Профилактика:* кипятить питьевую воду, мыть руки.

За рубежом создана вакцина (2004) против ротавируса и производится вакцинация детей. Вакцина весьма эффективна, не приводит к развитию кишечной непроходимости. В России заканчиваются клинические испытания вакцины против ротавирусной инфекции, в ближайшее время начнется вакцинация. Но в настоящее время единственным средством профилактики остается соблюдение простейших правил гигиены.

## **14.2. Энтеровирусный гастроэнтерит**

Энтеровирусный гастроэнтерит – острое вирусное заболевание, вызываемое энтеровирусами, входя-

щими в семейство *Picornaviridae*, род *Picornaviruses*.

**Этиология.** Возбудители энтеровирусного гастроэнтерита – группа кишечных вирусов (размножаются в кишке и выделяются из организма с фекалиями) рода *Enterovirus*, семейства *Picornaviridae* (*pico* – маленький). 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 (табл. 40). Наиболее доказана этиологическая роль вирусов Коксаки А 18, 20, 21, 22, 24 и ЕСНО 11, 14, 18. Вспышки энтеровирусного гастроэнтерита чаще бывают локальными.

**Таблица 40**

**Таксономические виды неполиомиелитных энтеровирусов человека и входящие в виды серотипы**

Вид	Число серотипов	Относятся серотипы
Энтеровирус человека А	16	Коксаки А 2–8, 10, 12, 14, 16 Энтеровирус 71, 76, 89–91
Энтеровирус человека В	52	Коксаки А 9, Коксаки В 1–6, ЕСНО 1–7, 9, 11–21, 24–27, 29–33 Энтеровирусы 69, 73–75, 77–88, 95
Энтеровирус человека С	10	Коксаки А 1, 11, 13, 15, 17–21, 24
Энтеровирус человека D	3	Энтеровирусы 68, 70, 94

Вирионы энтеровирусов имеют размер 15 – 35 нм,



относятся к группе РНК-содержащих вирусов. Они устойчивы в окружающей среде, резистентны к низким температурам, устойчивы к замораживанию и оттаиванию (в фекалиях при низкой температуре сохраняют жизнеспособность более полугода). Также устойчивы к 70 % раствору этанола, 5 % раствору лизола. В сточных водах, мелких водоемах могут сохраняться до 1,5 – 2 мес. 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 и мгновенно при кипячении и автоклавировании. Быстро погибают под воздействием дезинфицирующих средств.

*Эпидемиология.* Источник инфекции – больной человек и вирусоносители, число последних чрезвычайно велико, особенно среди детей дошкольного возраста. Во внешнюю среду возбудители поступают с фекалиями и носоглоточным секретом, обеспечивая широкое инфицирование воды, предметов домашнего обихода, продуктов питания и др.

Основной механизм передачи возбудителя – фекально-оральный, а пути передачи – водный и алиментарный. Хотя наиболее интенсивно вирус выделяется в первые дни болезни, но в ряде случаев энтеровирусы могут выделяться в течение нескольких

месяцев. Факторами передачи чаще становятся вода, овощи, реже молоко и другие пищевые продукты. Заражение возможно при купании в водоемах, загрязненных энтеровирусами. Вирус может передаваться через грязные руки, игрушки. Не исключен воздушно-капельный путь передачи и трансплацентарная передача энтеровирусов от больной матери плоду.

Восприимчивость высокая. Часто наблюдаются групповые заболевания в детских учреждениях, возможны семейные вспышки. Бессимптомное вирусоносительство встречается часто у детей младшего возраста. После перенесенной энтеровирусной инфекции вырабатывается стойкий типоспецифический иммунитет.

Энтеровирусная инфекция распространена повсеместно. Во всех странах мира встречаются спорадические случаи болезни, вспышки и эпидемии энтеровирусной инфекции. Миграции людей, широкое распространение туризма приводят к распространению в коллективах новых штаммов энтеровирусов, к которым у людей нет иммунитета.

*Клиническая картина* включает в себя синдром интоксикации, сопровождающийся внезапным повышением температуры тела до 38 – 39 °С, и синдром гастроэнтерита (несильные боли в животе, тошнота,

рвота, нечастый, но обильный водянистый стул без патологических примесей, нередко со зловонным запахом и зеленоватого цвета, обычно не чаще 4 – 6 раз в сутки). При пальпации живота определяются небольшое вздутие, урчание. У  $1/3$  больных увеличивается печень. Течение в подавляющем большинстве случаев нетяжелое, общая продолжительность заболевания 1 – 3 дня.

*Прогноз* в большинстве случаев благоприятный.

Энтеровирусная инфекция часто протекает без кишечных проявлений в форме серозных менингитов, энцефалитов, миокардитов и миокардиодистрофий, эпидемической миалгии, герпангины и др.

*Диагностика.* Диагноз острых кишечных инфекций вирусной природы базируется на клинической картине заболевания (особенно важно сочетание синдрома гастроэнтерита и поражения верхних дыхательных путей), учете эпидемиологических данных и исключении бактериальной природы заболевания.

Лабораторно диагноз подтверждается обнаружением энтеровирусов в испражнениях методами ПЦР, ИФА, иммунофлуоресценции.

*Лечение.* Лечение больных вирусной диареей принципиально не отличается от комплексной терапии больных другими острыми кишечными инфекциями, в частности ротавирусной инфекции.

*Профилактика.* Проводят дезинфекционные мероприятия – заключительную и текущую дезинфекцию препаратами, обладающими вирулицидной активностью. Для организации текущей дезинфекции экспозицию препаратов увеличивают в 2 раза. При необходимости вводится гиперхлорирование питьевой воды, подаваемой населению, в учреждениях (детских, ЛПУ) устанавливается питьевой режим с обязательным кипячением воды или раздачей бутилированной воды. При эпидемических вспышках вводится усиление надзора за системой водоснабжения, организацией питания, содержанием территории, соблюдением режима детских организованных коллективов и лечебно-профилактических учреждений. Одним из методов экстренной профилактики энтеровирусной инфекции является применение аттенуированной оральной полиомиелитной вакцины. Принцип ее действия основан на быстром (2 – 3 дня) заселении кишечника у детей в возрасте от одного года до 14 лет вакцинным полиовирусом и, как следствие, вытеснении из циркуляции других энтеровирусов. Вакцинация по эпидемическим показаниям проводится однократно, независимо от ранее проведенных профилактических прививок против полиомиелита.

## ВОПРОСЫ К ГЛАВЕ

1. Современные проблемы вирусных диарей.
2. Характеристика возбудителя ротавирусной инфекции.
3. Место ротавирусной инфекции в заболеваниях с диарейным синдромом.
4. Особенности клиники ротавирусной инфекции.
5. Профилактика вирусных диарей.
6. Этиология и клиническая картина энтеровирусного гастроэнтерита.

# Раздел 3. ПРОТОЗОЙНЫЕ ИНФЕКЦИИ И ГЕЛЬМИНТОЗЫ

## Глава 15. ПРОТОЗОЙНЫЕ ИНФЕКЦИИ

МКБ 10-го пересмотра в группу протозойных болезней человека включает следующие нозологические формы:

- малярию;
- малярию, вызванную *Plasmodium falciparum*;
- малярию, вызванную *Plasmodium vivax*;
- малярию, вызванную *Plasmodium malariae*.

Другие виды паразитологически подтвержденной малярии:

- малярия неуточненная;
- лейшманиоз;
- африканский трипаносомоз;
- болезнь Шагаса;
- токсоплазмоз.

### 15.1. Малярия

Малярия (*Malaria*, от итал. *mala aria* – дурной, гнилой воздух) (син. перемежающаяся, болотная лихо-

радка) – протозойная антропонозная болезнь, характеризующаяся лихорадочными приступами, анемией, увеличением печени и селезенки, возбудители болезни – малярийные плазмодии – передаются самками комаров рода *Anopheles*. Очаги болезни наблюдаются преимущественно в странах с теплым и жарким климатом. В первой половине XX в. малярия была наиболее актуальной тропической болезнью. В эндемичных по малярии очагах группу наибольшего риска неблагоприятного исхода составляют беременные, у которых при отсутствии адекватной терапии относительно быстро и часто развивается синдром «злокачественной малярии», нередко выкидыши, преждевременные роды, задержка роста и гибель плода, а летальность беременных в 2 – 10 раз выше, чем у небеременных женщин.

Заболеваемость малярией в мире не уменьшается, а в ряде регионов растет. Свыше 2 млрд человек ( $\frac{1}{3}$  населения земли) живут в странах тропического и субтропического климата (Азия, Африка, Южная Америка), где риск заражения высок. По данным ВОЗ (2000), примерно 110 млн человек ежегодно в мире заболевают малярией и от 1 до 2 млн человек, преимущественно дети до 5 лет, ежегодно умирают от малярии в этих странах. Для неэндемичных по малярии регионов проблемой остается завозная малярия: око-

ло 10 тыс. завозных случаев малярии в год регистрируется в странах Европы и Северной Америки среди людей, вернувшихся из регионов, где она распространена.

*Исторические сведения.* Хотя малярия известна с древнейших времен, ее возбудитель был описан в 1830 г. французским врачом А. Лавераном и отнесен в 1887 г. И. И. Мечниковым к типу *Protozoa*. В 1897 г. Р. Росс установил, что плазмодии передаются комарами рода *Anopheles*. В 1816 г. Ф. И. Гизе получил первый препарат для лечения больных – кристаллический хинин из коры хинного дерева, а в 1820 г. П. Пеллетье и Дж. Каванту выделили алкалоид хинина.

Успехи терапии малярии приходятся на середину XX столетия, когда были синтезированы такие противомаларийные химиопрепараты, как, например, хлорохин (1945), и инсектициды. В этот же период выяснены основные эпидемиологические закономерности возникновения и распространения малярии, биологические особенности возбудителей болезни, что позволило разработать и принять на VIII сессии ВОЗ в 1955 г. Программу глобальной ликвидации малярии, реализация которой способствовала снижению заболеваемости малярией в мире почти вдвое.

*Этиология.* Возбудитель малярии относится к типу *Protozoa*, классу *Sporozoa*, семейству *Plasmodiidae*,



роду *Plasmodium*. Малярию вызывают четыре вида возбудителя: *Plasmodium vivax* – возбудитель трехдневной малярии (широко распространен в странах Азии, Океании, Южной и Центральной Америки), *P. ovale* (овалемалярия) – возбудитель малярии типа трехдневной, распространение ограничено Экваториальной Африкой, отдельные случаи зарегистрированы на островах Океании и в Таиланде, *P. malariae* – возбудитель четырехдневной малярии и *P. falciparum* – возбудитель тропической малярии (основной вид возбудителя в Экваториальной Африке, широко распространен в некоторых странах Азии, Океании, Южной и Центральной Америки).

При световой микроскопии препаратов крови с использованием окраски по Романовскому – Гимзе у малярийных плазмодиев различают оболочку, голубого цвета цитоплазму, рубиново-красное ядро, пищеварительную вакуоль и на некоторых стадиях развития – золотисто-бурый пигмент, являющийся метаболитом гемоглобина (см. цветную вклейку, рис. 26).

Жизненный цикл развития возбудителей малярии сложен, размножение происходит бесполом и половым путем, со сменой хозяев, половая фаза, или спорогония, протекает в организме окончательного хозяина – самках комаров рода *Anopheles*, а бесполое, или шизогония, – в организме промежуточного хозяи-

на – человека. В организме комаров рода *Anopheles* образуются спорозоиты – стадия, вызывающая заражение человека. Спорозоиты концентрируются в слюнных железах комара, где могут сохраняться до 2 – 2,5 мес. Продолжительность спорогонии находится в обратной зависимости от температуры окружающей среды: при температуре воздуха ниже 15 °С спорозоиты не развиваются.

При укусе зараженным комаром с его слюной спорозоиты попадают в организм человека, достигают печени, внедряются в гепатоциты и превращаются в шизонты. Начинается бесполое развитие паразита в гепатоцитах, это первая стадия развития плазмодиев в организме человека, она называется *тканевой* или *преэритроцитарной шизогонией* и не сопровождается какими-либо клиническими проявлениями. Минимальная продолжительность этой фазы составляет 6сут – у *P. falciparum*, 8сут – у *P. vivax*, 9сут – у *P. ovale*, 15сут – у *P. malariae*.

Минимальная продолжительность инкубационного периода при малярии, обусловленной *P. vivax*, – 12 – 17 дней, *P. ovale* – 16 – 18 дней, *P. malariae* – 18 – 40 дней и *P. falciparum* – 9 – 14 дней.

В результате многократного деления тканевых шизонтов образуется большое количество тканевых мерозоитов, которые поступают в кровоток и внедряют-

ся в эритроциты. С развитием паразита в эритроците начинается эритроцитарная шизогония, с которой связаны клинические проявления болезни. По мере роста паразита в эритроците развиваются бесполое (трофозоиты и шизонты) и половые формы – гаметоциты.

Эритроцитарная шизогония протекает в виде циклического процесса длительностью 48 ч у *P. vivax*, *P. ovale* и *P. falciparum* и 72 ч у *P. malariae*. В эритроцитах мерозоиты последовательно трансформируются в трофозоиты и шизонты с образованием после деления последних от 4 до 24 эритроцитарных мерозоитов, которые инвазируют в новые эритроциты, где цикл повторяется. Часть мерозоитов в эритроцитах превращается в незрелые мужские и женские половые клетки – микрои макрогаметоциты (гаметоцитогония), завершающие развитие в желудке комара. Гамонты *P. falciparum* появляются в крови через 1,5 – 2 нед. после образования и могут сохраняться в кровеносном русле в течение нескольких недель.

Два типа тканевых шизонтов характерны для *P. vivax* и в меньшей степени для *P. ovale*. Наряду с тканевыми шизонтами, развитие которых происходит относительно быстро вслед за их образованием, часть тканевых шизонтов длительно сохраняется в тканях печени в состоянии покоя (так называемые гипнозои-

ты). Гипнозоиты активизируются через 6 – 8 мес. после первичных проявлений, что характерно для штаммов с короткой инкубацией, или через 10 – 14 мес. (иногда до 3 лет) у штаммов с длительной инкубацией. Гипнозоиты обуславливают отдаленные рецидивы малярии.

Особенности морфологии эритроцитарных бесполой и половых форм плазмодиев позволяют проводить дифференциальный диагноз разных видов возбудителей малярии в толстой капле и тонком мазке, приготовленных из крови больного. В отличие от других видов плазмодиев *P. falciparum* проходят эритроцитарную шизогонию в капиллярах внутренних органов. В связи с этим при неосложненном течении тропической малярии в крови больных обнаруживаются лишь начальные (юные, кольцевидные трофозоиты) и конечные (гаметоциты) стадии паразита, а промежуточные стадии *P. falciparum* выявляются в крови больных при злокачественном течении болезни.

**Эпидемиология.** Малярия – природно-очаговая инфекция, распространение ее возможно при наличии источника инфекции (больного малярией), малярийных комаров и благоприятных климатических условий. Жизнедеятельность паразитов малярии в организме комаров возможна при температуре воздуха 16 °С и выше. Продолжительность цикла развития па-

разитов в комаре – примерно около месяца. Источником возбудителей является инвазированный человек, в крови которого имеются гаметоциты плазмодиев, больной с первичными и рецидивными проявлениями малярии, паразитоноситель (в том числе и гаметоноситель).

Основной механизм заражения – трансмиссивный, через укус инвазированной самки комаров рода *Anopheles*, в организме которой завершилась спорогония (так называемая спорозоитная инвазия).

Возможно заражение и парентеральным путем: при трансфузиях крови от донора паразитоносителя, при проведении лечебно-диагностических манипуляций недостаточно обработанными инструментами, а также в родах или изредка, при тропической малярии, через плаценту (так называемая шизонтная инвазия, в том числе врожденная малярия).

Около 80 видов комаров *Anopheles* принимают участие в передаче малярийных плазмодиев, более активными переносчиками возбудителей в России являются *A. maculipennis*, *A. pulcherrimus* и др.

Восприимчивость к малярии высокая, особенно у детей раннего возраста, которые в эндемичных районах составляют основной контингент больных.

Имеется естественная резистентность к малярии, например к *P. vivax* у коренного населения районов

Западной Африки.

Малярии свойственна сезонность, определяемая комплексом факторов, влияющих на продолжительность спорогонии и активность переносчиков: в умеренных климатических зонах сезон передачи малярии составляет 1,5 – 3 летних месяца, в субтропических зонах он увеличивается до 5 – 8 мес., в тропических зонах может наблюдаться круглогодичная передача малярии.

В 60-е гг. ВОЗ провозгласила идею ликвидации малярии, но, как показала ситуация, цель оказалась недостижима, более того, опасность распространения малярии настолько возросла в конце столетия, что в 1992 г. ВОЗ созвала специальное совещание министров здравоохранения и политиков из 107 стран для согласования глобальной стратегии борьбы с малярией (подобное мероприятие до того ВОЗ проводила только раз по поводу СПИДа).

Уже в новом столетии ВОЗ объявила, что по меньшей мере в пяти государствах заболевание малярией принимает характер эпидемии. В Турции, Азербайджане и Таджикистане уже наблюдается крупномасштабная эпидемия малярии. Туркменистан сообщил о лавинообразном росте заболевания. В 1999 г. около 62 тыс. жителей региона заболели малярией, но неофициальные источники сообщают о гораздо боль-

шей цифре. Только в одном Туркменистане было свыше 100 тыс. случаев заболевания.

В связи с ростом международных путешествий и миграции населения ВОЗ информирует об увеличивающемся количестве случаев «импорта» малярии. Так, в 1971 г. в странах ЕС было зарегистрировано более тысячи случаев заболевания привезенной малярией. В 1997 г. эта цифра выросла до 12 тыс.

Сегодня основная цель в борьбе с малярией – ранняя диагностика, противоэпидемические мероприятия и проведение дифференцированной, с учетом местных условий, борьбы с переносчиками возбудителя.

В бывшем Советском Союзе малярию удалось практически ликвидировать, хотя сохранились отдельные очаги в южных республиках. В условиях экономического спада, военных действий, передвижения беженцев из Афганистана и Таджикистана малярия вновь активизировалась в Таджикистане и Азербайджане.

В России малярия регистрируются ежегодно, но это завозная малярия. Так, в 2009 г. было зарегистрировано 105 случаев заболевания малярией (0,07 на 100 тыс. населения), преимущественно среди жителей Москвы и Санкт-Петербурга. В основном завоз малярии был из СНГ (9 %) и стран дальнего зарубе-

жья (91 %), больше всего из стран Африки.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* Проникновение малярийных плазмодиев в организм человека вызывает развитие первичной малярии, которая в зависимости от способа заражения протекает в виде спорозойтной или шизонтной инвазии. Патологический процесс, развивающийся при малярии, обусловлен эритроцитарной шизогонией. Завершение цикла эритроцитарной шизогонии сопровождается разрушением эритроцита и выходом в плазму крови малярийных паразитов, продуктов их метаболизма, малярийного пигмента, эритроцитарных белков, которые вызывают аллергическую реакцию, сопровождающуюся раздражением терморегуляторного центра, увеличением активности биогенных аминов, калликреин-кининовой системы с повышением сосудистой проницаемости, нарушением циркуляции крови, водно-электролитными расстройствами.

В патогенезе тяжелых форм тропической малярии важная роль принадлежит токсическим субстанциям плазмодиев и проявлениям тканевой анафилаксии. Наличие циркулирующих растворимых антигенов малярийного паразита и антител к ним способствует образованию иммунных компонентсодержащих комплексов, усугубляющих сосудистые повреждения.

Паразитемия вызывает повышение активности си-



стемы мононуклеарных фагоцитов, происходит усиление фагоцитоза инвазированных эритроцитов, малярийных паразитов и их метаболитов, гиперплазия элементов макрофагально-фагоцитарной системы печени, селезенки (в силу чего формируется гепатолиенальный синдром), в костном мозге и других органах.

Разрушение и фагоцитоз инвазированных эритроцитов, фиксация комплементсодержащих иммунных комплексов на мембране эритроцитов, обуславливающих понижение их резистентности, а также гиперфункции селезенки, угнетающей костномозговое кроветворение, ведет к развитию прогрессирующей анемии, лейкопении и тромбоцитопении.

На начальных этапах эритроцитарной шизогонии в силу одновременного окончания тканевой шизогонии в первые дни заболевания у неиммунных лиц лихорадка часто принимает неправильный характер. Но в дальнейшем, в результате формирования иммунного ответа, в крови сохраняются лишь 1 – 2 генерации паразитов, которые и придают течению болезни ритмический характер с развитием пароксизмов через 48 или 72 ч.

Таким образом, характерное проявление первичных проявлений малярии – лихорадочные приступы, возникновение которых обусловлено гемолизом эрит-

роцитов и выходом мерозоитов в плазму.

Неспецифические факторы защиты и развитие иммунных реакций обуславливают уменьшение уровня паразитемии, постепенное угасание приступов малярии и восстановление нарушенных функций. Но из-за несовершенства начальных иммунных реакций в течение последующих 1 – 2 мес. паразитемия вновь достигает высокого уровня, что приводит к развитию фазы ранних или эритроцитарных рецидивов в клинически манифестной или бессимптомной формах.

Дальнейшее течение заболевания различается в зависимости от вида возбудителя. Так, при тропической малярии после окончания фазы ранних рецидивов паразитемия прекращается и наступает фаза реконвалесценции, при этом в крови реконвалесцентов в течение нескольких недель могут сохраняться гаметоциты *P. falciparum*. При четырехдневной малярии возможно сохранение паразитемии на субпирогенном уровне или ниже порога обнаружения в течение многих лет, что обеспечивает возникновение эритроцитарных рецидивов спустя длительное время после заражения.

При *vivax*- и *ovale*-малярии по завершении фазы ранних рецидивов возможен латентный период продолжительностью от 2 до 8 мес. и более, когда малярийные плазмодии в крови отсутствуют. В случа-

ях завершения параэритроцитарной шизогонии «гипнозоитов» вновь возникает паразитемия, обуславливающая развитие фазы поздних (экзоэритроцитарных) рецидивов. Число таких рецидивов, протекающих как в клинически манифестной, так и субклинической форме, может значительно колебаться, и после их окончания наступает выздоровление больных.

При малярии развиваются также нарушения функций различных систем и органов, наибольшая выраженность которых наблюдается при тропической малярии. В головном мозге обнаруживаются явления отека, экстравазии, повреждение капилляров и формирование вокруг сосудов специфических гранул. Паренхиматозные органы заметно увеличены, приобретают аспидно-серую окраску вследствие отложения в них малярийного пигмента. Обнаруживаются часто дегенеративные и некробиотические изменения в почках, признаки острого тубулярного некроза, кровоизлияния в капсулу или лоханки.

Так как малярийные плазмодии оказывают иммуносупрессивный эффект, нередко развивается вторичная инфекция.

При малярии формируется нестойкий видоспецифический нестерильный иммунитет, поэтому через некоторое время возможно заражение паразитами как гетерологичного, так и гомологичного вида или ва-

рианта.

*Клиническая картина.* После инкубационного периода различной длительности (от 1 до 6 нед. в зависимости от вида возбудителя) у неиммунных больных может отмечаться продромальный период, характеризующийся познабливанием, головной болью, субфебрилитетом, недомоганием, миалгиями, иногда поносами (при тропической малярии). При трехдневной и *ovale*-малярии возможна длительная инкубация (10 – 14 мес.), что связано с наличием в клетках печени гипнозоитов.

В соответствии с видом возбудителя различают *vivax*- (или трехдневную) малярию, *ovale*-малярию, *falciparum*- (или тропическую) и четырехдневную малярию, которые могут протекать в виде первичных проявлений и рецидивов – эритроцитарных, а при *vivax*- и *ovale*-малярии – и экзоэритроцитарных. Малярия может протекать в легкой, среднетяжелой и тяжелой формах, последняя при тропической малярии сопровождается осложнениями: малярийной комой, острой почечной недостаточностью, гемоглобинурией, малярийным гепатитом и т. п.

Для всех этих этиологических вариантов характерен период острых приступов лихорадки (первичная атака), сменяющихся безлихорадочным периодом. У части нелеченых или недостаточно леченных боль-

ных лихорадка через 7 – 14 дней и более в течение 2 – 3 мес. после прекращения первичной атаки возобновляется (ранние рецидивы).

Малярийный приступ (пароксизм) протекает циклически, включая фазы озноба, длящегося 1 – 3 ч, жара с длительностью 6 – 8 ч, пота – общая продолжительность приступа колеблется от 1 – 2 до 12 – 14 ч, а при тропической малярии и более. В фазу озноба кожа бледная, холодная, шероховатая (гусиная) с цианотичным оттенком. Озноб сопровождается очень быстрым подъемом температуры – до 39 – 40 °С и выше. В фазу жара усиливается головная и мышечная боль, появляется жажда, иногда рвота, бред. Лицо гиперемировано, кожа сухая, горячая на ощупь, тахикардия. Через несколько часов жар сменяется профузным потоотделением, температура тела критически падает до субнормальных цифр. Самочувствие улучшается, но остается слабость. В целом малярийный пароксизм длится 6 – 12 ч, а при тропической малярии – до суток и более. После приступа наступает период апиреksии, который длится 48 ч при трехдневной малярии и 72 ч при четырехдневной. При тропической малярии пароксизм наступает в разное время суток и может возникать даже 2 раза в день, что объясняется наличием в крови нескольких поколений паразитов, развивающихся по разному циклу.

На фоне чередующихся малярийных приступов развиваются общетоксические проявления, возможны миалгии, при тропической малярии могут появиться уртикарная сыпь, бронхоспазм. На высоте приступа головная боль усиливается, развивается головокружение, часто возникает рвота, больные могут быть спокойны, нередко жалуются на боли в поясничной области. У больных тропической малярией часто возникают боли в эпигастральной области, наблюдается жидкий стул, обычно без патологических примесей.

Уже после 2 – 3 приступов выявляется увеличение и болезненность селезенки и печени, причем при первичной малярии спленомегалия обычно бывает умеренно выраженной, а при рецидивах и реинфекциях печень и селезенка резко увеличены и плотные, при этом степень увеличения селезенки всегда больше, чем печени.

У больного за счет массового распада эритроцитов развивается гемолитическая анемия, гипербилирубинемия. Кожа и слизистые оболочки становятся бледно-желтого цвета. В случае прогрессирования болезни отмечается нарастание слабости, анемизации.

При общем анализе крови обычно обнаруживают в первые дни болезни лейкопению с нейтрофильным сдвигом влево, а в последующие дни – уменьшение числа эритроцитов, снижение уровня гемогло-

бина, увеличение числа ретикулоцитов, лейкопению с относительным лимфоцитозом, тромбоцитопению, ускорение оседания эритроцитов, анизопойкилоцитоз.

В начальном периоде малярии в апирексическом периоде больные могут сохранять работоспособность, но с увеличением числа пароксизмов и в периоде апирексии могут отмечаться выраженная слабость, головная боль, распространенные миалгии и артралгии, лицо часто приобретает землистый оттенок, более заметными становятся желтуха, гепатоспленомегалия, больные теряют массу тела.

Клиническая картина малярии в определенной степени зависит от вида возбудителя.

Трехдневная и *ovale*-малярия не имеют выраженных различий в клинических проявлениях. За несколько часов или дней до пароксизмов может отмечаться продромальный период, характеризующийся познабливанием, субфебрилитетом, недомоганием, головной болью. В первые дни лихорадка может быть неправильного типа, что может быть причиной неправильного диагноза и поздней диагностики. В последующем устанавливается типичный пароксизм малярии, который протекает с чередованием фаз: озноб, жар, пот. Чаще приступ начинается в первой половине дня с озноба, затем температура тела

достигает 39 – 40 °С, а при последующих пароксизмах может превышать 41 °С, озноб сменяется фазой жара. Продолжительность фазы озноба колеблется от 15 мин до 2 – 3 ч. Фаза жара может сохраняться до 6 ч. В конце приступа температура начинает снижаться, жар сменяется профузным потоотделением, продолжительность этой фазы – 1 – 2 ч, после чего, как правило, больной на короткое время засыпает. Следующий пароксизм наступает через день.

При отсутствии лечения приступы повторяются в течение 3 – 6 нед., постепенно становясь более легкими, и затем прекращаются.

Через 1,5 – 2 нед. от начала заболевания развивается анемия, гепато- и спленомегалия, которые, как правило, выражены умеренно.

При отсутствии специфической терапий или при неадекватном лечении в срок до 2 мес. после окончания первичных проявлений могут развиваться ранние рецидивы, обусловленные активизацией эритроцитарной стадии возбудителя или отдаленные рецидивы через 6 – 8 мес.

При четырехдневной малярии инкубационный период длится 3 – 6 нед., по окончании которого заболевание развивается остро, с первого приступа устанавливается строгая периодичность приступов – через 2 дня на 3-й. Чаще пароксизмы начинаются в полдень.



В отличие от других форм малярии, при четырехдневной наблюдается наиболее длительный период озноба, а общая длительность пароксизма в среднем составляет 13 ч.

Через 2 нед. развиваются анемия, сплено- и гепатомегалия. При отсутствии лечения проявления четырехдневной малярии купируются самостоятельно через 8 – 14 приступов. Позже наблюдаются 1 – 3 рецидива, которые возникают через 2 – 7 нед. Но эритроцитарная шизогония может продолжаться многие годы. В связи с этим передача возбудителя может произойти при переливании свежей или кратковременно консервированной крови, а также при использовании инфицированных паразитами игл и шприцев. Лабораторную диагностику четырехдневной малярии затрудняет низкая паразитемия. Протекает четырехдневная малярия доброкачественно.

Тропическая малярия относится к наиболее тяжелой форме, так как болезнь уже в первые дни может принять опасное для жизни течение. У неиммунных пациентов часто имеется продромальный период, который проявляется головной болью, миалгиями, познабливанием, тошнотой, поносом. Длительность этого периода – от нескольких часов до нескольких дней.

У впервые заболевших тропической малярией

больных обычно наблюдается инициальная лихорадка, но уже через несколько дней после начала лихорадочного периода начинаются типичные пароксизмы. К особенностям пароксизмов при тропической малярии относятся их малая продолжительность и выраженный озноб. У некоторых больных пароксизмы наступают без озноба, на стадии жара, температура быстро достигает  $39 - 41\text{ }^{\circ}\text{C}$  и держится  $12 - 24$  ч. Для тропической малярии характерен полиморфизм температурных кривых – от типичных пароксизмов через день до ежедневных и даже наступающих дважды в день приступов. Возможна даже постоянная лихорадка.

Вскоре после первых приступов тропической малярии развивается анемия, которая более выражена, чем при других формах. Через неделю выявляются увеличенные печень и селезенка, более того, возможно появление желтухи и гиперферментемии. При поздно начатом лечении, особенно позже 6-го дня от начала болезни, малярия может принять злокачественное течение. Чаще злокачественное течение развивается у больных с ежедневной лихорадкой, особенно при отсутствии апирексии между приступами.

Летальность при тяжелой тропической малярии колеблется от  $10$  до  $40\%$ .

К наиболее частым осложнениям тропической малярии относится так называемая церебральная малярия, в течении которой различают стадии сомноленции, сопора и комы. В период комы сознание у больного отсутствует, отмечается арефлексия, зрачки расширены. На высоте комы резко ускорена СОЭ, отмечаются нейтрофильный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, выраженная анемия.

Самостоятельной формой злокачественной малярии является острая почечная недостаточность. Изменения в почках у больного ярко выражены, иногда с некрозом канальцев, что приводит к развитию олигурии и анурии. Моча низкой плотности, в осадке выраженная протеинурия, цилиндрурия, пиурия, микрогематурия. В крови повышается содержание азотистых шлаков.

К осложнениям тропической малярии относится острый гемолиз, который возникает в результате массивного спонтанного разрушения инвазированных и неинвазированных эритроцитов при высокой паразитемии вследствие резкого усиления активности ретикулоэндотелиальной системы и иммунопатологических сдвигов. К сожалению, острый гемолиз может быть спровоцирован назначением медикаментозных средств, прежде всего хинина. Клинически острый гемолиз характеризуется появлением мочи красно-

го или черного цвета (за счет гемоглобинурии), анемии, лейкоцитоза, ускорением СОЭ. При гемоглобинурии возможно развитие почечной недостаточности, что может явиться причиной смерти больного.

К тяжелым осложнениям тропической малярии относится острый отек легких, часто заканчивающийся летальным исходом. Причиной отека легких служит секвестрация лейкоцитов в легочных капиллярах и повышение проницаемости последних за счет выделения эндотоксинов. Может развиваться отек легких также в результате введения больному избыточного количества жидкости.

Геморрагическую форму тропической малярии также следует отнести к осложнениям. Она характеризуется явлениями тяжелого инфекционно-токсического шока, диссеминированной внутрисосудистой коагуляции с кровоизлияниями в кожу, внутренние органы и жизненно важные центры головного мозга или в надпочечники.

Злокачественная малярия может проявляться гипогликемией вследствие снижения глюкогенеза в печени, увеличения потребления глюкозы паразитами и стимуляции секреции инсулина. Гипогликемия также может быть следствием гиперинсулинемии после назначения хинина. Наиболее опасна при тропической малярии гипогликемия у беременных.

**Диагностика.** Заподозрить малярию у больного позволят данные эпидемиологического анамнеза (пребывание больного в эндемичном по малярии регионе), характерные пароксизмы, увеличение печени и селезенки.

Лабораторно диагноз подтверждается обнаружением паразитов при микроскопии толстой капли и мазка крови больного.

**Прогноз.** Трехдневная, четырехдневная и *ovale*-малярия являются доброкачественными инфекциями и почти никогда не приводят к летальному исходу, зато тропическая малярия при поздно начатом или неадекватном лечении практически всегда ведет к смерти больного. Неблагоприятное течение болезни часто наблюдается у беременных, для которых в клинике малярии характерны множественные висцеральные проявления, определяющие высокую летальность.

При благоприятном течении болезни у нелеченых больных первичные проявления малярии включают 10 – 12 пароксизмов, после чего по мере подавления паразитемии температура нормализуется, однако в течение первых двух месяцев могут возникать эритроцитарные рецидивы. Клиническая картина рецидивов характеризуется ритмичным развитием пароксизмов лихорадки, меньшей выраженностью синдрома интоксикации и быстрым, часто с первых дней, уве-

личением печени и селезенки, консистенция которых, как правило, плотная. При неадекватном лечении возможен разрыв селезенки. Поздние рецидивы *vivaxi ovale*-малярии протекают доброкачественно, обычно с четким ритмом лихорадки, быстрым возникновением гепатоспленомегалии и анемии, последняя может прогрессировать. При длительном течении четырехдневной малярии у нелеченых больных нередко наблюдается нефротический синдром, требующий применения иммуносупрессивной терапии.

*Лечение* больных малярией проводится в инфекционном стационаре, где назначается этиотропная купирующая и радикальная терапия, по показаниям – патогенетическое и симптоматическое лечение.

Этиотропные противомаларийные препараты делятся на 4 группы: 1) гематошизотропные средства – хингамин, хинин, прогуанил, пириметамин, сульфаниламидные препараты, тетрациклиновые производные; 2) гистошизотропные средства – примахин, хиноцид; 3) гамонтоцидные средства – пириметамин, примахин, хиноцид, прогуанил; 4) споронтоцидные средства – пириметамин, прогуанил.

Для купирования малярийного приступа при *vivaxi*, *ovale*- и четырехдневной малярии назначаются препараты гематошизотропного действия, чаще всего хингамин (хлорохин, делагил, резохин и другие ана-

логи) по схеме: в первые сутки неиммунным лицам назначают 1,0 г препарата на прием и через 6 – 8 ч еще 0,5 г (всего 6 таблеток), в последующие дни назначают по 0,5 г (2 таблетки) на прием 1 раз в сутки. При *vivax*-малярии продолжительность курса лечения – 3 дня, при тропической и четырехдневной малярии курс лечения может удлиняться до 5 дней.

Целью радикального излечения больных *vivax*- и *ovale*-малярией является уничтожение экзоэритроцитарных стадий паразитов, для чего назначаются гистошизотропные препараты. После купирующей терапии больным назначают примахина основания по 15 мг/сут в течение 14 дней или хиноцид по 30 мг/сут в течение 10 дней. Половые стадии *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* погибают вскоре после прекращения эритроцитарной шизогонии. Больным тропической малярией с гаметоцидной целью после или на фоне купирующей терапии назначают пириметамин (хлоридин, тиндурин, дараприм) по 50 мг на прием однократно или примахина основания по 15 мг/сут в течение 3 дней.

В связи с выраженной устойчивостью в странах Юго-Восточной Азии, Центральной и Южной Америки *P. falciparum* к хингамину больным неосложненной тропической малярией с целью купирования приступов назначают мефлохин перорально по 15 мг/кг в 2 приема или артезунат в таблетках в суточной дозе

2 мг/кг в течение 5 дней. Более эффективна комбинация мефлохина и артезуната или мефлохина и артехирина.

Злокачественные формы малярии *falciparum* лечат введением противомаларийных препаратов (лучше хинина гидрохлорид) внутривенно капельным способом со скоростью 20 кап./мин. По мере улучшения состояния больного переходят на пероральный прием препарата.

Больным наряду с этиотропной терапией проводят интенсивную противошоковую инфузионную терапию с использованием кристаллоидных и коллоидных препаратов в дозе 10 – 15 мл/кг, глюкокортикоидов – 1 – 2 мг/кг, антигистаминных и диуретических препаратов. При развитии почечной недостаточности показано проведение гемодиализа, ультрафильтрации крови или гемосорбции. В случаях выраженной анемии проводят гемотрансфузии донорской крови.

**Профилактика.** Профилактические мероприятия при малярии направлены на основные звенья эпидемического процесса и предусматривают активное, своевременное выявление больных и паразитоносителей, их лечение, уничтожение комаров рода *Anopheles* путем обработки мест выплода комаров ларвицидными препаратами или имагоцидными средствами с помощью биологических средств борь-



бы: гамбузирование водоемов, использование бактерий, гельминтов и насекомых – антагонистов комаров, мелиорация. Сложности профилактики малярии связаны с тем, что во многих эндемичных регионах мира у малярийных паразитов, преимущественно у *Plasmodium falciparum*, регистрируется резистентность к противомаларийным препаратам, которая нередко носит характер множественной устойчивости. Около 70 видов комаров – переносчиков малярии выработали устойчивость к инсектицидам. Использование против комаров ДДТ в 50 – 60 гг. также не принесло успеха.

В ряд профилактических мероприятий входит повышение невосприимчивости населения к малярийной инфекции, для чего используется химиопрофилактика. С целью индивидуальной профилактики используют гематошизотропные средства: мефлохин по 250 мг 1 раз в неделю или сочетание делагила (хингамина) по 0,5 г в день и прогуанила по 200 мг/сут 1 раз в неделю.

Лицам, живущим в очагах *vivax*-малярии, проводят предсезонную химиопрофилактику рецидивов болезни примахином основания по 15 мг/сут в течение 14 дней.

В связи с ростом числа завозной малярии актуальной стала проблема профилактики ее для лиц, от-

правляющихся на отдых в эндемичные по малярии регионы (табл. 41). Выезжающим в перечисленные регионы рекомендуется:

- применять меры защиты от укусов комаров;
- принимать препараты для профилактики малярии до выезда в очаг, весь период пребывания в очаге в сезон, когда существует риск заражения, и в течение 4 нед. после выезда;
- обеспечить себя препаратами для срочного самостоятельного лечения. Необходимо иметь препараты для трех курсов лечения малярии при пребывании в очаге в течение 6 мес.;
- неиммунные женщины не должны посещать районы, эндемичные по малярии, в период беременности.

### *Таблица 41*

### **Страны, эндемичные по малярии**

Континент, регион	Страна
Азия и Океания	Азербайджан, Афганистан, Бангладеш, Бутан, Вануату, Вьетнам, Индия, Индонезия, Иран, Ирак, Йемен, Камбоджа, КНР, Лаос, Малайзия, Мьянма, Непал, ОАЭ, Оман, Пакистан, Папуа – Новая Гвинея, Саудовская Аравия, Соломоновы Острова, Сирия, Таджикистан, Таиланд, Филиппины, Шри Ланка
Африка	Алжир, Ангола, Бенин, Ботсвана, Буркина-Фасо, Бурунди, Габон, Гамбия, Гана, Гвинея, Гвинея-Бисау, Джибути, Египет, Заир, Замбия, Зимбабве, Камерун, Кабо-Верде, Кения, Конго, Кот-д'Ивуар, Коморские Острова, Либерия, Маврикий, Мавритания, Мадагаскар, Малави, Мали, Марокко, Мозамбик, Намибия, Нигер, Нигерия, Сан-Томе и Принсипи, Свазиленд, Сенегал, Сомали, Судан, Сьерра-Леоне, Танзания, Того, Уганда, ЦАР, Чад, Экваториальная Гвинея, Эфиопия + Эритрея, ЮАР
Центральная и Южная Америка	Аргентина, Белиз, Боливия, Бразилия, Венесуэла, Гаити, Гайана, Гватемала, Гвиана Французская, Гондурас, Доминиканская Республика, Колумбия, Коста-Рика, Мексика, Никарагуа, Панама, Парагвай, Перу, Сальвадор, Суринам, Эквадор

Следует иметь в виду, что в настоящее время нет химиопрепаратов, которые бы гарантировали защиту от заражения малярией. Химиопрепараты, используемые для профилактики, в высокоэндемичных зонах могут не воспрепятствовать заражению и способствуют более легким начальным проявлениям болезни. Клиника малярии может развиваться через неделю после приезда в очаг и в течение 2 лет после выезда.

## 15.2. Лейшманиоз

Лейшманиозы (*Leishmanioses*) – группа протозойных трансмиссивных заболеваний человека и животных, характеризующихся преимущественным пора-

жением внутренних органов (висцеральный лейшманиоз) или кожи и слизистых оболочек (кожный лейшманиоз). Различают географические типы болезни – лейшманиозы Старого и Нового Света.

*Исторические сведения.* Первое описание кожного лейшманиоза принадлежит английскому врачу Пококу (1745). Клиническая картина заболевания была описана в работах братьев Рассел (1756) и ответственных исследователей и врачей Н. Арендта (1862) и Л. Л. Гейденрейха (1888).

Возбудитель кожного лейшманиоза открыт П. Ф. Боровским в 1898 г., описан американским исследователем Дж. Райтом в 1903 г. В 1900 – 1903 гг. В. Лейшман и С. Донован обнаружили в селезенке больных кала-азаром возбудителя висцерального лейшманиоза, идентичного микроорганизму, описанному П. Ф. Боровским.

Предположение о связи лейшманиоза с москитами было высказано в 1905 г. Пресс и братьями Сержан и доказано в эксперименте А. Донатье и Л. Парро в 1921 г. В 1908 г. Ш. Николь и в 1927 – 1929 гг. Н. И. Ходукин и М. С. Софиев установили роль собак как одного из основных резервуаров возбудителей висцерального лейшманиоза. Большое значение для понимания эпидемиологии болезни сыграли исследования В. Л. Якимова (1931) и Н. Н. Латышева (1937 – 1947), уста-

новивших наличие природных очагов висцерального лейшманиоза в Туркмении. В результате предпринятой в 1950 – 1970 гг. борьбы с лейшманиозом заболеваемость некоторыми формами в нашей стране практически ликвидирована (кожный антропонозный и городская форма висцерального лейшманиоза).

Возбудители лейшманиозов относятся к роду *Leishmania*, семейству *Trypanosomatidae*, классу *Zoomastigophorea*, типу *Protozoa*.

Жизненный цикл лейшманий протекает со сменой хозяев и состоит из двух стадий: амастиготной (безжгутиковой) – в организме позвоночного животного и человека и промастиготной (жгутиковой) – в организме членистоногого москита.

Лейшмании в амастиготной стадии имеют овальную форму и размер (3 – 5) % (1 – 3) мкм. При окраске по Лейшману или Романовскому – Гимзе в ней дифференцируется гомогенная или вакуолизированная цитоплазма голубого цвета, центрально расположенное ядро и кинетопласт рубиново-красного цвета, который обычно обнаруживается в клетках системы мононуклеарных фагоцитов. Лейшмании в промастиготной стадии имеют веретенообразную форму длиной до 10 – 20 мкм и шириной до 4 – 6 мкм, при их окрашивании наряду с цитоплазмой, ядром и кинетопластом на переднем конце простейшего выявляет-

ся жгутик, с помощью которого осуществляется активное движение паразита. Патогены выявляются в теле москитов и при культивировании на среде NNN.

Лейшмании передаются кровососущими насекомыми – москитами родов *Phlebotomus*, *Lutzomyia*, семейства *Phlebotomidae*.

### **15.2.1. Лейшманиоз висцеральный**

Лейшманиоз висцеральный – трансмиссивная протозойная болезнь, характеризующаяся преимущественно хроническим течением, волнообразной лихорадкой, сплено- и гепатомегалией, прогрессирующей анемией, лейкопенией, тромбоцитопенией и кахексией.

Различают антропонозный (индийский висцеральный лейшманиоз, или кала-азар) и зоонозный висцеральный лейшманиоз (средиземноморско-среднеазиатский висцеральный лейшманиоз, или детский кала-азар; восточноафриканский висцеральный лейшманиоз; висцеральный лейшманиоз Нового Света). В России регистрируются спорадические завозные случаи болезни, преимущественно средиземноморско-среднеазиатского висцерального лейшманиоза.

*Этиология.* Возбудитель — *L. infantum*.

*Эпидемиология.* Средиземноморско-среднеазиат-

ский висцеральный лейшманиоз – зооноз, склонный к очаговому распространению. Различают 3 типа очагов инвазии: 1) природные очаги, в которых лейшмании циркулируют среди диких животных (шакалы, лисицы, барсуки, грызуны, в том числе суслики, и т. п.), являющихся резервуаром возбудителей; 2) сельские очаги, в которых циркуляция возбудителей происходит преимущественно среди собак – главных источников возбудителей, а также среди диких животных, способных иногда становиться источниками заражения; 3) городские очаги, в которых основным источником инвазии являются собаки, но возбудитель обнаруживается и у синантропных крыс. В целом собаки в сельских и городских очагах лейшманиоза представляют собой наиболее значимый источник заражения людей. Ведущий механизм заражения – трансмиссивный, через укус инвазированных переносчиков москитов рода *Phlebotomus*. Возможны заражение при гемотрансфузиях от доноров с латентной инвазией и вертикальная передача лейшманий. Болеют преимущественно дети от 1 до 5 лет, но нередко и взрослые – приезжие из эндемичных районов.

Заболеваемость носит спорадический характер, в городах возможны локальные эпидемические вспышки. Сезон заражения – лето, а сезон заболеваемости – осень того же или весна следующего года. Очаги

болезни располагаются между 45° с. ш. и 15° ю. ш. в странах Средиземноморья, в северо-западных районах Китая, на Ближнем Востоке, в Средней Азии, Казахстане (Кзыл-Ординская область), Азербайджане, Грузии.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* Инокулированные промастиготы лейшманий захватываются макрофагами, превращаются в них в амастиготы и размножаются. В месте внедрения паразитов формируется гранулема, состоящая из макрофагов, содержащих лейшмании, ретикулярных клеток, эпителиоидных и гигантских клеток (первичный эффект). Спустя несколько недель гранулема подвергается обратному развитию или рубцеванию.

В дальнейшем лейшмании могут проникать в регионарные лимфатические узлы, затем диссеминировать в селезенку, костный мозг, печень и другие органы. В большинстве случаев в результате иммунного ответа, в первую очередь реакций гиперчувствительности замедленного типа, происходит разрушение инвазированных клеток: инвазия приобретает субклинический или латентный характер. В последних случаях возможна передача возбудителей при гемотрансфузиях.

В случаях пониженной реактивности или при воздействии иммуносупрессорных факторов (например,



применение кортикостероидов и т. п.) отмечается интенсивное размножение лейшманий в гиперплазированных макрофагах, возникает специфическая интоксикация, происходит увеличение паренхиматозных органов с нарушением их функции. Гиперплазия звездчатых эндотелиоцитов в печени приводит к сдавлению и атрофии гепатоцитов с последующим интерлобулярным фиброзом печеночной ткани. Отмечаются атрофия пульпы селезенки и зародышевых центров в лимфатических узлах, нарушение костномозгового кроветворения, возникают анемия и кахексия.

Гиперплазия элементов СМФ сопровождается продукцией большого количества иммуноглобулинов, как правило не имеющих защитной роли и нередко обуславливающих иммунопатологические процессы. Часто развивается вторичная инфекция, амилоидоз почек. Во внутренних органах отмечаются изменения, характерные для гипохромной анемии.

Специфические изменения в паренхиматозных органах подвергаются обратному развитию при адекватном лечении. У реконвалесцентов формируется стойкий гомологичный иммунитет.

*Клиническая картина.* Инкубационный период составляет от 20 дней до 3 – 5 мес., иногда 1 год и более. В месте инокуляции лейшманий у детей 1 – 1,5 года, реже у более старших детей и взрослых возни-

кает первичный аффект в виде папулы, иногда покрытой чешуйкой. Важно правильно оценить этот симптом, так как он появляется задолго до общих проявлений болезни. В течении висцерального лейшманиоза различают 3 периода: начальный, разгара болезни и терминальный. В начальный период отмечаются слабость, понижение аппетита, адинамия, небольшая спленомегалия.

Период разгара болезни начинается с кардинального симптома – лихорадки, которая обычно имеет волнообразный характер с подъемами температуры тела до 39 – 40 °С, сменяющимися ремиссиями. Длительность лихорадки колеблется от нескольких дней до нескольких месяцев. Продолжительность ремиссии также различна – от нескольких дней до 1 – 2 мес.

Постоянным признаком висцерального лейшманиоза является увеличение и уплотнение печени и главным образом селезенки; последняя может занимать большую часть брюшной полости. Увеличение печени обычно менее значительно. При пальпации оба органа плотны и безболезненны; болезненность наблюдается обычно при развитии периспленита или перигепатита. Под влиянием лечения размеры органов уменьшаются и могут нормализоваться.

Для средиземноморско-среднеазиатского висцерального лейшманиоза характерно вовлечение в па-

тологический процесс периферических, мезентериальных, перибронхиальных и других групп лимфатических узлов с развитием полилимфаденита, мезаденита, бронхоаденита; в последних случаях может возникать приступообразный кашель. Часто выявляются пневмонии, вызываемые бактериальной флорой.

При отсутствии правильного лечения состояние больных постепенно ухудшается, они худеют (до кахексии). Развивается клиническая картина гиперспленизма, прогрессирует анемия, которая усугубляется поражением костного мозга. Возникают гранулоцитопения и агранулоцитоз, нередко развивается некроз миндалин и слизистых оболочек полости рта, десен (нома). Нередко развивается геморрагический синдром с кровоизлияниями в кожу, слизистые оболочки, носовыми и желудочно-кишечными кровотечениями. Выраженная спленогепатомегалия и фиброз печени приводят к портальной гипертензии, появлению асцита и отеков. Их возникновению способствует гипоальбуминемия. Возможны инфаркты селезенки.

Вследствие увеличения селезенки и печени, высокого стояния купола диафрагмы сердце смещается вправо, его тоны становятся глухими; определяется тахикардия как в период лихорадки, так и при нормальной температуре; артериальное давление обычно понижено. По мере развития анемии и интокси-

кации признаки сердечной недостаточности нарастают. Отмечается поражение пищеварительного тракта, возникает диарея. У женщин обычно наблюдается (олиго) аменорея, у мужчин снижается половая активность.

В гемограмме определяется уменьшение числа эритроцитов (до  $1 - 2 \% 10^{12}/л$  и менее) и гемоглобина (до  $40 - 50 г/л$  и менее), цветового показателя ( $0,6 - 0,8$ ). Характерны пойкилоцитоз, анизоцитоз, анизохромия. Отмечаются лейкопения (до  $2 - 2,5 \% 10^9/л$  и менее), нейтропения (иногда до  $10 \%$ ) при относительном лимфоцитозе, возможен агранулоцитоз. Постоянный признак – анэозинофилия, обычно выявляется тромбоцитопения. Характерно резкое повышение СОЭ (до  $90 мм/ч$ ). Снижаются свертываемость крови и резистентность эритроцитов. При кала-азаре у  $5 - 10 \%$  больных развивается кожный лейшманоид в виде узелковых и/или пятнистых высыпаний, появляющихся через  $1 - 2$  года после успешного лечения и содержащих в себе лейшмании, которые могут сохраняться в них годами и даже десятилетиями. Таким образом, больной с кожным лейшманоидом становится источником возбудителей на многие годы. В настоящее время кожный лейшманоид наблюдается только в Индии.

В терминальный период болезни развиваются ка-

хексия, падение мышечного тонуса, истончение кожи, через тонкую брюшную стенку проступают контуры огромной селезенки и увеличенной печени. Кожа приобретает «фарфоровый» вид, иногда с землистым или восковидным оттенком, особенно в случаях выраженной анемии.

Средиземноморско-среднеазиатский висцеральный лейшманиоз может проявляться в острой, подострой и хронической формах.

*Острая форма*, обычно выявляемая у детей младшего возраста, встречается редко, характеризуется бурным течением и при несвоевременном лечении заканчивается летально.

*Подострая форма*, более частая, протекает тяжело в течение 5 – 6 мес. с прогрессированием характерных симптомов болезни и осложнениями. Без лечения больные часто погибают.

*Хроническая форма*, самая частая и благоприятная, характеризуется продолжительными ремиссиями и обычно заканчивается выздоровлением при своевременном лечении. Наблюдается у детей старшего возраста и у взрослых.

Значительное число случаев инвазии протекает в субклинической и латентной формах.

*Прогноз.* Серьезный, при тяжелых и осложненных формах и несвоевременном лечении – неблагоприят-

ный; легкие формы могут заканчиваться спонтанным выздоровлением.

*Диагностика.* В эндемичных очагах клинический диагноз не труден. Подтверждение диагноза осуществляют с помощью микроскопического исследования. Лейшмании иногда обнаруживают в мазке и толстой капле крови. Наиболее информативным является обнаружение лейшманий в препаратах костного мозга: до 95 – 100 % положительных результатов. Проводят посев пунктата костного мозга для получения культуры возбудителя (на среде NNN обнаруживают промастиготы). Иногда прибегают к биопсии лимфатических узлов, селезенки, печени. Применяют также серологические методы исследования (РСК, НРИФ, ИФА и др.). Может быть использована биологическая проба с заражением хомячков.

У реконвалесцентов становится положительной внутрикожная проба с лейшманином (реакция Монтенегро).

*Дифференциальный диагноз* проводят с малярией, тифами, гриппом, бруцеллезом, сепсисом, лейкозом, лимфогранулематозом.

*Лечение.* Наиболее эффективными являются препараты 5-валентной сурьмы, пентамидина изотионат. Препараты сурьмы вводят внутривенно в течение 7 – 16 дней в постоянно возрастающей дозе. При неэф-

фективности препаратов сурьмы назначают пентамин по 0,004 г/кг/сут ежедневно или через день, на курс 10 – 15 инъекций.

Помимо специфических препаратов необходима патогенетическая терапия и профилактика бактериальных наслоений.

*Профилактика.* Основана на мероприятиях по уничтожению москитов, санации больных собак.

### **15.2.2. Лейшманиоз кожный**

Лейшманиоз кожный (*Leishmaniasis cutanea*) – трансмиссивный протозооз, эндемический для районов тропического и субтропического климата, клинически характеризующийся ограниченными поражениями кожи с последующими изъязвлением и рубцеванием. Клинические формы, тяжесть течения и исходы обусловлены иммунобиологической реактивностью организма.

Различают кожный лейшманиоз Старого Света (антропонозный и зоонозный подтипы) и кожный лейшманиоз Нового Света. В России регистрируются преимущественно завозные случаи болезни.

### **15.2.3. Лейшманиоз кожный зоонозный**

Син.: пустынно-сельский, влажный, остро некроти-

зирующийся кожный лейшманиоз, пендинская язва.

*Этиология.* Возбудитель *L. major*, отличающийся по антигенным и биологическим свойствам от возбудителя антропонозного (городского) кожного лейшманиоза — *L. minor*.

*Эпидемиология.* Основным резервуаром и источником инфекции является большая песчанка; установлена естественная зараженность других видов грызунов и некоторых хищников (ласка). Переносчики возбудителей — москиты рода *Phlebotomus*, в основном *Ph. papatasi*, которые становятся заразными через 6 — 8 дней после кровососания на грызунах. Заражение происходит через укус инфицированного москита. Характерна четкая летняя сезонность заболеваемости, совпадающая с летом москитов. Встречается в сельских районах. Восприимчивость всеобщая. В эндемичных районах выявляется заболеваемость преимущественно у детей и приезжих, так как большая часть местного населения вырабатывает активный иммунитет, повторные заболевания редки. Возможны эпидемические вспышки болезни.

Инвазия распространена в странах Африки, Азии (Индия, Пакистан, Иран, Саудовская Аравия, Йемен, Ближний Восток, Туркмения, Узбекистан).

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* В месте инокуляции лейшмании размножаются в мак-



рофагах и вызывают очаговое продуктивное воспаление с образованием специфической гранулемы (лейшманиомы), состоящей из макрофагов, эпителиальных, плазматических клеток, лимфоцитов и фибробластов. Макрофаги содержат большое число амастигот. Через 1 – 2 нед. в грануле развивается деструкция, образуется язва, которая затем рубцуется. Часто наблюдается лимфогенная диссеминация лейшманий с образованием последовательных лейшманиом, лимфангитов, лимфаденита. При гиперергической реактивности наблюдается туберкулоидный тип поражения, лейшмании в очагах поражения обнаруживаются редко. Гипоэргический тип реактивности обуславливает диффузно-инфильтрирующие формы болезни с большим числом возбудителей в очагах поражения.

*Клиническая картина.* Инкубационный период продолжается от 1 нед. до 1 – 1,5 мес., обычно 10 – 20 дней.

Различают следующие формы кожного лейшманиоза:

- 1 – первичная лейшманиома: а) стадия бугорка, б) стадия изъязвления, в) стадия рубцевания;
- 2 – последовательная лейшманиома;
- 3 – диффузно-инфильтрирующий лейшманиоз;
- 4 – туберкулоидный кожный лейшманиоз.

На месте внедрения лейшманий в кожу появляется первичная гладкая папула розового цвета, величиной 2 – 3 мм, которая быстро приобретает большие размеры, иногда напоминая фурункул с лимфангитом и воспалительной реакцией окружающих тканей, но малоболезненная при пальпации (первичная лейшманиома). Спустя 1 – 2 нед. начинается центральный некроз лейшманиомы с последующим образованием язвы различной формы и размером до 1,0 – 1,5 см и более, с подрытыми краями, обильным серозно-гнойным, часто сукровичным отделяемым, умеренно болезненной при пальпации.

Вокруг первичной лейшманиомы часто формируются множественные (от 5 – 10 до 100 – 150) мелкие узелки (бугорки обсеменения), которые изъязвляются и, сливаясь, образуют язвенные поля. Локализуются лейшманиомы обычно на открытых участках кожи верхних и нижних конечностей, на лице.

Через 2 – 4, иногда 5 – 6 мес. начинается эпителизация и рубцевание язвы.

С момента появления папулы до формирования рубца проходит не более 6 – 7 мес. Иногда наблюдаются изъязвление и рубцевание области лимфангитов и лимфаденитов. Туберкулоидный и диффузно-инфильтрирующий типы поражения наблюдаются редко. Вторичная бактериальная инфекция задержи-

вает выздоровление.

*Прогноз.* Благоприятный, но могут возникать косметические дефекты.

*Диагностика.* Основывается на анализе клинико-эпидемиологических данных и результатах микроскопического исследования содержимого в соскобах из дна язвы или краевого инфильтрата, в котором обнаруживаются внутриклеточно и внеклеточно расположенные паразиты. Возможно использование биологической пробы. При туберкулоидном типе обнаруживается положительная реакция Монтенегро. *Дифференциальная диагностика.* Дифференцировать кожный лейшманиоз приходится с эпителиомами, лепрой, туберкулезом кожи, сифилисом, тропическими язвами.

*Лечение.* Тактика лечения и выбор препарата зависят от стадии и тяжести заболевания. На ранних стадиях может быть эффективным внутрикожное обкалывание лейшманиом раствором мепакрина (акрихина), мономицина, уротропина, берберины сульфата, использование мазей и примочек, содержащих указанные средства. На стадии язвы эффективно лечение мономицином (взрослым по 250 тыс. ЕД трижды в день, 10 млн ЕД на курс, детям – 4 – 5 тыс. ЕД/кг 3 раза в день), аминохинолом (0,2 г трижды в день, на курс 11 – 12 г). Эффективно применение лазеротера-

пии, особенно в стадии бугорка, после которой не образуются грубые рубцы. В тяжелых случаях применяют препараты 5-валентной сурьмы.

*Профилактика.* Проводят комплекс мероприятий по борьбе с москитами и пустынными грызунами. Эффективна вакцинация живой культурой *L. major*, которую проводят не позднее чем за 3 мес. до въезда в эндемичный район. Вакцина обеспечивает пожизненный иммунитет.

Антропонозный кожный лейшманиоз характеризуется меньшей выраженностью и более медленной динамикой («язва-годовик») поражений.

### **15.3. Токсоплазмоз**

Токсоплазмоз (*Toxoplasmosis*) – паразитарное заболевание, характеризующееся хроническим течением, поражением нервной системы, лимфаденопатией, увеличением печени и селезенки, частым поражением скелетных мышц, миокарда и глаз. Для врожденного токсоплазмоза свойственны тяжелые поражения нервной системы и глаз.

*Исторические сведения.* Возбудитель токсоплазмоза открыт в 1908 г. итальянским ученым А. Сплэндоре. Одновременно Ш. Николь [и др.] у диких животных в Тунисе обнаружили во внутренних органах

неподвижных одноклеточных паразитов, выделили их в самостоятельный род *Toxoplasma* (арка, дуга) и присвоили им видовое название *Toxoplasma gondii*.

Патогенное значение токсоплазм для человека установил Кастеллани (1914), обнаруживший паразитов у солдата, погибшего в Цейлоне.

В 1916 г. А. И. Федорович при исследовании крови на малярию обнаружила токсоплазмы у ребенка, она же выявила этих паразитов у собак. Чешский офтальмолог Янки (1923) детально описал случай врожденного токсоплазмоза у 11-месячного ребенка, погибшего при явлениях гидроэнцефалии, левостороннего микрофтальма и двусторонней колобомы желтого пятна.

Важные всесторонние исследования по токсоплазмозу людей и животных проведены американским вирусологом А. Сэбином [и др.] (1937 – 1955). Ими были изучены особенности внутриклеточного размножения паразитов и разработана серодиагностика (РСК) токсоплазмоза.

**Этиология.** Возбудитель токсоплазмоза *Toxoplasma gondii* относится к типу простейших (*Protozoa*), классу споровиков (*Sporozoa*), отряду кокцидий (*Coccidia*). Форма тела возбудителя зависит от фазы развития. В фазе трофозои́та он приобретает форму полумесяца и имеет размеры 4 – 7 мкм в дли-

ну и 2 – 4 мкм в ширину. Снаружи тело покрыто двухслойной пелликулой. Цитоплазма гомогенная с мелкими гранулами. Диаметр ядра 1,5 – 2 мкм. По методу Романовского – Гимзы цитоплазма окрашивается в голубые тона, ядро – в рубиново-красные. Тип движения у токсоплазм скользящий.

Токсоплазмы проходят фазы полового и бесполого размножения. Половое размножение паразитов осуществляется в кишечных эпителиальных клетках домашних кошек и диких видов семейства кошачьих – окончательных хозяев токсоплазм. Образовавшиеся в результате этого ооцисты с фекалиями выделяются во внешнюю среду, где паразиты могут сохранять жизнеспособность в течение длительного времени. При достаточной температуре, влажности и доступе кислорода в каждой ооцисте через несколько дней образуется по две спороцисты с четырьмя спорозоитами; такие ооцисты являются инвазионными.

Бесполое размножение токсоплазмы проходят в организме различных млекопитающих и человека – промежуточных хозяев паразита. Будучи облигатными внутриклеточными паразитами, токсоплазмы размножаются в клетках системы макрофагов путем продольного деления или почкования (эндодиогения). Размножившиеся паразиты заполняют инвазированную клетку, образуя псевдоцисты, не имеющие соб-

ственной оболочки. При разрушении таких клеток (псевдоцист) высвобождаются токсоплазмы, которые инвазируют здоровые клетки, где вновь формируют псевдоцисты. Истинные цисты могут образовываться и во внутренних органах при хроническом токсоплазмозе. Они либо подвергаются обызвествлению, либо разрушаются с выходом токсоплазм и проникновением последних в здоровые клетки, что влечет за собой рецидив заболевания. Разные штаммы токсоплазм отличаются неодинаковой вирулентностью и антигенной структурой. В целом *T. gondii* считается паразитом с относительно низкой патогенностью. Беспрецедентную опасность представляют *T. gondii* лишь для беременных при их заражении в ранние сроки беременности, так как в 40 % случаев происходит вертикальная передача возбудителя плоду с последующими тяжелыми поражениями.

Токсоплазмы в стадии трофозоитов неустойчивы к воздействию термических и некоторых химических агентов. Они быстро погибают при нагревании до 55 °С и в течение 5 – 10 мин от воздействия 50 % спирта, 1 % раствора фенола, 1 % раствора хлороводородистой кислоты, 2 % раствора хлорамина.

Культивирование токсоплазм производится в куриных эмбрионах и на культурах тканей. Для поддержания их используют и лабораторных животных (белых

мышей и др.).

*Эпидемиология.* Токсоплазмоз – зооноз с преимущественно фекально-оральным и иногда вертикальным механизмом заражения. Резервуаром паразитов являются многие виды домашних и диких млекопитающих и птиц, среди которых могут возникать эпизоотии.

Известны антропоургические и природные очаги инвазии. В антропоургических очагах источником возбудителей являются домашние кошки – окончательные хозяева паразита, выделяющие с фекалиями ооцисты токсоплазм, которые в течение многих месяцев могут выживать в почве дворов, садов и огородов, в песке, в том числе и детских песочницах.

Промежуточные хозяева токсоплазм (сельскохозяйственные и домашние животные, грызуны, птицы и др.) обычно являются эпидемиологическим тупиком, за исключением животных – добычи кошек (грызуны и т. п.). Контакт человека с промежуточными хозяевами токсоплазм неопасен. Человек, являясь промежуточным хозяином паразитов, безопасен для окружающих.

Заражение человека токсоплазмозом, как правило, происходит алиментарным путем: при заглатывании цист, содержащихся в сыром или недостаточно термически обработанном мясе, в особенности свиней,



кроликов, овец (например, при опробовании мясного фарша); при заглатывании ооцист, выделенных кошками (при загрязнении рук песком, почвой, при уходе за кошками). В случае свежего заражения токсоплазмами во время беременности может происходить внутриутробное инвазирование плода.

Установлена невозможность заражения токсоплазмозом при трансфузии донорской крови, при различных парентеральных манипуляциях, при контакте с кровью больных (в ходе хирургических, гинекологических и при иных процедурах). Вместе с тем известны случаи внутрилабораторного заражения токсоплазмозом в результате проникновения высоковирулентных штаммов возбудителя при повреждении кожи иглой, пастеровской пипеткой и прочими контаминированными инструментами.

Токсоплазмоз широко распространен во многих странах мира с различными климато-географическими условиями. Особое значение токсоплазмоз имеет для районов с теплым и жарким климатом.

Восприимчивость людей к токсоплазмозу невелика, более восприимчивы лица молодого возраста, у людей старше 60 лет заболевание встречается крайне редко. Токсоплазмоз может выступать как оппортунистическая инвазия при СПИДе.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.*

Воротами инвазии служат органы пищеварения; внедрение возбудителя происходит преимущественно в нижних отделах тонкой кишки. Затем токсоплазмы с током крови достигают регионарных (мезентеральных) лимфатических узлов. Здесь простейшие размножаются, вызывая воспалительные изменения с формированием гранулем, напоминающих по клеточному составу туберкулезные или бруцеллезные гранулемы. Затем паразиты проникают в кровь и гематогенно разносятся по всему организму, фиксируясь в органах системы мононуклеарных фагоцитов (печень, селезенка, лимфатические узлы). Кроме того, избирательно поражаются нервная система, миокард, скелетные мышцы. В этих органах происходит размножение токсоплазм; затем, по мере формирования иммунитета, образуются цисты, которые могут сохраняться в организме десятки лет или пожизненно. В нервной системе, мышцах образуются очаги некроза с последующей их кальцификацией. Важное значение в патогенезе инвазий имеет аллергическая перестройка организма.

У большей части зараженных людей каких-либо клинических проявлений не бывает. Возникает первично-латентная форма токсоплазмоза со стойкой компенсацией патологического процесса. Лишь иногда (около 1 % всех инвазированных) наблюдаются

вялотекущие, рецидивирующие хронические формы токсоплазмоза и крайне редко (0,2 – 0,5 % от числа больных с хроническими формами) – острые формы токсоплазмоза с декомпенсированным процессом и тяжелым течением. При внутриутробном заражении в первые месяцы беременности чаще наступает гибель плода и самопроизвольный выкидыш или мертворождение. Не исключается возможность эмбриопатии и рождения детей с дефектами развития. При инвазировании в поздний период беременности ребенок рождается с признаками генерализованного токсоплазмоза.

Патоморфологически при токсоплазмозе выявляются изменения в лимфатических узлах и большинстве органов в виде гранулем, очагов некроза и обызвествления.

*Клиническая картина.* Инкубационный период при лабораторных заражениях человека длится около 2 нед. При естественном заражении длительность инкубационного периода определить трудно, так как токсоплазмоз обычно протекает в виде первично-латентной или первично-хронической формы с мало заметным началом заболевания. В зависимости от механизма инвазирования различают приобретенный и врожденный токсоплазмоз. По течению он может быть острым, хроническим и латентным.

*Приобретенный токсоплазмоз* можно разделить на следующие клинические формы: а) острый токсоплазмоз; б) хронический токсоплазмоз; в) латентный токсоплазмоз. Последняя форма подразделяется на первично-латентную без каких-либо клинических проявлений и с редкими обострениями и на вторично-латентную, при которой нередко отмечаются резидуальные проявления (кальцификация, рубцы после хориоренитита, снижается зрение и др.). Эта форма чаще дает обострения.

*Острый токсоплазмоз* – генерализованная форма болезни, характеризующаяся острым началом, лихорадкой, выраженной общей интоксикацией, увеличением печени и селезенки. Встречается исключительно редко. Могут наблюдаться полиморфная экзантема и тяжелые поражения ЦНС (энцефалит, менингоэнцефалит). Острые формы могут протекать без симптомов энцефалита (тифоподобные или экзантемные формы). Энцефалит всегда выявляется на фоне других признаков генерализованного токсоплазмоза (лихорадка, увеличение печени и селезенки, миокардиты и др.). Заболевание протекает тяжело и нередко с летальным исходом. При стихании патологического процесса заболевание переходит во вторично-хроническую форму с резидуальными явлениями (симптоматическая эпилепсия, снижение интеллекта и др.).

*Хронический токсоплазмоз* – длительное, вялотекущее заболевание, характеризующееся субфебрилитетом, симптомами хронической интоксикации, на фоне которых появляются множественные органические поражения: нервной системы, глаз, миокарда, мышц и др. Заболевание начинается постепенно. Больные жалуются на общую слабость, снижение аппетита, нарушение сна, раздражительность, головную боль, снижение памяти, сердцебиение и боли в сердце, боли в мышцах, суставах, иногда нарушение зрения.

При обследовании почти у всех больных отмечается субфебрилитет, который может длиться месяцами или выявляться в виде волн различной продолжительности, чередующихся с периодами апирексии. Частый симптом – генерализованная лимфаденопатия. Увеличиваются как периферические (шейные, затылочные, подмышечные, паховые), так и мезентериальные лимфатические узлы. Иногда мезаденит бывает резко выражен, что обуславливает ошибочные диагнозы туберкулезного мезаденита, аппендицита, аднексита и др. Лимфатические узлы вначале мягкие, болезненные при пальпации, затем уменьшаются в размерах, становятся плотными, малоболезненными или безболезненными. Печень увеличена более чем у половины больных, при пальпации может быть умеренно болезненной. Значительных наруше-

ний функции печени не наблюдается. Нередко выявляется увеличение селезенки. Частым проявлением токсоплазмоза бывает специфический миозит. Наблюдаются боли в мышцах, в толще которых можно прощупать болезненные уплотнения, а при рентгенографии у части больных удается выявить кальцификаты в мышцах. Возможны боли в суставах, но без признаков их воспалительных изменений.

Часто поражается сердечно-сосудистая система, что проявляется артериальной гипотензией, иногда тахикардией и нарушениями ритма. Отмечаются смещение границ сердца влево, приглушение тонов сердца, признаки сердечной недостаточности – картина миокардита. При электрокардиографическом обследовании почти у всех больных выявляются очаговые или диффузные изменения миокарда. Перикард и эндокард не поражаются.

Органы дыхания при хроническом токсоплазмозе страдают редко, симптомы напоминают проявления пневмоцистоза.

Отмечается снижение аппетита. Больные жалуются на сухость во рту, тошноту, тупые боли в эпигастриальной области, вздутие живота, задержку стула, нередко наблюдается похудение. При исследовании желудочного сока выявляются снижение секреции и уменьшение кислотности. Рентгенологически опреде-

ляется нарушение моторной функции толстого отдела кишечника.

Изменения нервной системы отмечаются у большинства больных токсоплазмозом. Они довольно разнообразны. Относительно редко поражаются периферические нервы, чаще в патологический процесс вовлекается ЦНС. Иногда это проявляется в виде умеренно выраженных невротических симптомов (эмоциональная лабильность, снижение работоспособности, раздражительность, мнительность, канцерофобия и др.). У некоторых больных развиваются тяжелые неврозы по типу истерии, часто наблюдаются диэнцефальные расстройства, может возникнуть симптоматическая эпилепсия. Как правило, бывают вегетативно-сосудистые нарушения. Часто отмечаются поражения глаз: хориоретинит, увеит, прогрессирующая близорукость. Нарушаются функции эндокринных органов (расстройства менструального цикла, импотенция, вторичная надпочечниковая недостаточность, реже снижается функция щитовидной железы).

При исследовании периферической крови выявляются лейкопения, нейтропения, относительный лимфоцитоз, тенденция к увеличению количества эозинофильных лейкоцитов. СОЭ остается нормальной.

*Латентный токсоплазмоз* характеризуется тем,

что при тщательном клиническом обследовании больного не удается выявить симптомов токсоплазмоза (при первично-латентной форме) или отмечают лишь резидуальные явления в виде старых очагов хориоретинита, кальцификатов, склерозированных лимфатических узлов (при вторично-латентной форме). Диагноз латентной формы основан на обнаружении положительных серологических реакций или внутрикожной пробы с токсоплазмином.

*Врожденный токсоплазмоз* подразделяется на следующие формы: 1) острая; 2) хроническая; 3) латентная; 4) резидуальный токсоплазмоз (гидроэнцефалия, олигофрения, эпилепсия и др.). Встречается эта форма относительно редко. Возникает в результате трансплацентарной передачи возбудителя при заражении женщин во время беременности. Острая форма врожденного токсоплазмоза протекает тяжело в виде общего генерализованного заболевания, которое проявляется выраженной интоксикацией, лихорадкой, увеличением печени (нередко с желтухой) и селезенки, макулопапулезной экзантемой. У многих детей на этом фоне развиваются тяжелый энцефалит и поражение глаз (преимущественно в виде хориоретинита).

При переходе врожденного токсоплазмоза в хроническую форму наблюдаются последствия энцефа-



лита в виде гидроцефалии, олигофрении, симптома- тической (височной или джексоновской) эпилепсии, а также различные поражения органов зрения, вплоть до микро- и анофтальма. Вначале эти проявления отмечаются на фоне субфебрилитета, интоксикации, миозитов, лимфаденопатии. Затем постепенно активность процесса стихает и сохраняются лишь послед- ствия энцефалита. В этих случаях можно говорить о резидуальном врожденном токсоплазмозе.

*Прогноз.* При приобретенном токсоплазмозе – бла- гоприятный, при врожденном – серьезный.

*Диагностика.* Распознавание токсоплазмоза осно- вывается на тщательном клиническом обследовании больных, включая данные специального исследова- ния органов (ЭКГ, осмотр глазного дна, рентгеногра- фия черепа и пораженных мышц). Учитывая, что по- ложительные серологические и аллергические реак- ции часто встречаются у здоровых лиц (до 30 %) и у больных другими заболеваниями, оценивать их сле- дует осторожно. Отрицательные результаты сероло- гических реакций и особенно отрицательная внутри- кожная проба с токсоплазмином позволяют полно- стью исключить хронический токсоплазмоз. Положи- тельные результаты реакций указывают лишь на ин- вазированность человека токсоплазмами. diagnosti- ческое значение они приобретают лишь при выявле-

нии у больного характерных для токсоплазмоза симптомов: длительный субфебрилитет, симптомы хронической интоксикации, лимфоаденопатия, изменения сердечной мышцы, увеличение печени, кальцификаты в мозге и в мышцах, очаги хориоретинита. Сероконверсия у беременных может иметь важное диагностическое значение.

Из серологических реакций наиболее распространена РСК с токсоплазменным антигеном, более чувствительными являются реакции с красителем Сэбина – Фельдмана и НРИФ, которые становятся положительными через 1 – 2 нед. после заражения.

Из аллергологических методов применяются внутрикожная проба с токсоплазмином, титрационная проба с токсоплазмином, реакция повреждения нейтрофильных лейкоцитов и реакция бласттрансформации лимфоцитов.

Наибольшее диагностическое значение имеет паразитологический метод. Он основан на обнаружении возбудителя при микроскопии окрашенных мазков крови, центрифугата церебральной жидкости, пунктата или биоптатов лимфатических узлов, миндалин, а также гистологических срезов тканей органов трупов. При прерывании беременности на токсоплазмы исследуют плаценту, околоплодные воды и оболочки. Наибольшее значение имеет метод биопроб на лабо-

раторных животных (мышах) с последующим (через 7 – 10 дней) приготовлением мазков из перитонеальной жидкости и окрашиванием их по Романовскому – Гимзе.

*Лечение.* Терапия больных токсоплазмозом должна быть комплексной. При остром токсоплазмозе основное значение принадлежит этиотропным препаратам, которые оказывают активное воздействие на трофозоиты. Используется хлоридин (дараприм), который назначают по 0,025 г (2 – 3 раза в сутки в течение 5 – 7 дней) в комбинации с сульфадимезином (по 2 – 4 г/сут в течение 7 – 10 дней). Рекомендуется проведение 3 курсов с интервалом в 7 – 10 дней. Рекомендован как наиболее эффективный 3 – 4-недельный курс хлоридина в сочетании с сульфадимезином (ежедневно по 4 г дробными дозами). Хлоридин при этом назначают взрослым в 1-й день в дозе 75 – 100 мг, со 2-го дня и до конца курса – по 25 мг/сут. Лечение проводят под контролем периферической крови из-за токсического действия обоих препаратов на костный мозг и при одновременном назначении 6 – 10 мг фолиевой кислоты.

Дети с врожденным токсоплазмозом получают хлоридин по 1 мг/кг/сут. Суточная доза сульфадимезина у детей составляет 100 мг/кг. Применяются и другие препараты, обладающие этиотропным действием, в

частности аминохинол, хингамин (делагил), сульфаниламиды (бисептол, сульфапиридазин, сульфадиметоксин и др.), антибиотики тетрациклинового ряда, метронидазол.

При хронических формах токсоплазмоза возбудитель в организме больных находится почти исключительно в форме цист, на которые указанные выше препараты практически не действуют. В этих случаях хороший эффект дает комплексная терапия, включающая 5 – 7-дневный курс химиотерапии (хингамин, или делагил, тетрациклин) для подавления токсоплазм в стадии трофозоитов в сочетании с витаминами, средствами неспецифической сенсibilизации (димедрол, пипольфен, супрастин, кортикостероиды в небольших дозах). В обязательном порядке проводится курс специфической иммунотерапии токсоплазмином. Для каждого больного подбирают индивидуальное рабочее разведение препарата с помощью титрационной пробы (диаметр гиперемии и инфильтрации кожи на месте введения должен быть не более 10 мм). Токсоплазмин в выбранном разведении вводят внутрикожно в первый день по 0,1 мл в три места, на второй день – 4 инъекции по 0,1 мл, а затем ежедневно добавляют по одной инъекции и к 8-му дню доводят число инъекций до 10. Во время лечения токсоплазмином ежедневно проводят общее ультра-

фиолетовое облучение в нарастающей дозе с  $1/4$  до 1 биодозы. Беременные, если у них выявляются положительные результаты РСК и внутрикожной пробы и отсутствуют клинические проявления токсоплазмоза, лечению не подлежат. Беременные, больные хронической формой токсоплазмоза, нуждаются в проведении профилактического курса иммунотерапии. Наибольшую угрозу для беременной представляет свежее инфицирование. В этих случаях проводят химиотерапию (2 курса). Химиотерапевтические препараты нельзя назначать в первые 3 мес. беременности, так как многие из них, особенно хлоридин, сульфадимезин и тетрациклин, обладают тератогенным действием и могут вызвать повреждение плода.

*Профилактика.* Включает мероприятия по борьбе с токсоплазмозом домашних животных, ограничение контакта с кошками, соблюдение правил личной гигиены для предупреждения попадания ооцист через загрязненные руки, запрещение употребления сырого мясного фарша и недостаточно термически обработанного мяса. Особенно тщательно эти правила должны соблюдаться во время беременности.

## **15.4. Балантидиаз**

Балантидиаз (*Balantidiasis*) (син. дизентерия инфу-

зорная) – кишечное зоонозное протозойное заболевание, характеризующееся язвенным поражением толстой кишки и симптомами общей интоксикации.

*Исторические сведения.* Впервые сообщение о заболевании человека балантидиазом было представлено шведским врачом П. Мальмстеном в 1857 г., обнаружившим балантидиев в кале 2 больных, страдавших поносом. Ему же принадлежит первое описание патологоанатомической картины заболевания у человека. К 1861 – 1862 гг. относят первые находки балантидиев у свиней, зараженность которых может достигать до 60 – 80 %.

После работы Н. Соловьева (1901), установившего внутриклеточный паразитизм балантидиев, балантидиаз был выделен в самостоятельную нозологическую форму. *Этиология.* Возбудитель болезни — *Balantidium coli* относится к семейству *Balantididae*, классу *Ciliata* (ресничные инфузории), типу *Protozoa*.

*B. coli* является наиболее крупным представителем паразитических простейших человека. Жизненный цикл паразита включает две стадии – вегетативную и цистную. Вегетативная форма *B. coli* овальная, более узкая с одной стороны; размеры – 50 – 80 мкм в длину и 35 – 60 мкм в ширину. Тело инфузории покрыто пелликулой и расположенными в виде спиральных рядов ресничками длиной 4 – 6 мкм, колебательные

движения которых обеспечивают вращательно-поступательное движение возбудителя. На переднем конце *B. coli* расположено ротовое отверстие – перистом, окруженное ресничками длиной до 10 – 12 мкм, способствующими захвату пищевых комочков. На противоположном конце тела имеется цитопиг.

Под пелликулой определяется эктоплазма, в средней части и на заднем конце расположены 2 сократительные вакуоли. Эндоплазма инфузории мелкозернистая, содержит вакуоли, заключающие бактерии, крахмал, эритроциты и лейкоциты. После окрашивания удается дифференцировать ядерный аппарат, состоящий из бобовидной формы макронуклеуса и микронуклеуса.

Вегетативные формы *B. coli* размножаются путем двойного деления, однако в определенные периоды возможен половой процесс по типу конъюгации.

Вегетативные формы паразита чувствительны к неблагоприятным условиям внешней среды и быстро в ней погибают: в фекалиях могут сохраняться до 5 – 6 ч. Цисты *B. coli* округлой формы, достигают 50 – 60 мкм в диаметре. Различают двухконтурную оболочку и ядерный аппарат в виде макро- и микронуклеуса, иногда – вакуоль.

Цистная форма может сохранять жизнеспособность во внешней среде в течение нескольких недель.

*Эпидемиология.* Балантидиаз – кишечный зооноз. Резервуаром возбудителей являются свиньи, почти всегда инвазированные *B. coli*. Выявлена зараженность крыс, собак, но их роль в эпидемиологии балантидиаза не выяснена. В крайне редких случаях, при особо неблагоприятных условиях инвазированный человек может становиться дополнительным резервуаром возбудителя.

Механизм заражения – фекально-оральный, реализуемый водным путем, через воду, зараженную фекалиями свиней. Дополнительными факторами передачи возбудителя могут служить почва, овощи, синантропные мухи.

Балантидиаз регистрируется преимущественно среди сельских жителей, занимающихся свиноводством, при этом показатели зараженности колеблются от 1 – 3 до 28 %. Наибольшее число случаев балантидиаза описано в странах Азии, Европы и Америки.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* Проглоченные цисты *B. coli* достигают восходящих отделов толстой кишки и, превращаясь в вегетативные формы, размножаются преимущественно в слепой кишке. Паразитирование инфузорий в просвете может сопровождаться слабовыраженными общетоксическими расстройствами.

Благодаря способности синтезировать гиалурони-



дазу, балантидии приобретают возможность внедряться в слизистую оболочку толстой кишки, вследствие чего развивается гиперемия пораженных участков, на которых далее образуются эрозии и язвы. Отмечается усиление пролиферации эпителия кишечных крипт, его некроз с образованием эрозий, на месте которых в дальнейшем могут формироваться глубокие язвы.

Миграция *B. coli* в подслизистую основу обуславливает образование воспалительного отека, лимфоцитарной, гистиоцитарной и сегментоядерной инфильтрации, иногда – микроабсцессов.

Язвенные дефекты расположены, как правило, в местах перегибов кишечной стенки преимущественно в слепой, сигмовидной и прямой кишках. Язвы различаются по размеру и срокам образования, площадь некоторых из них может достигать нескольких квадратных сантиметров. Язвы расположены вдоль складок слизистой оболочки, края их неровные, подрытые, дно покрыто желеобразными некротическими массами, часто черного цвета. Окружающие участки слизистой оболочки гиперемированы, отечны.

В патологический процесс часто вовлекается червеобразный отросток с развитием гнойного и некротического аппендицита.

Описаны поражения миокарда, печени, тонкой киш-

ки.

Паразитирование *B. coli*, развитие воспалительной реакции и гнойно-некротических изменений в толстой кишке обуславливают образование токсичных субстанций, ответственных за развитие интоксикационного синдрома в клинической картине заболевания.

*Клиническая картина.* Балантидиаз может протекать в субклинической, острой, хронической непрерывной и хронической рецидивирующей формах. В очагах инвазии возможно носительство *B. coli*.

Инкубационный период составляет 1 – 3 нед., но бывает и более коротким. Субклиническая форма характеризуется отсутствием признаков интоксикации и дисфункции кишечника. Заболевание распознается при эндоскопическом исследовании, которое выявляет катарально-геморрагическое или язвенное поражение слизистой оболочки толстой кишки; возможны нарушения функциональных проб печени, эозинофилия.

Острая форма балантидиаза протекает обычно с выраженными явлениями общей интоксикации и симптомами колита, в зависимости от степени выраженности которых различают легкую, средней тяжести и тяжелую формы болезни. Заболевание начинается, как правило, остро, с повышения температуры до высоких цифр. Лихорадочная реакция ча-

сто имеет неправильный характер. Возникают головная боль, тошнота, многократная рвота. Прогрессирует общая слабость. Постоянными признаками балантидиаза являются сильные боли в животе и диарея. Стул обильный, жидкий, часто с примесью крови и гноя, гнилостным запахом. Частота дефекаций может колебаться от 3 – 5 при легких до 15 – 20 раз в сутки при тяжелых формах заболевания. По мере прогрессирования балантидиаза снижается масса тела больных, заметно нарушается трудоспособность.

Продолжительность острой формы – около 2 мес. При отсутствии своевременной терапии заболевание переходит в хроническую форму.

Хроническая рецидивирующая форма балантидиаза протекает 5 – 10 лет, (иногда и более) с чередованием периодов обострения (до 1 – 2 или 3 – 4 нед.) и периодов ремиссии (до 3 – 6 мес.). Признаки общей интоксикации менее выражены, чем при острой форме болезни, кишечные расстройства часто превалируют над общетоксическими.

Хроническая непрерывная форма балантидиаза характеризуется монотонным течением с умеренно выраженными токсическими и кишечными проявлениями на протяжении ряда лет. При отсутствии этиотропного лечения может приводить к кахексии.

В случае вовлечения в патологический процесс

червеобразного отростка развивается клиническая картина острого аппендицита, сопровождающаяся повышением температуры, появлением местных признаков раздражения брюшины, симптомов Ровзинга, Ситковского, Щеткина – Блюмберга и др.

В ряде случаев наблюдается развитие характерных осложнений: кишечное кровотечение, перфорация язв толстой кишки с развитием различного гнойного перитонита. Кишечные осложнения могут обусловить летальный исход заболевания.

*Прогноз.* При своевременном распознавании и адекватной терапии обычно благоприятный. Летальность в эндемичных очагах около 1 %. При sporadicческой заболеваемости наблюдались высокие показатели летальности – до 16 – 29 %, в настоящее время эти показатели снизились.

*Диагностика.* Диагноз балантидиаза основывается на данных эпидемиологического и профессионального анамнеза, указывающих на пребывание в эндемичном районе или на контакт со свиньями; клинических проявлениях болезни с длительной неправильной лихорадкой, болями в животе и многократным жидким стулом с гнилостным запахом; результатах эндоскопического исследования, выявляющего характерные язвенные дефекты в толстой кишке.

Верифицируется диагноз паразитологическим ме-

тодом – обнаружением вегетативных форм *B. coli* в фекалиях или биоптатах края язв, в мазках язвенного содержимого.

*Дифференциальная диагностика.* Дифференциальный диагноз проводится с острой дизентерией, кишечным амебиазом, неспецифическим язвенным колитом, кишечным дисбактериозом.

*Лечение.* Наиболее эффективным препаратом считается окситетрациклин, который используется в дозе 500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 10 дней.

Наряду с этиотропной терапией показаны дезинтоксикационные средства и препараты, повышающие общую реактивность организма. При тяжелых формах проводят гемотерапию.

Развитие признаков острого аппендицита или кишечных осложнений является показанием к экстренному хирургическому вмешательству.

Выписка реконвалесцентов осуществляется при условии клинического выздоровления и отрицательных результатах паразитологического копрологического исследования.

*Профилактика.* Заключается в соблюдении санитарно-гигиенических норм при уходе за свиньями, обеззараживании их фекалий, а также в своевременном выявлении и адекватном лечении больных.

## 15.5. Амебиаз

Амебиаз (син. амебная дизентерия) – протозойная инфекция, характеризующаяся язвенным поражением толстой кишки, возможностью образования абсцессов в различных органах (печень, головной мозг, легкие и др.) и склонностью к затяжному и хроническому течению.

*Исторические сведения.* Возбудителя амебиаза – дизентерийную амебу – впервые обнаружил Ф. А. Леш в 1875 г. в Петербурге в кале больного, длительное время страдавшего кровавым поносом.

В 1883 г. Кох в Египте, проводя патологоанатомическое исследование трупов людей, погибших от дизентерии, в четырех случаях обнаружил амеб в гистологических срезах тканей кишечных язв и стенках абсцесса печени. Ему удалось выявить амеб и в испражнениях двух больных дизентерией. В самостоятельную нозологическую форму под названием амебной дизентерии это заболевание было выделено Каунсильменом и Лиффлером в 1991 г. В настоящее время оно сохранилось для обозначения амебного поражения кишечника, а под названием «амебиаз» подразумевается поражение любого органа *Entamoeba histolytica*.

В 1903 г. Ф. Шаудин представил подробное описание дизентерийной амебы, присвоив ей название *Entamoeba histolytica*.

В 1912 г. в практику лечения амебиаза был введен солянокислый эметин, отличающийся высокой амебоцидной активностью.

**Этиология.** Возбудитель амебиаза — *Entamoeba histolytica* — относится к семейству *Entamoebidae*, классу *Sarcodinae* (ложноножковых), типу *Protozoa*. Жизненный цикл дизентерийной амебы включает две стадии — вегетативную (трофозоит) и покоя (циста), которые могут переходить одна в другую в зависимости от условий обитания в организме хозяина.

Вегетативная стадия цикла развития паразита включает в себя 4 формы амеб: тканевую, большую вегетативную, просветную и предцистную, каждая из форм имеет морфологические и функциональные особенности.

Тканевая форма дизентерийной амебы длиной 20 — 25 мкм обладает высокой подвижностью и инвазионной способностью. Движение осуществляется толчкообразно с помощью псевдоподий. Тканевая форма обнаруживается только при остром амебиазе в пораженных органах и редко в испражнениях больного человека. Большая вегетативная форма (*forma magna*) длиной от 30 — 40 до 60 — 80 мкм обладает подвижно-

стью (с помощью псевдоподий) и способностью к фагоцитозу эритроцитов (эритрофаг). Данная форма паразита обнаруживается только при кишечном амебиазе в свежесвыделенных фекалиях больного человека. Просветная форма амебы (*forma minuta*) длиной до 15 – 20 мкм обладает малой подвижностью. Эта форма амебы обитает в просвете толстой кишки и обнаруживается в испражнениях реконвалесцентов острого кишечного амебиаза, при хроническом рецидивирующем течении болезни и у носителя амеб (после приема слабительного средства). Предцистная форма длиной 12 – 20 мкм, малоподвижная, обнаруживается в кале реконвалесцентов острого кишечного амебиаза и у носителей амеб после приема слабительного средства.

Вегетативная форма амеб нестойка во внешней среде, в фекалиях больного человека погибает через 30 мин.

Стадия покоя дизентерийной амебы существует в виде цист различной степени зрелости. Цисты округлой формы и диаметром до 9 – 14 мкм обнаруживаются в кале реконвалесцентов острого кишечного амебиаза, у больных хроническим рецидивирующим амебиазом в стадии ремиссии и у носителей амеб.

При попадании цист в толстую кишку человека происходит разрушение их оболочек, и из них выходит



четырёхъядерная материнская форма амебы, при делении которой образуются 8 одноядерных амеб. При благоприятных условиях они размножаются, превращаясь в вегетативные формы, которые обитают в проксимальных отделах толстой кишки. Цисты отличаются высокой устойчивостью к факторам внешней среды. Во влажных фекалиях при температуре 17 – 20 °С и в воде, свободной от бактериальной сапрофитной флоры, они не утрачивают жизнеспособности около 1 мес., в затемненной и увлажненной почве – до 8 дней. В охлажденных пищевых продуктах, на фруктах, овощах, предметах домашнего обихода цисты способны жить несколько дней. Губительное действие на цисты оказывает высокая температура. Воздействие низкой температуры (–20 ... –21 °С) цисты переносят несколько месяцев. Высушивание губит цисты почти мгновенно.

Обычные дезинфицирующие вещества в зависимости от химического состава и концентрации по-разному действуют на цисты: 5 % раствор формалина и 1 % раствор хлорамина не оказывают на них заметного отрицательного влияния. В растворе сулемы (1: 1000) цисты погибают в течение 4 ч, в растворе крезола (1: 250) – через 5 – 15 мин. Раствор зметина слабой концентрации (1: 5 000 000) оказывает на цисты губительное действие.

*Эпидемиология.* Амебиаз – кишечный антропоноз. Источником инфекции является человек, выделяющий цисты *E. histolytica* в окружающую среду. Эпидемиологически наиболее опасны носители амеб, а также реконвалесценты острого кишечного амебиаза и больные хроническим рецидивирующим амебиазом в стадии ремиссии. Выделение цист инвазированными лицами может продолжаться многие годы, а за сутки один носитель амеб может выделять с фекалиями 300 млн цист и более. Больные с острыми проявлениями кишечного амебиаза, выделяющие с фекалиями преимущественно вегетативные формы паразита, нестойкие во внешней среде, эпидемиологической опасности не представляют.

Механизм передачи инфекции – фекально-оральный. Возможны различные пути распространения амебиаза – пищевой, водный, контактно-бытовой. Факторами передачи возбудителя чаще являются пищевые продукты, особенно овощи и фрукты, реже – вода, предметы домашнего обихода, белье, посуда, игрушки, дверные ручки и т. д. В условиях антисанитарии возможно заражение при непосредственном (прямом) контакте с цистовыделителем. Рассеиванию цист амеб способствуют синантропные мухи и тараканы. В кишечнике этих насекомых цисты *E. histolytica* сохраняют жизнеспособность до 48 – 72 ч.

Болеют амебиазом все возрастные группы населения обоего пола, но преимущественно мужчины в возрасте 20 – 58 лет. Особо восприимчивы к амебиазу женщины в III триместре беременности и послеродовом периоде, что связано, вероятно, с особенностями клеточного иммунного ответа у беременных, а также лица, получившие иммунодепрессивную терапию.

Амебиазу свойственна спорадическая заболеваемость, возможность эпидемических вспышек ставится под сомнение. Заболевания регистрируются круглогодично, с максимумом в жаркие месяцы, когда механизм передачи реализуется с наибольшей полнотой, а сопротивляемость организма снижена в связи с перегреванием, нарушением водно-электролитного обмена и др.

Амебиаз встречается во всех странах мира, но особенно высокая заболеваемость наблюдается в странах тропического и субтропического климата, в том числе Средней Азии и Закавказье.

Заболеваемость амебиазом повсюду значительно ниже частоты носительства дизентерийной амебы. Соотношение между заболеваемостью и носительством в эндемичных районах 1: 7, в остальных – от 1: 21 до 1: 23.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* У большинства инвазированных цисты и просветные

формы амёб могут долго существовать в кишечнике, не вызывая заболевания. При неблагоприятных условиях (снижение сопротивляемости организма, дефицит белка, дисбактериоз и др.) амёбы внедряются в стенку кишки, где размножаются. В патогенезе амёбиоза большое значение имеет степень вирулентности штаммов возбудителя. Штаммы с более высокой вирулентностью чаще выделяются от больных кишечным амёбиозом, чем от бессимптомных цистовыделителей. Существенное значение принадлежит микробному пейзажу в кишечнике. Некоторые виды бактерий способствуют внедрению амёб в ткани, их присутствие в толстой кишке является фактором, способствующим возникновению заболевания. Проникновение в стенку кишки обеспечивается собственными ферментами амёб, обладающими протеолитической активностью.

В кишечнике происходят цитолиз эпителия и некроз тканей с образованием язв.

Патологический процесс при кишечном амёбиозе в основном локализуется в слепой и восходящей ободочной кишке. Иногда поражается прямая кишка, еще реже – другие отделы кишечника.

В типичных случаях ранняя стадия кишечного амёбиоза проявляется гиперемией и отеком слизистой оболочки, возникновением на ней мелких эрозий и

возвышающихся узелков с желтой точкой на вершине. Узелки заполнены детритом и содержат вегетативные формы дизентерийной амебы. Разрушение узелков вследствие некроза приводит к образованию язв. Величина язв колеблется от нескольких миллиметров до 2 – 2,5 см в диаметре. Язвы, имеющие вид колб, отличаются набухшими подрытыми краями; они окружены зоной гиперемии и разобщены участками здоровой ткани. Глубокое дно язв, достигающее подслизистой основы, покрыто гноем. В толще ткани и дна язв обнаруживаются амебы с фагоцитированными эритроцитами.

При тяжелом течении кишечного амебиоза, сопровождающемся распадом тканей, под слизистой оболочкой возникают синусы, которые, соединяясь, образуют обширные язвы с неправильной формы краями. Углубление язв до мышечной и серозной оболочек может вызвать перфорацию кишечной стенки и развитие гнойного перитонита – осумкованного или чаще диффузного. Заживление и рубцевание глубоких язв приводит к стенозу толстой кишки с развитием частичной и полной непроходимости. Глубокие изъязвления стенки кишки обуславливают появление кишечных кровотечений.

Гематогенная диссеминация амеб вызывает развитие внекишечного амебиоза с формированием аб-

сцессов в печени, легких, головном мозге и других органах. Длительный, хронически протекающий кишечный амебиаз может послужить причиной образования кист, полипов и амебом. Амебомы представляют собой опухолевидные образования в стенке толстой кишки, состоящие из грануляционной ткани, фибробластов и эозинофильных лейкоцитов.

*Клиническая картина.* Согласно рекомендации Комитета экспертов ВОЗ (1970), различают три основные формы клинически манифестного амебиоза: 1) кишечный амебиоз; 2) внекишечный амебиоз; 3) кожный амебиоз.

*Кишечный амебиоз, или амебная дизентерия.* Основная и наиболее частая клиническая форма инвазии. Инкубационный период продолжается от 1 – 2 нед. до 3 мес. и дольше. Заболевание может протекать в тяжелой, средней тяжести и легкой форме. При остром кишечном амебиозе самочувствие больных остается удовлетворительным длительное время, интоксикация не выражена, температура тела нормальная или субфебрильная. Лишь у небольшой части больных появляются общая слабость, быстрая утомляемость, головные боли, снижение аппетита, чувство тяжести в эпигастрии, иногда кратковременные боли в животе, метеоризм. Кардинальным симптомом кишечного амебиоза является расстройство стула. В

начальный период стул обильный, каловый, с прозрачной слизью, 4 – 6 раз в сутки, с резким запахом. Затем частота дефекации возрастает до 10 – 20 раз в сутки, стул теряет каловый характер, представляет собой стекловидную слизь. Позже примешивается кровь, что придает испражнениям вид малинового желе. В острой форме болезни возможны постоянные или схваткообразные различной интенсивности боли в животе, усиливающиеся при дефекации. В случае поражения прямой кишки появляются мучительные тенезмы. Живот мягкий или слегка вздут, болезненный при пальпации по ходу толстой кишки.

При эндоскопическом исследовании толстой кишки обнаруживаются язвы величиной от 2 до 10 – 20 мм в диаметре, чаще всего на вершинах складок. Язвы имеют отечные, набухшие, покрытые края; дно может достигать подслизистой основы, покрыто слоем и некротическими массами. Язва окружена зоной (пояском) гиперемии. Слизистая оболочка, свободная от язв, выглядит малоизмененной, практически нормальной, но иногда может определяться небольшая отечность ее и гиперемия.

Ирригоскопия выявляет неравномерное заполнение отделов толстой кишки, наличие спазма и быстрого опорожнения кишечника.

Острые проявления кишечного амебиаза сохраня-

ются обычно не более 4 – 6 нед. Затем без специфического лечения обычно происходит улучшение самочувствия и купирование колитного синдрома. Ремиссия может продолжаться от нескольких недель до нескольких месяцев, вслед за ней наступает возврат всех или большинства симптомов амебиаза. Заболевание принимает хронический характер и без специфического лечения продолжается многие годы и даже десятилетия.

Различают рецидивирующее и непрерывное течение хронического кишечного амебиаза. При рецидивирующей форме заболевания периоды обострения чередуются с периодами ремиссии, во время которых стул оформляется, а самочувствие больных становится хорошим. При непрерывном течении периоды ремиссий отсутствуют, заболевание протекает с периодическим ослаблением или усилением клинических проявлений.

При хроническом течении кишечного амебиаза постепенно развивается астенический синдром, дефицит белков и витаминов. Больные предъявляют жалобы на неприятный вкус во рту, чувство жжения и болезненность языка. Аппетит снижен или отсутствует. В период обострения частота дефекаций достигает 20 – 30 раз в сутки и более. Болевой синдром при этом не выражен или отсутствует совсем. Черты лица



заостряются. Язык обложен белым или серым налетом. Живот обычно втянут, при пальпации безболезненный в подвздошных областях, реже по ходу всей толстой кишки.

У большинства больных выявляются симптомы поражения сердечно-сосудистой системы; лабильность пульса, тахикардия, приглушение сосудистых тонов сердца и расширение его границ. Печень при неосложненном кишечном амебиазе обычно нормальных размеров, но иногда незначительно увеличивается, при пальпации безболезненна или чувствительна.

При длительном течении кишечного амебиаза в гемограмме обнаруживаются анемия, эозинофилия, моноцитоз, лимфоцитоз, увеличение СОЭ.

В запущенных случаях нарастает истощение, развивается кахексия, от которой и наступает смерть.

При эндоскопическом исследовании больного хроническим кишечным амебиазом выявляются те же изменения, что и в острой фазе болезни, а также отсутствие гаустрации, иногда рубцовые изменения со стенозированием кишечника. Амебомы при рентгеноскопии образуют дефекты наполнения и имитируют опухоли.

При кишечном амебиазе могут развиваться многочисленные осложнения, среди которых наиболее

распространены периколиты, перфорация стенки кишечника с последующим перитонитом, гангрена слизистой оболочки, отслойка ее (расслаивающий колит), кровотечение, острый специфический аппендицит, амебомы, стриктуры кишечника, выпадение прямой кишки и др.

Некоторые авторы считают осложнениями кишечного амебиоза все варианты внекишечной локализации амебного процесса.

*Внекишечный амебиоз.* Одна из клинических форм инвазии. Наиболее часто встречается *амебиоз печени*. Он может возникнуть во время острых проявлений кишечного амебиоза или спустя несколько месяцев и даже лет. Известно, однако, что у 30 – 40 % больных не удается выявить в анамнезе кишечные проявления амебиоза. Более часто болеют мужчины, чем женщины (соотношение 96: 4).

Амебиоз печени протекает остро, подостро и хронически. Наблюдается в двух клинических формах: в виде амебного гепатита и абсцесса печени.

*Острый амебный гепатит* развивается чаще всего на фоне симптомов кишечного амебиоза. В течение нескольких дней происходит равномерное увеличение печени, иногда значительное, которое сопровождается болями в правом подреберье, обычно без иррадиации. При пальпации печень несколько уплот-

нена и умеренно болезненна. Желтуха развивается редко. Температура тела чаще субфебрильная с периодическими подъемами до высоких цифр, но может оставаться нормальной. В гемограмме определяется умеренный лейкоцитоз.

Постоянными симптомами абсцесса печени являются увеличение печени и нередко боли с локализацией их в месте развития патологического процесса. Боли могут быть различной интенсивности, иррадиируют в правое плечо, усиливаются при глубоком дыхании, пальпации печени, перемене положения больного в постели. Температура поднимается до 39 °С и выше, температурные кривые приобретают ремиттирующий, гектический или постоянный тип. Лихорадка сопровождается ознобами; при снижении температуры наблюдается усиленное потоотделение.

Выражены явления интоксикации. Характерен вид больных: исхудание, ввалившиеся щеки и глаза, заостренные черты лица, подавленность. Тургор кожи снижен, иногда кожные покровы приобретают землистый оттенок. В тяжелых случаях появляется отечность кожи, стоп и голеней.

У больных амебным абсцессом печени страдает сердечно-сосудистая система. Тоны сердца приглушены или глухие, максимальное и минимальное давление понижено. Пульс учащен. Иногда развивается

желтуха. Живот обычно вздут, слабо участвует в акте дыхания, в правом подреберье нередко определяется мышечное напряжение. Часто выявляется пастозность подкожной клетчатки кожи грудной клетки справа. Рентгенологическое исследование выявляет высокое состояние диафрагмы с уменьшением подвижности правого купола, при поддиафрагмальной локализации абсцесса может определяться выпот в правом плевральном синусе.

При хроническом течении амёбного абсцесса печени лихорадка становится неправильной, нарастают слабость, истощение, держатся постоянно давящие боли в правом подреберье. Печень увеличена, болезненна, при локализации абсцесса на передней поверхности ее он может прощупываться в виде опухолевидного образования (до 10 см в диаметре). Абсцессы бывают одиночные или множественные, локализуются они, как правило, в правой доле печени.

В гемограмме при амёбном абсцессе печени находят нейтрофильный лейкоцитоз ( $15 - 50 \% \cdot 10^9/\text{л}$ ) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, СОЭ повышена. При длительном течении развивается гипохромная анемия.

Абсцессы печени осложняются перигепатитом, поддиафрагмальным абсцессом, а при их прорыве – гнойным перитонитом, плевритом, перикардитом, ме-

диастинитом.

Летальность при амёбных абсцессах печени без специфического лечения достигает 25 % и выше.

При гематогенном заносе амёб в легкие или при прорыве абсцесса печени в плевральную полость развивается амёбиаз легких. Клинически он протекает как специфическая плевропневмония или абсцесс легкого.

При пневмонии появляются боли в груди, кашель, сухой или со скудной мокротой, иногда с примесью крови. Температура тела нормальная или субфебрильная. Перкуторно выявляется притупление, аускультативно – мелкопузырчатые хрипы. Рентгенологическое исследование обнаруживает инфильтративные изменения в легких без признаков образования полости. В периферической крови иногда определяется небольшой нейтрофильный лейкоцитоз, СОЭ повышена. Пневмонии отличаются вялым течением и без специфического лечения могут переходить в абсцессы легкого.

Амёбные абсцессы легких, как правило, принимают хроническое течение. Температура субфебрильная с периодическими высокими подъемами. Больные выделяют большое количество мокроты с кровью («шоколадная» мокрота, «анчоусный соус»), в которой можно обнаружить амёбы. Развиваются язвенный

ларингит и трахеит. Рентгенологически определяется полость в пораженном легком с горизонтальным уровнем содержащейся в ней жидкости.

Абсцессы легких приводят иногда к гнойному плевриту, эмпиеме, пиопневмотораксу, перикардиту, печеночно-легочным свищам и др.

Амебы из кишечника могут гематогенно проникать в головной мозг, где возможно возникновение амебных абсцессов с развитием очаговых и общемозговых симптомов. У больных отмечаются сильные головные боли, тошнота, рвота; температура тела субфебрильная или нормальная. Неврологическая симптоматика зависит от локализации абсцессов и степени поражения мозговых центров. Прижизненная диагностика затруднена.

Описаны амебные абсцессы селезенки, почек, женских половых органов с соответствующей симптоматикой.

Амебиаз кожи в подавляющем большинстве случаев является вторичным процессом. На коже, главным образом перианальной области, промежности и ягодиц, появляются эрозии и/или язвы. Амебные язвы могут образовываться вокруг гнойных свищей печени или вблизи операционных швов после вскрытия амебных абсцессов. Язвы глубокие, малоболезненные, с почерневшими краями, издают неприятный запах. В

соскобе из язв обнаруживаются вегетативные формы амёб.

*Прогноз.* При отсутствии специфической терапии серьезный, при несвоевременной диагностике внекишечного амёбиоза – плохой. При раннем распознавании и правильной терапии амёбиоза прогноз благоприятный.

*Диагностика.* В диагностике амёбиоза имеют значение тщательно собранный эпидемиологический анамнез, анамнез заболевания, данные клинического обследования больных. Помогают распознаванию ректороманоскопия и биопсия слизистой оболочки кишки, рентгенологическое исследование. При поражении печени с диагностической целью прибегают к сканированию, УЗИ, гепатолиенографии, лапароскопии, лапаротомии с пункцией абсцесса.

Решающим для диагноза является обнаружение большой вегетативной формы амёбы в испражнениях, тканевой формы в мокроте, содержимом абсцессов, материале из дна язв, полученном путем соскоба, забора кюреткой, аспирации и т. д. Выявления просветных форм и цист амёб в кале недостаточно для окончательного диагноза.

Исследуют свежеполученный кал (не позднее 10 – 15 мин после дефекации); иногда требуется многократное паразитологическое изучение фекалий. При

остром амебиазе диагностическая провокация слабительными средствами противопоказана, в стадии ремиссии хронического кишечного амебиаза повторное паразитологическое изучение фекалий проводится нередко после дачи больным солевого слабительного.

Если исследование свежих испражнений на месте невозможно, их пересылают в лабораторию в консерванте.

Основным методом обнаружения амеб является микроскопия нативных препаратов испражнений. Широко используется изучение мазков, окрашенных раствором Люголя и железным гематоксилином по Гейденгайну, которые могут храниться неограниченное время.

Дополнительным и вспомогательным методом паразитологической диагностики амебиаза может служить культивирование амеб на искусственных питательных средах с бактериями (среда Робинсона и др.).

Ценные данные для распознавания всех форм амебиаза, но особенно внекишечных и амебом, можно получить при постановке иммунологических (серологических) реакций. Так, при кишечном амебиазе иммунологические методы положительны у 60 – 70 % больных, при амебном абсцессе печени – не менее чем у



95 – 99 %. Наиболее чувствительны РНГА, ИФМ, ВИ-ЭФ, меньшей чувствительностью обладают РНИФ и РСК. В некоторых случаях в целях диагностики амебиаза заражают лабораторных животных (котят, крысят, хомячков и др.) исследуемым материалом.

*Дифференциальная диагностика.* Кишечный амебиаз дифференцируют от других протозойных инфекций дизентерии, неспецифического язвенного колита, рака кишечника, а при амебном абсцессе печени – от гнойных холециститов, рака желчных путей, иногда от малярии, висцерального лейшманиоза. При абсцессах в легких следует иметь в виду туберкулез, абсцедирующие пневмонии другой этиологии. *Лечение.* Для специфической терапии амебиаза предложено большое количество эффективных препаратов, которые подразделяются на следующие группы:

- амебоциды прямого действия – хиниофон (ятрен), дийодохин, энтеросептол, мексаформ, интестопан, осарсол, мономицин и др. эффективны при локализации амеб в просвете кишки;

- амебоциды косвенного действия – препараты тетрациклиновой группы эффективны при локализации амеб как в просвете кишки, так и в стенке, их назначают после острых клинических проявлений амебиаза в сочетании с тканевыми амебоцидами;

- тканевые амебоциды – эметина гидрохлорид, де-

гидроэметин, амбильгар действуют на амеб преимущественно в стенке кишки и в печени;

– тканевые амебоциды – хлорохин (делагил, хингамин), резохин преимущественно действуют на амеб в печени и в других органах, но не в кишечнике;

– амебоциды универсального действия – метронидазол (флагил, трихопол, клион), тинидазол (фасижин) эффективны при любых формах амебиаза.

Схема лечения зависит от клинической картины:

– при бессимптомном носительстве амеб назначают ятрен по 650 мг 3 раза в день в течение 20 сут;

– для лечения больных с легкими и среднетяжелыми формами кишечного амебиаза (неосложненного) рекомендуют назначение метронидазола по 750 мг 3 раза в день в течение 5 – 10 сут в сочетании с ятrenom в вышеуказанной дозировке или с дополнительным назначением тетрациклина по 0,5 г 4 раза в день в течение 5 сут;

– при тяжелых формах кишечного амебиаза к вышеуказанным препаратам (метронидазол + ятрен или метронидазол + тетрациклин) добавляют дегидроэметин внутримышечно в дозе 1,0 – 1,5 мг/кг в день (не более 60 мг в день) в течение 5 сут.

Для лечения больных с внекишечными осложнениями назначают метронидазол по 750 мг 3 раза в день в течение 5 – 10 дней в сочетании с ятrenom (хинио-

фоном) по 650 мг 3 раза в день в течение 20 сут или вместо ятрена используют хлорохин фосфат (хингамин, делагил) в дозе первые два дня по 1 г/сут, затем по 0,5 г в день в течение 4 нед. Кроме того, назначают дегидроэметин внутримышечно по 1 мг/кг в день в течение 10 сут. В некоторых случаях к указанным выше препаратам дополнительно назначается фуразолидон (по 0,1 г 4 раза в день в течение 10 сут), который хотя и не дает эффекта без других препаратов, но в комплексе с ними улучшает результаты терапии. При абсцессах печени, не поддающихся консервативному лечению (как правило, превышают 2 см в диаметре), показана чрескожная пункция под контролем УЗИ с последующим его дренированием и промыванием полости с использованием амебоцидных средств (делагил, эметин). Эффективно трансумбиликальное введение амебоцидных препаратов (эметин, делагил). Необходима также патогенетическая и симптоматическая терапия в широком объеме.

*Профилактика.* Мероприятия, направленные на источник инфекции, включают выявление и лечение цистовыделителей и носителей амеб. Мероприятия, направленные на перерыв передачи инфекции, совпадают с таковыми при острых кишечных инфекциях.

# ВОПРОСЫ К ГЛАВЕ

1. Дайте определение малярии как наиболее важной тропической инвазии с исключительно высоким риском завоза в страны с умеренным климатом, в том числе в Россию.
2. Возможно ли образование очагов малярии вне тропиков?
3. Какая фаза жизненного цикла плазмодиев развивается в организме окончательного хозяина, а какая промежуточного?
4. Опишите клиническую картину малярии с учетом типа возбудителя.
5. Перечислите принципы лабораторной диагностики малярии.
6. Перечислите противоэпидемические и профилактические средства против малярии.
7. Приведите классификацию лейшманиозов (по локализации поражения, источнику заражения и географическому признаку).
8. Перечислите кардинальные и постоянные симптомы висцерального лейшманиоза. Какая из его форм опасна для жизни?
9. Перечислите современные противолейшманиозные лекарственные средства и принципы патогенети-

ческой терапии.

10. Укажите первичную локализацию патологического процесса в кишечнике при амебиазе: а) прямая кишка; б) сигмовидная кишка; в) двенадцатиперстная кишка; г) слепая кишка и восходящий отдел толстой кишки.

11. Дайте характеристику основным осложнениям амебиаза.

12. Дайте характеристику вариантам течения токсоплазмоза и возможности лабораторной диагностики.

13. Проведите дифференциальную диагностику амебиаза и дизентерии, балантидиаза, неспецифического язвенного колита, новообразования толстого кишечника.

## Глава 16. ГЕЛЬМИНТОЗЫ

Гельминтозы (*Helminthoses*) – группа болезней, вызываемых паразитическими червями – гельминтами (от греч. *helmins, helminthos* – паразитические черви).

У человека описано более 250 видов гельминтов, из них в России наибольшее значение имеют представители следующих классов:

– круглых червей: возбудители аскаридоза, анкилостомидозов, стронгилоидоза, трихинеллеза, энтеро-

биоза, трихоцефалеза;

– ленточных червей: возбудители тениаринхоза, тениоза, гименолепидоза, дифиллоботриозов, эхинококкозов;

– сосальщиков: возбудители фасциолезов, описторхозов, клонорхоза, метагонимоза, парагонимозов.

Наиболее разнообразна гельминтофауна в тропических странах, где нередко полиинвазии (паразитирование в организме человека двух и более видов гельминтов одновременно).

В своем развитии гельминты проходят ряд последовательных стадий (жизненный цикл), при этом половозрелые стадии (имаго) паразитируют в организме окончательного хозяина, а выделяемые им пропативные стадии гельминтов (яйца, личинки) развиваются или во внешней среде (геогельминты), или паразитируют в организме промежуточных хозяев (биогельминты). Человек может быть как окончательным, так и промежуточным хозяином гельминтов. Пропативные стадии, выделяемые острицами и карликовым цепнем, способны к инвазии без предварительного развития во внешней среде, поэтому вызываемые ими болезни относят к контагиозным гельминтозам.

Гельминтозы, возбудители которых не могут завер-

шить жизненный цикл без участия человека, относят к *гельминтоантропонозам*, а гельминтозы, возбудители которых способны к существованию независимо от человека, – к *гельминтозонозам*. Гельминтозам свойственно очаговое распространение. Очаги гельминтоантропонозов определяются территорией обитания человеческого коллектива (геогельминтозы), а также популяции промежуточных хозяев (биогельминтозы). Гельминтозонозы распространяются как на территории населенных пунктов (антропоургические очаги), так и независимо от них (природные очаги).

В зависимости от пути проникновения инвазионных стадий паразитов в организм человека различают пероральные и перкутанные гельминтозы (табл. 42). Локализация имагинальных стадий гельминтозов в организме окончательного хозяина позволяет выделить кишечные и внекишечные (кровеносных или лимфатических сосудов, легких, гепатобилиарной и панкреатической систем, соединительной ткани и др.) гельминтозы. Человек может быть инвазирован одновременно несколькими гельминтами с различной локализацией в органах (полиинвазия). Личиночная стадия некоторых гельминтов (эхинококков, свиного цепня и др.) в теле человека не превращается в половозрелую стадию и может паразитировать в течение многих

лет, обуславливая ведущие клинические проявления инвазий (ларвальные гельминтозы).

Таблица 42

## Важнейшие гельминтозы человека, распространенные в России

Гельминтозы	Антропонозы		Зоонозы	
	пероральные	перкутанные	пероральные	перкутанные
Геогельминтозы	Аскаридоз Анкилостомоз Стронгилоидоз Трихоцефалез	Анкилостомоз Некатороз Стронгилоидоз		
Биогельминтозы	Тениаринхоз Тениоз		Трихинеллез Дифиллоботриозы Описторхозы Клонорхоз Фасциолезы Парагонимозы Метагонимоз Эхинококкозы	Шистомос- ный дерма- тит
Контагиозные гельминтозы	Энтеробиоз Гименолепидозы			

В развитии инвазионного процесса различают ряд последовательных фаз, характеризующихся определенной симптоматикой.

*Острая* или *ранняя* фаза инвазии обусловлена внедрением возбудителя и паразитированием личинок, вызывающих аллергическую реакцию немедленного и замедленного типов на антигены личиночных стадий. Симптомы аллергоза наиболее demonstra-



тивны при заражении трематодами и нематодами, личинки которых часто совершают сложную миграцию по различным отделам человеческого организма (кровь, печень, легкие, серозные оболочки и др.). Продолжительность этой фазы инвазии составляет 2 – 4 нед. Сходная, но более тяжелая клиническая картина может наблюдаться в случаях заражения человека мигрирующими личинками зоонозных гельминтов, не достигающими половой зрелости в человеческом организме (симптомокомплекс *larva migrans*).

*Латентная фаза* развивается вслед за острой и определяется постепенным созреванием молодого гельминта, локализовавшегося в тропном для него органе. *Хроническая фаза* инвазии определяется паразитированием зрелого гельминта с образованием пропативных стадий (яиц, личинок). При этом вначале в связи с высокой репродуктивной способностью червей наблюдаются наиболее выраженные патологические проявления, постепенно стихающие по мере снижения активности гельминта в позднем периоде этой фазы инвазии. Гельминты оказывают на организм хозяина токсическое, аллергенное, иммуносупрессивное, конкурентное трофическое воздействие и нередко вызывают механическое повреждение различных тканей и органов.

Клинические проявления хронической фазы инва-

зии в значительной мере определяются видом паразита и его тропностью к различным системам организма, характером возникающих осложнений, а также интенсивностью инвазии (числом паразитирующих гельминтов). Продолжительность хронической фазы гельминтозов связана с длительностью жизни червей и колеблется от нескольких недель до многих лет.

*Исходами* инвазии после изгнания или гибели паразита могут быть как полное выздоровление, так и разнообразные резидуальные проявления, иногда инвалидизирующие пораженного человека.

Диагноз инвазии гельминтами основывается на анализе комплекса эпидемиологических и клинико-лабораторных данных и требует подтверждения методами специфической диагностики – паразитологическим, серологическим и иммунологическим.

Паразитологические методы исследования предполагают обнаружение гельминтов, их личинок или яиц в тканях, экскретах или секретах организма. В острой фазе инвазии, в случаях низкой интенсивности инвазии, а также для обнаружения гельминтов, пропативные стадии которых не выделяются во внешнюю среду, применяют серологические тесты (РСК, ИФА, РПГА и др.) или иммунологические методы (кожные аллергические пробы и др.), разработанные для ряда инвазий (эхинококкозы, цистицеркоз, трихинеллез

и др.).

Борьба с гельминтозами достигается осуществлением комплекса мероприятий – дегельминтизации (лечение инвазированных), девастации (уничтожение различных стадий паразитов во внешней среде), санитарно-ветеринарными, санитарно-просветительными и др.

## **16.1. Кишечные гельминтозы**

Из группы кишечных гельминтозов наибольшее значение для нашей страны имеют аскаридоз, анкилостомидозы, стронгилоидоз, трихинеллез, трихоцефалез, энтеробиоз, тениаринхоз, тениоз, гименолепидозы, дифиллоботриозы, метагонимоз.

### **16.1.1. Аскаридоз**

**Этиология.** Возбудитель — *Ascaris lumbricoides* – крупная нематода (длина самок 20 – 40 см, самцов – 15 – 25 см) с заостренным на концах телом, покрытым плотной кутикулой. Хвостовой конец тела самца загнут в брюшную сторону. Яйца аскарид размером (0,05 – 0,07) × (0,04 – 0,05) мм покрыты плотной шероховатой оболочкой.

**Эпидемиология.** Аскаридоз – пероральный геогельминтоз, антропоноз. Окончательный хозяин и

единственный источник инвазии – человек, в тонкой кишке которого паразитируют половозрелые аскариды. Откладываемые самкой яйца выделяются с фекалиями и созревают до инвазионной стадии в почве при высоком содержании кислорода, влажности не менее 8 % в течение 12 – 16 сут. Оптимальной температурой для развития яиц в почве является 24 °С.

Заражение человека происходит в теплое время года с пищевыми продуктами и водой, содержащими инвазионные яйца аскарид. Восприимчивость к инвазии всеобщая, дети поражаются чаще, чем взрослые. В результате повторных заражений формируется относительный иммунитет. Аскаридоз распространен в мире исключительно широко.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* В ранней фазе инвазии вышедшие из яиц личинки аскарид проникают через стенку тонкой кишки в бассейн воротной вены и гематогенно мигрируют в печень (к 5 – 6-му дню инвазии), затем в легкие (к 8 – 10-му дню), совершая в них две линьки. Из альвеол они проникают в ротоглотку и после заглатывания со слюной к 14 – 15-му дню достигают тонкой кишки, где после двух линек становятся половозрелыми. Общая продолжительность периода от инвазирования до первой кладки яиц составляет 10 – 12 нед. Продолжительность жизни аскариды – около года.

В ранней, миграционной фазе аскаридоза развиваются интоксикация и сенсibilизация организма человека продуктами обмена личинок, наиболее выраженные в периоды линек, когда осуществляется тесный контакт гельминта с тканями человека. В меньшей степени эти факторы выражены в хронической фазе инвазии, усиливаясь в случае резорбции продуктов распада погибших паразитов. Большое место в патогенезе занимают механические травмы кишечной стенки, сосудов печени, легких мигрирующими личинками. Зрелые гельминты также могут повреждать стенку кишки (вплоть до перфорации) и мигрировать в организме человека, что приводит к крайне неблагоприятным последствиям.

При условии массивной инвазии развивается витаминная и алиментарная недостаточность.

Инвазия аскаридами способствует нарушению кишечного эубиоза, вследствие иммуносупрессивного эффекта оказывает неблагоприятное воздействие на течение дизентерии, брюшного тифа, сальмонеллеза, вирусного гепатита, туберкулеза и других болезней.

*Клиническая картина.* Проявления аскаридоза в ранней фазе болезни отличаются полиморфизмом, варьируют от латентных, стертых до тяжелых клинических форм. При манифестных формах признаки заболевания появляются в первые дни инвазии: недо-

могание, снижение активности и работоспособности, слабость, раздражительность, потливость, головная боль, повышение температуры (от субфебрильной до 38 – 40 °С). Нередко наблюдаются артралгии, миалгии, кожный зуд и уртикарная экзантема.

У некоторых больных в период миграции личинок в печень возникают боли в правом подреберье, чувство дискомфорта в животе, гепатомегалия, сопровождающиеся нерезкими нарушениями функциональных проб печени.

Для клинической картины ранней фазы инвазии особенно характерно поражение легких (синдром Леффлера). Появляется кашель, чаще сухой, иногда со скудной мокротой и примесью крови, он может иметь астматическую окраску. Выявляются одышка и боли в груди, особенно сильные при возникновении плеврита, выслушивается большое количество разнообразных хрипов, однако притупление перкуторного звука выявляется сравнительно редко. При повторной рентгеноскопии легких обнаруживаются множественные «летучие инфильтраты» Леффлера, которые быстро меняют конфигурацию и, исчезая в одном месте, появляются в другом.

Нередко выявляются симптомы повреждения сердечно-сосудистой системы (тахикардия, снижение артериального давления и др.). Гемограмма характери-

зуется выраженной эозинофилией (до 4 – 60 %, иногда выше) при нормальном количестве лейкоцитов или небольшом лейкоцитозе. Иногда можно наблюдать гиперлейкоцитоз и лейкомоидные реакции эозинофильного типа, СОЭ обычно нормальная, иногда повышена до 20 – 40 мм/ч.

Хроническая фаза аскаридоза (кишечная) может протекать бессимптомно, но обычно наблюдаются умеренно выраженные симптомы нарушения функции желудочно-кишечного тракта. Тяжелые формы инвазии развиваются весьма редко. У больных снижается аппетит, они худеют, жалуются на боли в животе, часто схваткообразные и довольно сильные, тошноту, рвоту, иногда появляется диарея или запор и их чередование. Дети становятся капризными, плохо спят, быстро утомляются, задерживается их психомоторное развитие и снижается интеллект. У взрослых снижается работоспособность.

В гемограмме в этой фазе аскаридоза изменений, как правило, нет, иногда обнаруживается небольшая эозинофилия.

*Осложнения.* Большая часть осложнений аскаридоза связана с повышением двигательной активности зрелых аскарид. Особенно часто они попадают в червеобразный отросток, вызывая острый аппендицит. Заползание гельминтов в желчные протоки мо-

жет вызвать желчную колику и обтурационную желтуху, гнойный холецистит, восходящий холангиогепатит, абсцесс печени, перитонит. Проникновение аскарид в протоки поджелудочной железы вызывает тяжелый панкреатит. Возможны непроходимость кишечника, перфорация его стенок, заплзание аскарид по пищеводу в глотку, а затем в дыхательные пути с развитием асфиксии. Описаны единичные случаи обнаружения аскарид в правом желудочке сердца, легочной артерии, околоносовых пазухах.

*Прогноз.* В подавляющем большинстве случаев благоприятный, при развитии осложнений существенно ухудшается.

*Диагностика.* В ранней фазе опорными моментами диагностики являются симптомы поражения легких в сочетании с высокой эозинофилией крови. Изредка в мокроте таких больных можно обнаружить личинки аскарид. Предложены сероиммунологические реакции с антигенами, приготовленными из личинок. В хронической фазе инвазии решающим в диагностике является обнаружение в кале яиц аскарид с применением методов обогащения. Диагностика облегчается при отхождении гельминтов с экскрементами. Иногда поставить диагноз помогает рентгеноскопия кишечника. Предложены методы определения в моче летучих жирных кислот, которые выделяют аскари-



ды в процессе жизнедеятельности. *Лечение.* Для лечения аскаридоза используют албендазол (немозол) взрослым и детям старше 2 лет 400 мг однократно, мебендазол (вермокс, антиокс) – взрослым и детям старше 2 лет 100 мг два раза в сутки в течение 3 дней (600 мг на курс), карбендацим (медамин) взрослым и детям из расчета 10 мг/кг/сут в три приема в течение 3 дней, минтезол (син. тиабендазол), назначаемый в суточной дозе 50 мг/кг в 2 – 3 приема на протяжении 5 – 7 дней.

В хронической фазе можно использовать левамизол (декарис) в разовой (и курсовой) дозе 150 мг взрослым и 2,5 – 5,0 мг/кг детям. Препарат назначается после ужина, перед сном, без предварительной подготовки. Пирантел (комбантрин), назначаемый во время еды, однократно в дозе 10 мг/кг, обеспечивает эффективность более 90 %. В случае полиинвазии, включающей аскаридоз, показан антигельминтик широкого спектра действия – мебендазол (вермокс). Также известен способ дегельминтизации с помощью кислорода, который вводят через зонд.

Ранее в лечении аскаридоза использовали пиперазин и его соли (адипинат, сульфат, гексагидрат, цитрат, фосфат). Препарат эффективен против половозрелых и неполовозрелых (юных) гельминтов. Назначается взрослым до 1 г 3 – 4 раза в день, детям по 80 мг/

кг/сут в течение двух дней.

Контроль эффективности лечения проводят через 2 нед. после окончания курса терапии. Для этого исследуют кал трижды с интервалом в 2 нед.

**Профилактика.** Складывается из комплекса мероприятий санитарного и лечебного порядка. Используют мероприятия по охране окружающей среды от фекального загрязнения, тщательное мытье овощей и фруктов в проточной воде, соблюдение мер личной гигиены.

### **16.1.2. Анкилостомидозы**

Название «анкилостомидозы» объединяет 2 вида инвазии – анкилостомоз и некатороз.

**Этиология.** Возбудители – нематоды семейства *Ancylostomatidae*: *Ancylostoma duodenale* (кривоголовка) и *Necator americanus* (некатор), имеющие сходное строение. Размер самки *A. duodenale* – (10 – 13) % (0,4 – 0,6) мм, самца – (8 – 11) % (0,4 – 0,5) мм, размеры самки *N. americanus* – (7,7 – 13,5) % (0,38 – 0,45) мм, самца – (5,2 – 10) % (0,18 – 0,24) мм. Яйца обоих видов овальные, с тонкой прозрачной оболочкой, трудноразличимы.

**Эпидемиология.** Анкилостомидозы – антропонозы, геогельминтозы. Источник инвазии зараженный человек, в проксимальных отделах тонкой кишки которого

паразитируют взрослые гельминты, откладывающие яйца. Последние с фекалиями попадают в почву, где при температуре выше 14 – 16 °С (оптимум 27 °С и более), достаточной влажности и хорошей аэрации через 2 – 3 дня в них созревают, и затем вылупляются личинки, достигающие через 7 – 15 дней инвазионной стадии. Инвазионная личинка способна сохранять жизнеспособность в почве 7 – 15 нед. Заражение происходит перкутанно, через неповрежденную кожу при контакте ее с почвой и растениями (преимущественно при некасторозе), и перорально, при употреблении загрязненных продуктов питания (преимущественно при анкилостомозе и редко при некасторозе).

Восприимчивость – всеобщая. Наибольшему риску заражения подвержены сельскохозяйственные рабочие, шахтеры, лица, занятые на земельных работах, а также дети.

Главные очаги инвазии расположены в районах с жарким климатом, однако возможно формирование очагов анкилостомидоза в зонах умеренного и даже холодного климата – в условиях глубоких шахт с постоянной довольно высокой температурой и влажностью. В России очаги анкилостомидозов имеются в южных районах (45° с. ш. и 30° ю. ш.). Регистрируются также завозные случаи анкилостомидозов, особенно

часто – некатороза.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* При пероральном заражении личинки проникают в толщу слизистой оболочки тонкой кишки, затем, через 3 – 4 дня, возвращаются в ее просвет, где созревают через 4 – 5 нед. (*A. duodenale*) или через 8 – 10 нед. (*N. americanus*), превращаясь в половозрелых гельминтов, выделяющих яйца.

При перкутанном заражении личинки проделывают сложную миграцию: по кровеносной системе попадают в легкие, затем в ротоглотку, откуда заглатываются, попадают в желудок и кишечник. Зрелые особи анкилостом живут в организме человека 5 – 6 лет, некатора – 10 – 15 лет. Анкилостомиды – истинные гематофаги, питаются только кровью, прикрепляясь к слизистой оболочке на 1 – 3 мин и затем меняя место фиксации. В патогенезе ранней инвазии главным является токсикоаллергическое воздействие паразитарных метаболитов, развитие хронической железодефицитной анемии, обусловленной особенностями питания анкилостомид (потеря крови на одну анкилостому составляет 0,15 – 0,3 мл в сутки, на одного некатора 0,05 – 0,1 мл). Имеет значение также травматизация слизистой оболочки верхних отделов тонкой кишки, нервно-рефлекторные влияния на другие отделы желудочно-кишечного тракта, возможно присоединение мик-

робной флоры.

*Клиническая картина.* При перкутанном заражении в первые дни (даже часы) в месте проникновения личинок развивается аллергический дерматит, более тяжелый при повторных заражениях. В последующем развиваются симптомы поражения легких (эозинофильные инфильтраты), бронхит, ларингит, часто возникает лихорадка. Симптомы связанные с миграцией личинок в организме, обнаруживаются в течение 2 – 3 нед., затем исчезают.

Ранняя фаза анкилостомидозов обычно сопровождается высокой эозинофилией (до 30 – 60 % и более).

При пероральном заражении указанные симптомы не выражены.

В хронической фазе анкилостомидозов развивается симптомокомплекс дуоденита, перидуоденита и еунита; больных беспокоит тошнота, иногда отмечаются рвота, склонность к диарее, характерны боли в эпигастральной области, напоминающие боли при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Постепенно развивается железодефицитная анемия с соответствующими клиническими и гематологическими проявлениями. Степень тяжести анемии зависит от интенсивности и длительности инвазии, вида гельминта (более выраженная при анкилостомозе, чем при некаторозе), характера питания больного и пре-

морбидного фона.

*Прогноз.* В большинстве случаев благоприятный. Однако инвазии анкилостомами и некотором снижают трудоспособность взрослого населения и отрицательно сказываются на развитии детей.

*Диагностика.* Диагноз устанавливается при обнаружении в свежем кале или дуоденальном содержимом яиц анкилостомид. Исследование фекалий проводится методом большого мазка, методами обогащения (Фюллеборна, Калантарян, Като и др.). Яйца анкилостом и некоторых неразличимы, таким образом, при обнаружении яиц ставят диагноз – анкилостомидоз. Для уточнения диагноза ВОЗ рекомендует метод культивирования личинок в пробирке на фильтровальной бумаге (метод Nagata – Mori).

*Лечение.* Для лечения анкилостомидозов используют албендазол (немозол) взрослым и детям старше 2 лет 400 мг однократно. С успехом применяются пирантел (комбантрин) в суточной дозе 10 – 20 мг/кг во время еды в течение 2 дней; мебендазол (вермокс) по 100 мг 2 раза в день в течение 3 дней; леваamisол (декарис) по 2,5 – 5 мг/кг (разовая доза, она же – курсовая) перед сном, при отсутствии эффекта – повторный курс через неделю; тиабендазол (минтезол) по 25 мг/кг 2 раза в день после еды в течение 2 дней; нафтамон (алькопар) по 5,0 г натощак в течение 2 –

3 дней, медамин по 0,2 г 3 раза в день в течение 3 дней. При выраженной анемии назначают пероральные и парентеральные препараты железа, фолиевую кислоту, протеины, в особо тяжелых случаях показаны гемотрансфузии.

Контроль эффективности лечения проводят через 3 – 4 нед. после окончания терапии 3-кратным исследованием фекалий с интервалом в 30 дней. В случае анкилостомоза после лечения больного наблюдают ежемесячно в течение 1 года. *Профилактика.* Включает в себя комплекс мер по выявлению и лечению инвазированных анкилостомидами, а также санитарно-эпидемиологические мероприятия по оздоровлению почвы, шахт и подземных сооружений, защите их от фекального загрязнения.

Личинки нескольких видов анкилостом животных могут активно проникать через кожные покровы человека и вызывать в них воспалительную реакцию. Дальнейшего развития паразита в данном случае не происходит (см. подразд. «Синдром мигрирующих личинок (*Lavra migrans*)»).

### **16.1.3. Стронгилоидоз**

*Этиология.* Возбудитель — *Strongyloides stercoralis* – имеет сложный цикл развития с возможным чередованием паразитических и свободноживу-

щих поколений половозрелых червей.

Паразитическая самка представляет собой бесцветную, полупрозрачную нитевидную нематоду размером 2,2 % (0,03 – 0,07) мм; свободноживущая самка меньших размеров – 1,0 % 0,06 мм. Свободноживущие и паразитические самцы сходны по строению и размерам тела 0,7 % (0,04 – 0,05) мм.

Вышедшие из яйца рабдитовидные личинки очень малы (0,225 % 0,16 мм), с превращением их в филяриевидную стадию они становятся крупнее (0,55 % 0,017 мм).

*Эпидемиология.* Стронгилоидоз – геогельминтоз, антропоноз.

Источником инвазии является инвазированный человек, с фекалиями которого выделяются рабдитовидные личинки гельминтов. При благоприятных условиях в почве эти личинки образуют поколение свободноживущих червей, из яиц которых выходят рабдитовидные личинки, дающие начало новому поколению свободноживущих гельминтов или превращающиеся в инвазионные для человека филяриевидные личинки (непрямой путь развития). При неблагоприятных условиях среды, в частности в странах с умеренным климатом, выделяемые с фекалиями человека рабдитовидные личинки через 12 – 48 ч превращаются в инвазионные филяриевидные личинки



(прямой путь развития). Последние могут сформироваться непосредственно в тонкой кишке, обуславливая аутоинвазию.

Заражение человека происходит в результате внедрения филяриевидных личинок перкутанным путем или перорально, однако и в последнем случае филяриевидные личинки активно внедряются в слизистые оболочки полости рта и пищевода. Восприимчивы к инвазии люди всех возрастов. Вопросы иммунитета изучены мало.

Стронгилоидоз распространен в странах с тропическим климатом, встречается в Грузии, Азербайджане, Молдавии, на Украине и изредка в южных районах России.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* В ранней стадии инвазии проникшие в организм человека филяриевидные личинки мигрируют с током крови, последовательно попадая в правые отделы сердца и легкие. В бронхах и трахее после двух линек, на что уходит более 2 нед., личинки превращаются в юных самок и самцов, которые через глотку попадают в желудок и тонкую кишку. В хронической фазе инвазии, спустя 28 – 30 дней после внедрения филяриевидной личинки, сформировавшаяся самка откладывает до 50 зрелых яиц, из которых выходят рабдитовидные личинки. Последние выделяются во внешнюю

среду или могут превращаться в филяриевидные личинки, внедряющиеся в кишечную стенку или кожу перианальной области с развитием аутоинвазии. В случаях иммунодефицита макроорганизма численность паразитов может стать весьма значительной, возникает внекишечная локализация личинок с полиорганными поражениями (диссеминация), что обуславливает тяжелое и неблагоприятное течение болезни.

В патогенезе инвазии большое значение, особенно в ранней, миграционной фазе, имеет sensibilization организма человека продуктами обмена паразитов. Особенности прикрепления и паразитирования взрослых самок гельминта приводят к значительным механическим повреждениям тонкой кишки. Миграция личинок делает механический фактор патогенеза еще более значительным. В желудочно-кишечном тракте, преимущественно в пилорическом отделе желудка, двенадцатиперстной и тощей кишке, отмечается отек, эозинофильная инфильтрация, кровоизлияния, эрозии и нередко изъязвления слизистой оболочки. В случаях иммунодефицита (СПИД и другие заболевания) вследствие большей численности гельминтов очаги поражения выявляются в различных органах и тканях (в печени, поджелудочной железе, миокарде, головном мозге и его оболочках и др.).

*Клиническая картина.* При экспериментальном за-

ражении людей инкубационный период составляет 17 дней. Течение инвазии длительное, с периодами ремиссии и обострений, при повторных аутоинвазиях болезнь может продолжаться неопределенно долго.

*В ранней фазе* болезни развивается картина аллергоза: больные жалуются на слабость, раздражительность, головные боли, кожный зуд, полиморфные экзантемы. У многих больных повышается температура тела до субфебрильных, а иногда и фебрильных цифр. При значительной инвазии развиваются симптомы бронхита и эозинофильной летучей пневмонии, точнее аллергических летучих инфильтратов в легких. Нередко все эти признаки инвазии носят эфемерный характер и ранняя фаза стронгилоидоза проходит незамеченной.

В клинической картине *хронической (кишечной) фазы* стронгилоидоза выделяют несколько форм.

*Желудочно-кишечная форма* инвазии проявляется главным образом симптомами хронического гастрита с пониженной секрецией, энтероколита, а иногда и дуоденита с симуляцией клинической картины язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Нередко можно выявить признаки дискинезии желчного пузыря и желчных путей, что делает клиническую картину инвазии еще более разнообразной.

*Токсико-аллергическая форма* клинически харак-

теризуется наличием уртикарной сыпи, ползучих линейных высыпаний, сильного зуда и расстройствами нервной системы; может возникать тромбоцитопения.

*Смешанная форма* включает в себя все или некоторые симптомы других вариантов течения стронгилоидоза. Возможны серьезные осложнения: язвенные поражения кишечника, перфоративный перитонит, некротический панкреатит, миокардит, менингоэнцефалит и др.

Для стронгилоидоза характерна эозинофилия крови, которая особенно высока в ранней фазе инвазии и при токсико-аллергической форме в поздней фазе болезни (до 70 – 80 %). Нередко в гемограмме выявляются лейкомоидные реакции эозинофильного типа. Может быть увеличение СОЭ до 40 – 60 мм/ч.

*Прогноз.* В большинстве случаев благоприятный, но при тяжелых формах, повторных аутоинвазиях и наличии интеркуррентных болезней может стать неблагоприятным.

*Диагностика.* Предполагает обнаружение личинок в фекалиях методом Бермана и в дуоденальном содержимом. В материале могут обнаруживаться как рабдитовидные, так и филяриевидные личинки. Исследуются свежесобраные фекалии, собранные предпочтительно после приема слабительного. Применяется метод культивирования личинок в пробир-

ке (по Harada – Mori). Перед микроскопированием личинок обязательно необходимо убить нагреванием. Больного стронгилоидозом обследуют на ВИЧ-инфекцию.

*Лечение.* Для лечения стронгилоидоза показана гипосенсибилизирующая терапия. В кишечной фазе назначают ивермектин в дозе 200 мкг/кг однократно, албендазол (немозол) по 400 мг в день за один прием на протяжении 3 сут (взрослым и детям старше 2 лет), карбендацим (медамин) взрослым и детям из расчета 10 мг/кг/сут в три приема в течение 3 – 5 дней, тиабендазол (минтезол) в суточной дозе 25 – 50 мг/кг через 30 мин после еды в течение 2 дней. При тяжелом течении стронгилоидоза показаны повторные курсы терапии со сменой препаратов. Также важно осуществлять коррекцию запоров.

Контроль эффективности лечения проводят через 1 мес. после лечения 3-кратным исследованием фекалий с интервалом в 1 – 2 дня, а затем ежемесячно в течение 3 мес.

*Профилактика.* Складывается из проведения комплекса мероприятий лечебного и санитарного порядка. Высокая способность личинок стронгилоидов к проникновению через кожу объясняет запрет на сдачу кала на анализ в лаборатории в спичечных коробках.

## 16.1.4. Трихинеллез

**Этиология.** Возбудитель — *Trichinella spiralis* – мелкая нематода. Длина тела половозрелой самки – 1,5 – 0,8 мм (до оплодотворения) и 4,4 мм (после оплодотворения), самца не превышает 2 мм. Самка живородяща и отрождает личинки длиной 0,09 – 0,11 мм, которые в мышцах хозяина увеличиваются до 0,8 – 1,0 мм в длину, закручиваются в спираль и к 3 – 4-й неделе инкапсулируются.

**Эпидемиология.** Трихинеллез – пероральный биогельминтоз, зооноз. В природных очагах источником инвазии являются дикие животные: волки, лисицы, енотовидные собаки, барсуки, кабаны, медведи и др., которые заражаются главным образом в результате хищничества и поедания трупов павших инвазированных животных. В антропоургических очагах источником возбудителей служат домашние животные (свиньи, кошки, собаки), грызуны и другие животные, которые заражаются при поедании продуктов убоя, пищевых отходов и падали, содержащих личинки трихинелл. Человек заражается при употреблении в пищу недостаточно термически обработанного мяса инвазированных животных, в особенности кабанов, медведей, тюленей, свиней, а также конины. Один и тот же организм служит для трихинелл и окончательным

и промежуточным хозяином.

Восприимчивость человека к трихинеллезу высокая. После перенесенной инвазии остается непродолжительный и ненапряженный иммунитет. Возможны повторные заболевания, которые обычно протекают легко. Нередко трихинеллез выявляется в виде групповых вспышек часто семейного характера.

Трихинеллез широко распространен во всех климатических поясах.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.*  
Заглатываемые с мясом личинки трихинелл в желудке и тонкой кишке человека освобождаются от капсулы, через 1 – 1,5 ч внедряются в слизистую оболочку, в подслизистую основу кишки и через сутки становятся половозрелыми. После копуляции на 3 – 4-е сутки и в течение 10 – 30, иногда до 50 дней самки откладывают личинки (одна самка производит от сотни до 2000 юных трихинелл), которые заносятся кровью в поперечнополосатую мускулатуру, где задерживаются, увеличиваются в размерах, закручиваются в спираль и инкапсулируются. К 17 – 18-му дню развития личинка становится инвазионной для нового хозяина. Инкапсулированные личинки могут жить в организме хозяина 10 – 40 лет. Постепенно капсулы кальцифицируются, личинки в них погибают.

Основой патогенеза является сенсibiliзирующее

действие продуктов обмена и гибели паразитов на организм человека, что приводит к выраженным аллергическим реакциям, которые усугубляются процессами аутоенсибилизации при деструкции тканей хозяина. В мышцах вокруг гельминтов формируются капсулы. Характерны аллергические васкулиты, иногда тяжелые и распространенные, а также инфильтраты того же генеза во внутренних органах больного. Известно, что личинки подвида *T. pseudospiralis* не образуют капсул, однако у человека они встречаются редко.

**Клиническая картина.** Инкубационный период продолжается 5 – 30 дней и более, обычно 10 – 25 дней, при этом короткая инкубация наблюдается при тяжелых, а продолжительная – при легких формах. В начале болезни нередко наблюдаются симптомы энтерита.

Кардинальными признаками трихинеллеза считаются отеки век и лица, миалгии, лихорадка, высокая эозинофилия крови. Отеки век и лица в сочетании с конъюнктивитом, часто являющиеся первыми проявлениями болезни, возникают и развиваются в течение 1 – 5 дней, сохраняясь при легких и средней тяжести формах болезни 1 – 2, реже 3 нед. При тяжелых формах они развиваются медленнее, держатся дольше и могут рецидивировать. Распространение отеков на шею, туловище, конечности прогностически неблаго-



приятно.

Миалгии появляются и нарастают параллельно развитию отеков и могут быть очень интенсивными, вплоть до болевых контрактур. Чаще всего боли возникают в глазных, жевательных мышцах, мышцах шеи, икроножных, поясничных и др. Миалгии, как правило, отсутствуют в покое и возникают при малейшем движении и пальпации мышц. Отеки и миалгии обычно сопровождаются лихорадкой, чаще ремиттирующего, реже постоянного или интермиттирующего типа. В легких случаях болезни лихорадка не выражена.

Исключительную диагностическую ценность имеет эозинофилия крови, обычно достигающая максимума (50 – 60 % и более) на 3 – 4-й неделе болезни. Одновременно выявляется лейкоцитоз (до 10 – 30 %  $10^9$ /л). Уменьшение количества эозинофильных лейкоцитов в разгар заболевания является плохим прогностическим признаком.

Наряду с описанными кардинальными проявлениями болезни у больных трихинеллезом наблюдаются плохое самочувствие, бессонница, головная боль, беспокойство или, напротив, депрессия, отмечаются боли в животе, тошнота, разнообразные высыпания на коже. Общая продолжительность заболевания колеблется от 1 – 2 до 5 – 6 нед.

При интенсивной инвазии и недостаточной реактивности организма трихинеллез протекает крайне тяжело, длительно и сопровождается серьезными поражениями внутренних органов, часто приводящими больного к гибели (миокардиты с острой сердечной недостаточностью, пневмонии, менингоэнцефалиты). Описаны трихинеллезные гепатиты, нефрит, системный васкулит и тромбофлебиты, тромбоцитопения с геморрагическими проявлениями. В связи с широким использованием кортикостероидных препаратов для лечения трихинеллеза у некоторых больных инвазия принимает хроническое течение, связанное, по-видимому, с нарушением капсулообразования вокруг личинок, их гибелью и формированием воспалительных фокусов в мышечной ткани. Все это может поддерживать сенсibilизацию и аутосенсibilизацию организма длительное время. Больные жалуются на слабость, боли в сердце и скелетных мышцах, быструю утомляемость, которые сохраняются годами.

*Прогноз.* Летальность при тяжелых формах трихинеллеза остается довольно высокой, достигая во время отдельных вспышек 10 – 30 %.

*Диагностика.* Выявление манифестных форм строится на основании эпидемиологических данных (употребление в пищу свинины или мяса диких животных, а также групповой характер заболеваемости) и

клинической картины заболевания. Решающим в диагностике может стать исследование мяса (компрессионная трихинеллоскопия), которое употреблялось заболевшими лицами. Используют некоторые сероиммунологические тесты: ИФА, РНГА, реакцию кольцепреципитации (положительная со 2 – 3-й недели заболевания), РСК на холоду (с 4 – 5-й недели), реакцию микропреципитации живых личинок (выявляется в более ранние сроки, чем первые две).

Кожная аллергическая проба выявляет инвазию со 2-й недели заболевания, она может быть положительной спустя 5 – 10 лет после заболевания и практически не используется. При кортикостероидной терапии проба может быть отрицательной. Иногда диагноз подтверждают, изучая биоптат мышц человека, обычно дельтовидных (трихинеллоскопия).

*Лечение.* Лечение больных трихинеллезом проводят в стационаре. Для лечения взрослых и детей старше 2 лет применяют албендазол (немозол) – 400 мг 2 раза в день в течение 8 – 14 дней или альтернативный препарат мебендазол (вермокс) по 200 – 400 мг 3 раза в день в течение 3 дней, затем по 400 – 500 мг 3 раза в день в течение 10 дней. Менее выраженный эффект оказывает тиабендазол (минтезол), назначаемый по 25 мг/кг/сут в 2 – 3 приема в течение 5 – 10 дней. Терапию следует начинать как можно раньше, в

первые 2 – 3 нед. инвазии.

Купирование токсико-аллергических проявлений, усиливающихся на фоне дегельминтизации в результате распада личинок, осуществляют с помощью глюкокортикостероидов (преднизолон по 30 – 90 мг/сут в зависимости от степени тяжести) в течение 10 – 14 дней. Удлинение курса гормонотерапии требует повторного назначения вермокса. По показаниям проводится дезинтоксикационная и симптоматическая терапия. У ряда больных в периоде реконвалесценции могут возникать рецидивы, требующие повторного назначения антигельминтиков и гипосенсибилизирующих средств. Следует помнить, что глюкокортикостероиды могут не только исказить клиническую картину трихинеллеза, но и продлевать период ларвопродукции гельминта.

Реконвалесценты трихинеллеза подлежат диспансеризации в течение 6 мес., а при наличии остаточных проявлений их наблюдают на протяжении года.

*Профилактика.* Основные мероприятия по профилактике трихинеллеза направлены на разрыв эпидемиологических и эпизоотологических звеньев в круговороте трихинелл. Большое значение в борьбе с трихинеллезом имеет обязательное исследование мяса на наличие трихинелл. Мясо и мясные продукты, содержащие личинки паразита, исключаются из прода-

жи и подлежат технической утилизации. В местах содержания свиней должна проводиться эффективная дератизация. Не допускается кормление свиней отходами животноводства. Известно, что личинки трихинелл достаточно устойчивы к нагреванию. Для обеззараживания мяса его следует варить кусками, не более 7 см в диаметре, в течение не менее 2,5 ч.

### 16.1.5. Трихоцефалез

**Этиология.** Возбудитель — *Trichocephalus trichiurus* – власоглав. Тело червя состоит из волосовидного головного и толстого хвостового отдела; длина тела самок – 3,5 – 5,5 см, самцов – 3 – 4,4 см. Хвостовой конец у самцов спиралевидно закручен. Яйца размером (0,047 – 0,054) × (0,022 – 0,023) мм желтовато-коричневого цвета, по форме напоминают бочонок, имеют на полюсах пробки. Яйца власоглава более устойчивы к факторам окружающей среды, чем яйца аскарид.

**Эпидемиология.** Трихоцефалез – пероральный геогельминтоз, антропоноз. Окончательный хозяин и источник инвазии – человек, в толстой, преимущественно в слепой, кишке которого паразитируют зрелые черви, откладывающие яйца. Последние с экскрементами попадают в почву, где при благоприятных условиях в течение 20 – 24 дней в них развиваются инва-

зионные личинки.

Заражение трихоцефалезом происходит в результате заглатывания яиц, содержащих инвазионную личинку, при употреблении загрязненных овощей, фруктов и ягод, воды, а также при заносе яиц в рот грязными руками. Восприимчивость к трихоцефалезу всеобщая.

Трихоцефалез широко распространен на земном шаре, преимущественно во влажных районах тропического, субтропического и умеренного климата.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* В кишечнике из яиц выходят личинки, которые внедряются в ворсинки слизистой оболочки тонкой кишки; спустя 3 – 10 сут личинки выходят в просвет тонкой, затем в просвет толстой кишки, где через 1 – 1,5 мес. превращаются в половозрелого червя. У одного больного может находиться от нескольких до тысячи паразитов. Продолжительность индивидуальной жизни гельминта 5 – 6 лет, иногда больше. При паразитировании в толстой кишке власоглавы существенно повреждают ее, так как своей тонкой головкой внедряются в слизистую оболочку, проникая иногда до подслизистой основы и мышечного слоя. Вокруг паразитов образуются инфильтраты, кровоизлияния, отек, иногда эрозии и некрозы, нередко развивается выраженный тифлит. Считается также, что власоглавы яв-

ляются гематофагами и, кроме того, способны питаться клетками поверхностных слоев слизистой оболочки кишки. Немалое значение в патогенезе имеет сенсибилизация организма метаболитами паразитов.

*Клиническая картина.* Ранняя фаза гельминтоза не описана. Инвазия часто протекает субклинически. При интенсивной инвазии первые клинические признаки болезни появляются через 1 – 1,5 мес. после заражения и обусловлены поражением желудочно-кишечного тракта зрелыми гельминтами. У больных снижается аппетит, появляются тошнота, иногда рвота, нередко поносы или запоры, метеоризм, они жалуются на весьма сильные, спастические боли в животе – правой подвздошной области или без определенной локализации. Изолированный тифлит при инвазии небольшой интенсивности часто неправильно трактуется как хронический аппендицит, однако в ряде случаев при локализации паразитов в червеобразном отростке может развиваться истинный аппендицит. При крайне резко выраженной инвазии, а также у ослабленных больных и детей наблюдаются тяжелый гемоколит, выпадение прямой кишки. Вследствие интоксикации нарушается сон, возникают головная боль, головокружение, снижается работоспособность, у детей описаны судорожные припадки. В гемограмме может быть умеренная или незначитель-

ная эозинофилия. При тяжелой инвазии возможно развитие анемии.

*Прогноз.* В большинстве случаев благоприятный. При интенсивной инвазии может быть серьезным, особенно при наличии интеркуррентных заболеваний.

*Диагностика.* Предполагает обнаружение яиц власоглава в фекалиях. Самка власоглава откладывает относительно немного яиц, поэтому для более эффективной диагностики требуется применение методов обогащения. Выявление яиц власоглава в нативном мазке кала неэффективно. При ректороманоскопии иногда можно обнаружить зрелых гельминтов.

*Лечение.* Для лечения больных трихоцефалезом используют албендазол (немозол) взрослым и детям старше 2 лет по 400 мг/сут в течение 3 дней, мебендазол (вермокс, антиокс) взрослым и детям старше 2 лет по 100 мг два раза в сутки в течение 3 дней (на курс 600 мг) или 500 мг однократно, карбендацим (медамин) взрослым и детям из расчета 10 мг/кг/сут в три приема в течение 3 дней. Все перечисленные препараты противопоказаны во время беременности и при кормлении грудью.

Ранее в России применяли высокоэффективные при трихоцефалезе антигельминтики: дифезил и бемосат. Оба препарата назначали в одинаковых дозах:



взрослым – 5,0 г/сут; детям 2 – 5 лет – 2,5 – 3,0 г, 6 – 10 лет – 3,5 – 4,0 г, 11 – 15 лет – 4,0 – 4,5 г в течение 5 дней. Назначаются они за 1 – 2 ч до еды, при этом суточная доза дается в три приема. Возможно применение нафтамона (алькопар) по 5 г/сут (детям до 5 лет – 2,5 г) в сахарном сиропе натошак в течение 5 дней. Эффективность алькопара при трихоцефалезе около 30 %.

Для контроля эффективности терапии проводят три копрологические исследования с интервалом в 2 нед. через 3 – 4 нед. после окончания курса лечения.

**Профилактика.** Профилактические мероприятия аналогичны таковым при аскаридозе.

### **16.1.6. Энтеробиоз**

**Этиология.** Возбудитель — *Enterobius vermicularis* – острица, небольшая нематода: самка длиной до 9 – 12 мм, самцы – до 3 – 4 мм.

**Эпидемиология.** Энтеробиоз – пероральный контактный гельминтоз, антропоноз. Единственным источником инвазии является человек, в дистальном отделе тонкой, слепой, восходящей и ободочной кишок которого паразитируют зрелые черви. Самцы после оплодотворения погибают, а оплодотворенные самки спускаются в прямую кишку, активно выползают из анального отверстия (обычно ночью), откладывают

яйца на кожу перианальной области и промежности и затем погибают. Яйца содержат почти зрелую личинку, окончательное развитие которой завершается в течение 4 – 6 ч на коже человека.

Заражение энтеробиозом происходит в результате заглатывания инвазионных яиц, попадающих в рот с загрязненных рук, предметов обихода, через постельные принадлежности и белье. Характерна ауто-суперинвазия при расчесывании зудящих мест перианальной области.

Восприимчивость к инвазии всеобщая, но значительно чаще болеют дети. Вопросы иммунитета не разработаны.

Энтеробиоз – космополитная инвазия, исключительно широко распространенная во всех районах земного шара.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* В верхнем отделе тонкой кишки инвазионные личинки покидают яйцевые оболочки, в ее дистальных сегментах и в толстой кишке через 12 – 14 дней достигают половой зрелости. Продолжительность жизни самок остриц не более 3 – 4 нед. Длительное течение энтеробиоза обусловлено аутосуперинвазией.

В кишечнике человека могут паразитировать десятки и сотни особей. В патогенезе имеет значение механическое повреждение слизистой оболочки кишечни-

ка, развитие в ней кровоизлияний, некрозов и воспалительных изменений (острица – факультативный гематофаг). Гельминты способны заползать в женские половые органы, вызывая в них повреждение слизистых оболочек и провоцируя развитие вульвитов, вагинитов, эндометритов и т. д. В патогенезе существенную роль играет аллергизация организма.

*Клиническая картина.* При незначительной инвазии проявления болезни могут отсутствовать, но при паразитировании большого числа гельминтов возникают серьезные расстройства здоровья.

Ранняя фаза энтеробиоза не описана. В хронической фазе энтеробиоза основной является жалоба больных на зуд и жжение в перианальной области, которые в случае массивной инвазии становятся нестерпимыми, беспокоят и днем и ночью, распространяются на область промежности, бедер, живота, половых органов. Появляются расчесы, присоединяются пиодермии. Нарушается сон, больные становятся раздражительными, теряют работоспособность. Дети становятся капризными, плаксивыми, худеют, жалуются на головные боли, у некоторых развиваются судорожные припадки, обмороки, возможно ночное недержание мочи.

В наиболее тяжелых случаях инвазии нарушаются функции кишечника: возникают запоры или, напротив,

поносы, иногда со слизью и примесью крови, появляются боли и урчание в животе, метеоризм, тошнота, у некоторых рвота. Серьезные осложнения обусловлены паразитированием гельминтов в аппендиксе, заползанием их в половые органы и присоединением вторичной инфекции. Описаны случаи перитонита из-за перфорации тонкой кишки острицами и выхода их в брюшную полость.

*Прогноз.* В неосложненных случаях благоприятный.

*Диагностика.* Иногда возбудителей можно обнаружить на поверхности фекалий. Лучшим методом выявления яиц гельминтов является снятие их с кожи в перианальной области с помощью липкой полиэтиленовой ленты или полихлорвиниловой пленки, которые затем непосредственно микроскопируют. Процедуру проводят утром до дефекации. Исследование повторяют 3-кратно с интервалом в 7 – 10 дней.

*Лечение.* Высокоэффективным препаратом остается мебендазол (вермокс), назначаемый взрослым по 100 мг 2 раза в день, детям – по 2,5 – 3,0 мг/кг в течение 1 сут. Для лечения больных энтеробиозом также используют албендазол (немозол) – взрослым и детям старше 2 лет 400 мг однократно, левамизол (декарис) 2,5 мг/кг однократно, карбендацим (медамин) – взрослым и детям из расчета 10 мг/кг/сут в три прие-

ма в течение одного дня. Пирантел (комбантрин) при энтеробиозе назначают взрослым и детям старше 12 лет по 10 мг/кг однократно (в форме суспензии пирантел можно смешивать с молоком и соками), детям от 6 мес. до 2 лет – по 125 мг/сут, 2 – 6 лет – 250 мг/сут, 6 – 12 лет – 500 мг/сут однократно или в два приема. Высокой эффективностью обладает пирвиний памоат (ванкин), он применяется в разовой (курсовой) дозе – 5 мг/кг массы тела после завтрака. Пиперазин и его соли назначают в суточной дозе: для детей 1 года – 0,4 г, 2 – 3 лет – 0,6 г, 4 – 6 лет – 1 г, 7 – 9 лет – 1,5 г, 10 – 14 лет – 2 г, детям старше 15 лет и взрослым – 3 г. Суточную дозу дают в 2 – 3 приема за 30 мин до еды. Лечение продолжается 5 дней. При необходимости цикл лечения повторяют после 7 – 10-дневного интервала. Терапию приведенными препаратами рекомендуется повторить в тех же дозировках через 2 нед.

Контроль эффективности лечения проводят через 4 нед. после окончания терапии. Дегельминтизация эффективна лишь при строгом соблюдении гигиенических правил, предупреждающих аутосуперинвазию (стрижка ногтей, ежедневный туалет перианальной области, ежедневная смена белья с его кипячением и проглаживанием). В случаях вторичной инфекции (вагиниты, пиодермии) показана антибиотикотерапия.

*Профилактика.* Инвазированные острицами лица

подлежат обязательной дегельминтизации. Необходимо постоянное санитарно-гигиеническое воспитание детей. В очагах энтеробиоза проводят химиопрофилактику инвазии мебендазолом (вермоксом) и пиперазином.

### 16.1.7. Тениаринхоз

**Этиология.** Возбудитель — *Taeniarrhynchus saginatus*, цепень бычий, цепень невооруженный. Тело (стробила) лентовидной формы состоит из большого числа (до 2000) члеников (проглоттид), достигает длины 7 – 10 м. Головка червя (сколекс) 1,5 – 2,0 мм в диаметре, имеет четыре присоски. Размер зрелых члеников в дистальной части тела – 20 – 30 % 12 мм, длина их больше ширины. В одном зрелом членике насчитывается до 170 тыс. яиц, внутри которых находятся зародыши (онкосферы).

**Эпидемиология.** Тениаринхоз – пероральный биогельминтоз, антропоноз. Окончательным хозяином и источником инвазии является человек. Спустя 2,5 – 3 мес. после заражения от стробилы паразитирующего в его тонкой кишке гельминта периодически отрываются содержащие около 15 тыс. яиц зрелые концевые членики, которые либо выбрасываются во внешнюю среду с фекалиями, либо активно выползают из кишечника независимо от акта дефекации.

Промежуточный хозяин – крупный рогатый скот, в межмышечной соединительной ткани которого формируется личиночная стадия – цистицерк (*Cysticercus bovis*), приобретающий инвазионные свойства через 4 мес. Заражение человека происходит при употреблении в пищу недостаточно обработанного инвазированного мяса крупного рогатого скота.

Восприимчивость к тениаринхозу всеобщая, но пораженность взрослых значительно выше, чем детей, что связано с особенностями питания. Женщины поражаются чаще, чем мужчины, а среди последних инвазия встречается обычно в профессиональных группах, связанных с забоем животных и приготовлением пищи (рабочие боен, мясокомбинатов, повара). Пораженность тениаринхозом высока в сельской местности, особенно в районах с развитым скотоводством.

Инвазия регистрируется почти повсеместно на территории России. Значительные очаги гельминтоза имеются в Закавказье и Средней Азии. Наиболее часто тениаринхоз регистрируют в Республике Саха (Якутия), Дагестане, Бурятии, Алтае, Иркутской, Новосибирской и Красноярской областях.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* В патогенезе инвазии имеют значение повреждение слизистой оболочки тонкой кишки присосками гельминта, раздражение механорецепторов кишечника,

токсическое воздействие на организм продуктов обмена червя, а также обеднение организма человека пищевыми веществами в результате интенсивной резорбции их гельминтом и блокирования некоторых ферментов в кишечнике человека антиферментами паразита. Длительность инвазии составляет несколько лет. Известны случаи паразитирования у человека нескольких особей бычьего цепня.

*Клиническая картина.* Симптомы инвазии обычно появляются в хронической фазе: больные жалуются на недомогание, раздражительность, расстройства аппетита (вначале его повышение до степени булимии, а с течением времени понижение).

Наблюдаются боли в животе различной локализации, чаще в правой подвздошной области, что объясняется прохождением проглоттид через богатую рецепторами баугиниеву заслонку. Характерно активное выползание проглоттид из анального отверстия вне акта дефекации, часто в ночное время. Больных беспокоят тошнота, урчание в животе, метеоризм, периодически бывают эпизоды учащения стула, у ряда больных развивается глоссит. У ослабленных лиц инвазия сопровождается неврологическими симптомами, головными болями, головокружениями, обмороками, нарушением сна, иногда – судорожными припадками.



В гемограмме нередко выявляется небольшая лейкопения и эозинофилия, исчезающая с течением инвазии, у четверти больных развивается умеренная анемия. *Осложнения.* Появляются крайне редко; возможны заплзание проглоттид в червеобразный отросток или влагалище, атипичная локализация цепня в желчном пузыре, двенадцатиперстной кишке, в поджелудочной железе, в брюшной полости. Известны случаи обтурационной непроходимости кишечника, обусловленной множественной инвазией цепнями.

*Прогноз.* В неосложненных случаях благоприятный.

*Диагностика.* Обычные методы копроовоскопии при тениаринхозе малоэффективны. Наиболее распространен метод опроса населения о выделении члеников. При тениаринхозе членики обычно выходят из анального отверстия активно в дневное время и перемещаются по телу, что чаще замечается больными. Фрагменты стробилы и отдельные членики можно обнаружить и в фекалиях. Также выявляют яйца гельминта в соскобах или смывах с перианальных складок по той же методике, что и при энтеробиозе. Сочетание методов опроса и соскоба позволяет выявить до 96 % инвазированных.

*Лечение.* Для дегельминтизации широко применя-

ются празиквантель (билътрицид) по 15 – 20 мг/кг однократно или фенасал (йомезан, никлозамид, вермитин) взрослым в курсовой дозе 2 г, которая назначается однократно на ночь или утром натощак; за 10 – 15 мин до приема фенасала назначают 1 – 2 г натрия гидрокарбоната в  $\frac{1}{4}$  стакана воды. Используются комбинированные препараты: дихлосал (0,5 – 1,0 г дихлорофена и 2 г фенасала) и трихлосал (0,5 – 1,0 г трихлорофена и 2,0 г фенасала), которые применяют в смеси с сахарным песком или сиропом натощак за 1 – 1,5 ч до еды.

Ранее в России широко применялся эфирный экстракт мужского папоротника, который назначали в капсулах взрослым в дозе 4,5 – 5,5 г; детям 2 лет – 1,0 г, 3 лет – 1,5 г, 4 лет – 2,0 г, 5 – 6 лет – 2,0 – 2,5 г, 7 – 10 лет – 3,0 г, 11 – 16 лет – 3,5 – 4,0 г. Филликсан – сухой препарат из корневища мужского папоротника, назначали взрослым в дозах 7 – 8 г. При использовании препаратов из мужского папоротника за 1 – 2 дня до лечения из рациона исключали жиры и спиртные напитки, накануне на ночь назначали солевое слабительное. В день лечения утром ставили клизму и спустя полчаса больной принимал натощак препарат в капсулах или в смеси с медом, джемом, сахарным песком небольшими порциями в течение 30 – 40 мин. Через час после приема препарата вновь на-

значали солевое слабительное. Через 1 – 1,5 ч больной мог завтракать. При отсутствии стула через 3 ч после приема филиксана назначали клизму. Препараты мужского папоротника в настоящее время широко не применяются из-за их высокой токсичности и низкой переносимости больными. Их применение требовало крайней осторожности при назначении и неотступного врачебного наблюдения.

Эффективность терапии контролируют через 1 – 3 мес. При появлении члеников паразита проводят повторные курсы терапии.

*Профилактика.* Состоит из комплекса медицинских и ветеринарных мероприятий. Требуется обследование населения в эндемичных регионах, проведение просветительской работы, защита корма сельскохозяйственных животных от фекального загрязнения. При промораживании мяса при  $-12^{\circ}\text{C}$  цистицерки тениаринхуса погибают за 2 сут. Следует избегать употребления в пищу сырого мясного фарша.

### **16.1.8. Тениоз**

*Этиология.* Возбудитель — *Taenia solium*, цепень свиной (цепень вооруженный). Тело (стробила) лентовидной формы содержит до 1000 члеников (проглоттид) и достигает длины 1 – 2 м и более. На сколексе паразита диаметром около 1 мм находятся 4 сим-

метрично расположенных присоски и хоботок с 25 – 30 крючьями.

**Эпидемиология.** Тениоз – пероральный биогельминтоз, антропоноз. Окончательный хозяин гельминта и источник инвазии – человек, в тонкой кишке которого паразитирует взрослый цепень. От тела гельминта периодически отделяются зрелые, содержащие яйца членики, которые выбрасываются с калом во внешнюю среду. Промежуточные хозяева свиного цепня – домашние свиньи, редко дикие свиньи, собаки, кошки, а в случаях поражения онкосферами и человек, в межмышечной соединительной ткани которых формируются финны (цистицерки — *Cysticercus cellulosae*) диаметром 7 – 10 мм. Человек заражается тениозом при употреблении в пищу сырого или полусырого финнозного мяса свиньи. Восприимчивость к тениозу всеобщая, вопросы иммунитета изучены недостаточно.

В России тениоз спорадически регистрируется повсеместно, более часто инвазия наблюдается в Белоруссии и на Украине.

**Патогенез и патологоанатомическая картина.** При заражении финнами свиного цепня спустя 2 – 3 мес. в тонкой кишке человека на протяжении многих лет паразитирует зрелый гельминт, в ряде случаев несколько особей. Патогенетические механизмы ин-

вазии сходны с таковыми при тениаринхозе.

В случаях заражения яйцами свиного цепня (с объектами внешней среды или вследствие аутоинвазии при забрасывании зрелых проглоттид из кишечника в желудок с рвотными массами) в различных тканях организма человека (в головном мозге, миокарде, скелетных мышцах, подкожной клетчатке и т. д.) через 2 – 2,5 мес. формируются цистицерки диаметром 5 – 8 мм, сохраняющие жизнеспособность в течение ряда лет.

В патогенезе цистицеркоза основное значение имеют сдавление тканей, воспалительный процесс вокруг паразитов, токсическое и аллергическое воздействие продуктов их обмена и распада на организм человека.

*Клиническая картина.* Ранняя фаза тениоза изучена недостаточно. В хронической фазе клиническая картина весьма похожа на таковую при тениаринхозе, но все симптомы выражены более ярко, течение более тяжелое. В отличие от тениаринхоза при тениозе активный выход проглоттид обычно не наблюдается.

Клинические проявления цистицеркоза крайне разнообразны и зависят от локализации цистицерков, массивности инвазии и стадии развития паразита. Наиболее частыми и тяжелыми формами инвазии являются цистицеркоз центральной нервной системы и глаз.

Цистицеркоз у инвазированных зрелыми особями гельминта рассматривается как осложнение тениоза, а при отсутствии последнего является самостоятельной нозологической формой.

*Прогноз.* При тениозе серьезный вследствие возможного развития цистицеркоза, при последнем часто сомнительный, даже неблагоприятный.

*Диагностика.* Строится на той же основе, что и распознавание тениаринхоза. Диагноз цистицеркоза ставится при обнаружении зрелых проглоттид и яиц тенииды в фекалиях и подтверждается с помощью иммунологических методов (РСК с антигеном из цистицерков, более специфичны РПГА и РФА с сывороткой крови и цереброспинальной жидкостью). Больного с цистицеркозом обследуют и на тениоз.

*Лечение.* Лечение больных тениозом проводится только в стационаре. В связи с опасностью возникновения цистицеркоза фенасал, дихлорофен, трихлорофен, вызывающие распад гельминтов в кишечнике, в терапии тениоза не применяются. Для дегельминтизации используют празиквантель (билтрицид, азинокс) по 25 мг/кг после еды в 3 приема с интервалом в течение одних суток. Больному проводят профилактику рвоты во время лечения (обеспечивают покой, назначают теплую грелку на область эпигастрия). Контроль эффективности лечения проводится через

1 – 3 мес.

Консервативная терапия цистицеркоза разрабатывается. Для лечения больных нейроцистицеркозом применяют албендазол по 15 мг/кг/сут в течение 30 дней или празиквантель – 50 мг/кг в три приема в течение 14 дней. При необходимости курс повторяют через 3 – 4 нед. За 2 – 3 дня до начала этиотропной терапии и во время ее рекомендуется назначение глюкокортикостероидов в суточной дозе 30 – 60 мг. В остром периоде до начала курса антигельминтиков показано использование противосудорожных препаратов. При подкожном цистицеркозе назначается празиквантель в дозе 60 мг/кг в 3 приема в течение 6 дней. При цистицеркозе глаза этиотропная терапия противопоказана. При поражении глаз, желудочков головного мозга и спинного мозга проводится хирургическое лечение.

*Профилактика.* Складывается из комплекса медицинских и ветеринарных мероприятий. Для предотвращения риска заражения больного и окружающих цистицеркозом необходимо принятие мер профилактики загрязнения фекалиями или рвотными массами белья, предметов обихода и помещений. Испражнения больного заливают крутым кипятком и выдерживают в течение 30 мин или обеззараживают 10 – 20 % раствором хлорной извести или негашеной известью

в течение 5 – 6 ч. Цистицерки свиного цепня более устойчивы к промораживанию, которое следует проводить в течение не менее 10 дней.

### 16.1.9. Гименолепидоз

**Этиология.** Возбудители — *Hymenolepis nana*, карликовый цепень, состоящий из сколекса, снабженного крючьями, стробилы длиной 15 – 30 мм и шириной 0,5 – 0,7 мм, включающей 200 – 300 гермафродитных проглоттид, которые содержат яйца с личинками (онкосферами), и *Hymenolepis diminuta* – крысиный цепень, длиной 10 – 60 см, шириной 2,5 – 4,0 мм, его сколекс не имеет крючьев. Известно, что взрослая особь карликового цепня способна к миграции в кишечнике.

**Эпидемиология.** Гименолепидоз, вызываемый *H. nana*, – антропонозный пероральный контагиозный гельминтоз. Источник инвазии – зараженный человек (окончательный и промежуточный хозяин гельминта), в тонкой кишке которого паразитируют половозрелые цестоды.

Терминальные членики червей, наполненные яйцами, выделяются с фекалиями во внешнюю среду. Яйца *H. nana* содержат зрелую инвазионную личинку – онкосферу, в связи с чем заглатывание их новым хозяином приводит к его заражению.

Факторами передачи возбудителей являются пред-



меты домашнего обихода, продукты питания.

Содержащиеся в яйцах гельминта онкосферы способны внедряться в слизистую оболочку кишки, в результате чего развивается внутрикишечная аутоинвазия.

Гименолепидоз, вызываемый *H. diminuta*, – зоонозный пероральный гельминтоз. Резервуар возбудителей – окончательные хозяева гельминта – грызуны (мыши, крысы); промежуточные хозяева – личинки блох, тараканы, мучной хрущак и другие насекомые. Заражение человека происходит при случайном проглатывании промежуточных хозяев гельминта, внутрикишечная аутоинвазия нехарактерна.

Гименолепидозом болеют преимущественно дети в возрасте 3 – 14 лет. Вопросы постинвазионного иммунитета у человека изучены недостаточно. Инвазия встречается повсеместно, но особое распространение имеет в районах с жарким и сухим климатом.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* В желудке и кишечнике человека онкосферы освобождаются от яичевых оболочек, внедряются в ворсинки тонкой кишки и к 4 – 6-му дню превращаются в личинку (цистицеркоид), которая попадает в просвет кишки, прикрепляется к слизистой оболочке и через 14 – 15 дней превращается в зрелого паразита. Половозрелый *H. nana* живет в кишечнике человека не более 2

мес. Вследствие способности к внутрикишечной ауто-суперинвазии в организме инвазированного человека карликовый цепень может проделать неограниченное число циклов, при этом количество паразитов, особенно при иммунной супрессии, значительно умножается. Большое значение в патогенезе гименолепидоза имеет механическое повреждение взрослыми гельминтами и их личинками стенок тонкой кишки.

В местах прикрепления цестод постоянно определяются некрозы с развитием доходящих до мышечного слоя язв. При интенсивной инвазии (десятки и сотни тысяч взрослых цепней) повреждения могут достигать тяжелых и опасных степеней.

Значительное место в патогенезе инвазии занимает сенсibiliзирующее воздействие продуктов обмена гельминтов на организм человека, а также процессы аутосенсibiliзации. Инвазия неблагоприятно влияет на течение интеркуррентных заболеваний.

*Клиническая картина.* Клиническая картина инвазии характеризуется полиморфизмом и различной степенью тяжести. Почти у трети инвазированных паразитирование гельминтов клинически не проявляется. В случае манифестных инвазий основные симптомы болезни обусловлены поражением кишечника, нервной системы и проявлениями сенсibiliзации организма.

Больные жалуются на периодические боли в животе, тошноту, отсутствие аппетита, слюнотечение, реже на неустойчивость стула. Эти симптомы протекают на фоне общего недомогания, раздражительности, слабости, головной боли, головокружения. Нередко возникают аллергическая сыпь, кожный зуд, ангионевротический отек Квинке, вазомоторный ринит, астматический бронхит. У некоторых больных периодически отмечается субфебрилитет или кратковременная, но высокая лихорадка. При длительном течении инвазии развиваются похудание и анемия. В гемограмме изменения, как правило, незначительны. Иногда выявляется умеренно выраженная анемия нормохромного или гипохромного типа; эозинофилия невысока и встречается в 20 – 30 % случаев.

*Прогноз.* В большинстве случаев благоприятный, но в результате повторных аутоинвазий он может ухудшиться.

*Диагностика.* Диагноз основывается на обнаружении яиц гельминтов в кале. Яйца карликового цепня могут выделяться с фекалиями циклами каждые 2 – 3 нед. Наиболее эффективны методы обогащения, особенно после провокации фенасалом (0,5 – 1,0 г) накануне.

*Лечение.* Дегельминтизацию проводят фенасалом по одной из следующих схем: 1) 6 – 7 двухдневных

циклов с интервалами между ними в 5 дней, фенасал назначают взрослым по 2,0 г/сут; 2) 4 пятидневных цикла с интервалами в 5 дней и дробным приемом суточной дозы препарата; 3) 3 семидневных цикла с интервалом в 5 дней и противорецидивным курсом через 1 мес. с назначением в первый день каждого цикла 2,0 г фенасала и по 0,5 г препарата в последующие дни. Фенасал принимают натощак после предварительного приема натрия гидрокарбоната. Последняя схема особенно эффективна при упорном течении инвазии. Эффективность терапии можно несколько увеличить, применяя комбинации фенасала с дихлорофеном и трихлорофеном. Эффективен празиквантел по 25 мг/кг после еды в 3 приема в течение одних суток.

Также в терапии больных гименолепидозом применяют нитазоксанид: взрослым и детям старше 12 лет – по 500 мг/сут в течение 3 дней, детям 1 – 3 лет – по 100 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней, 4 – 11 лет – 200 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней.

Контроль эффективности лечения проводят через 1 мес. после окончания терапии и далее ежемесячно в течение 6 мес.

*Профилактика.* Предупреждение гименолепидоза заключается в тщательном соблюдении правил личной гигиены, в регулярной дезинфекции уборных, в

выявлении инвазированных и их дегельминтизации. Важно ежегодно обследовать детей дошкольного и младшего школьного возраста, а также работников детских учреждений и всех контактных лиц.

### **16.1.10. Дифиллоботриоз**

**Этиология.** Возбудитель – около 20 видов лентецов из рода *Diphyllobothrium*. Наиболее изучен *D. latum* (лентец широкий), крупный ленточный червь, стробила которого достигает 10 м и более и состоит из 3000 – 4000 коротких и широких у переднего конца тела проглоттид, принимающих в дистальной части тела квадратную форму. Сколекс имеет две длинные присасывательные бороздки – ботрии. Яйца овальной формы, с двухконтурной оболочкой, снабжены крышечкой.

**Эпидемиология.** Дифиллоботриоз – пероральный биогельминтоз, зооноз. Окончательными хозяевами и источниками инвазии являются человек и значительно реже рыбаобразные животные: свиньи, медведи, лисы, тюлени, нерпы и др., в тонкой кишке которых паразитирует зрелый гельминт. Первыми промежуточными хозяевами являются низшие веслоногие рачки (*Cyclops* и др.), вторыми служат рыбы: щука, окунь, ерш, налим, форель и др., в организме которых формируются личинки – плероцеркоиды. Зара-

жение человека происходит при употреблении инвазированной, термически недостаточно обработанной или непросоленной рыбы или икры, так как плероцеркоиды могут быть обнаружены не только в мышцах рыбы, но и на ее внутренних органах.

Восприимчивость к инвазии всеобщая. Иммуитет изучен недостаточно. Инвазия регистрируется главным образом в районах, имеющих пресноводные водоемы. Особенно интенсивные и стойкие очаги существуют в Прибалтике, Карелии, в районах Финского залива, на севере Сибири, в Прибайкалье, на Дальнем Востоке, в Поволжье.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* Патогенное действие широкого лентеца на организм человека обусловлено механическим и токсико-аллергическим воздействием. Прикрепляясь к кишечной стенке, паразит ущемляет ботриями слизистую оболочку, что приводит к ее атрофии и некротизации. Происходит сенсбилизация организма продуктами обмена гельминта, развиваются процессы ауто-сенсбилизации. Существенное значение имеет эндогенный гиповитаминоз В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты, что приводит к развитию мегалобластической анемии. Продолжительность инвазии составляет до 10 лет.

*Клиническая картина.* Инвазия широким лентецом

часто протекает бессимптомно. У некоторых людей развиваются слабость, головные боли, головокружения, снижается работоспособность, отмечаются признаки поражения желудочно-кишечного тракта: тошнота, иногда рвота, разнообразные боли по всему животу или в эпигастрии вне связи с приемом пищи и актом дефекации, урчание в животе, метеоризм, расстройства стула – запоры или поносы, а чаще их чередование.

Описаны случаи динамической или обтурационной непроходимости кишечника, обусловленной паразитированием большого числа лентецов. У 2 – 3 % инвазированных *D. latum* развивается В<sub>12</sub>-дефицитная анемия.

**Прогноз.** При дифиллоботриозе в большинстве случаев благоприятный. При тяжелой анемии прогноз ухудшается.

**Диагностика.** Основана на обнаружении в нативном мазке кала яиц *D. latum* или фрагментов его стробилы различной длины. Проглоттида широкого лентеца вытянута в ширину больше, чем в длину, в центре ее располагается небольшая розеткообразная матка. У больных часто выявляется гиперхромная анемия, что требует проведения дифференциальной диагностики с другими гельминтозами (анкилостомидозы, трихоцефалез), а также с анемией другого проис-

хождения.

*Лечение.* Препаратом выбора является празиквантель (билтрицид, азинокс) – 25 мг/кг после еды в 3 приема через 6 ч в течение одних суток или никлосамид (фенасал) – 2 г однократно, детям – 50 мг/кг однократно. При развитии выраженной анемии перед специфической антигельминтной терапией проводят курс лечения витамином В<sub>12</sub> и фолиевой кислотой. В случае умеренной анемии патогенетическая терапия проводится после дегельминтизации. Контроль эффективности лечения проводят через 2 мес.

*Профилактика.* Главным в профилактике дифиллоботриоза является дегельминтизация инвазированных и соблюдение правил технологии приготовления рыбных блюд. Обеззараживание рыбы проводят замораживанием, посолом (до 10 сут при достижении массовой доли соли в рыбе 8 – 9 %) или длительной термической обработкой (до 15 – 20 мин от момента закипания). При консервировании рыбы плероцеркоиды погибают. Важное противоэпидемическое значение имеет охрана водоемов от загрязнения их канализационными и судовыми сточными водами.

### **16.1.11. Метагонимоз**

*Этиология.* Возбудитель — *Metagonimus*



*уокогавай* – размером (1 – 2,5) % (0,4 – 0,7) мм, тело покрыто шипиками, яйца с крышечкой и бугорком на противоположном конце.

*Эпидемиология.* Метагонимоз – пероральный биогельминтоз, природно-очаговая инвазия. Окончательные хозяева гельминта и источники инвазии – человек, собаки, кошки, свиньи и дикие плотоядные животные, выделяющие яйца червя. Промежуточные хозяева – пресноводные моллюски, дополнительные – рыбы. Заражение человека происходит при употреблении в пищу сырой рыбы (карповые, лососевые, сомовые) или заглатывании ее чешуи, загрязненной личинками паразита – метацеркариями.

Восприимчивость к инвазии всеобщая. Очаги метагонимоза находятся в Юго-Восточной Азии, в бассейне Амура.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* Личинки метагонимусов прокладывают ходы в толще слизистой оболочки тонкой кишки. В развитии болезни имеют значение сенсibilизация организма, токсическое действие гельминтов на ткани кишечника, а также механическое повреждение кишечной стенки при миграции личинок.

*Клиническая картина.* Инкубационный период – 7 – 10 дней. В ранней фазе возникают аллергические симптомы. В хронической фазе развивается энтерит,

нередко упорный, постепенно затихающий, но возможны рецидивы болезни.

*Прогноз.* Благоприятный, возможно самоизлечение.

*Диагностика.* Предполагает обнаружение яиц *M. yokogawai* в кале.

*Лечение.* Препаратом выбора является празиквантел (билтрицид, азинокс) 25 мг/кг массы тела после еды в 3 приема через 6 ч в течение одних суток или никлосамид (фенасал) – по 2,0 г/сут в течение 2 дней.

Ранее в России также применялся экстракт мужского папоротника, нафтамон по 4,0 – 5,0 г или пирантел по 10 мг/кг повторными курсами через 2 – 3 мес.

Контроль эффективности лечения проводят через 3 – 4 нед.

*Профилактика.* Проводят комплекс санитарно-гигиенических мероприятий, соблюдают правила приготовления рыбы и рыбопродуктов.

## **16.2. Внекишечные гельминтозы**

У людей описано около 40 видов инвазий, вызываемых трематодами. К ним относятся трематодозы печени – описторхоз, клонорхоз, фасциолез, при которых развиваются хронический холецистохолангит, гепатит, панкреатит, возможны поражения различных

отделов желудочно-кишечного тракта.

## 16.2.1. Описторхоз

**Этиология.** Возбудитель — *Opisthorchis felineus* (кошачья или сибирская двуустка), в тропических зонах распространен *Opisthorchis viverrini*. Мелкие трематоды, размером (4 – 13) % 3,5 мм и (5,4 – 10) % (0,8 – 1,9) мм соответственно. Яйца мелкие (0,011 – 0,019) % (0,023 – 0,034) мм, имеют крышечку.

**Эпидемиология.** Описторхоз (болезнь Виноградова) – пероральный биогельминтоз, природно-очаговая инвазия. Окончательные хозяева паразитов и источники возбудителей – человек, кошки, лисы, собаки, песцы, выделяющие с фекалиями яйца гельминтов. Промежуточные хозяева – пресноводные моллюски – *Bithynia laevis*, дополнительные хозяева – карповые рыбы.

Человек заражается описторхозом при употреблении в пищу сырой (строганина), малосоленой или слабopовяленной рыбы, содержащей живые личинки гельминта – метацеркарии.

Восприимчивость к инвазии всеобщая, более яркая картина наблюдается у приезжих в эндемичный очаг людей. Наиболее интенсивные очаги описторхоза существуют в бассейнах Иртыша, Оби, Камы, Волги, Дона, в районах Западной Сибири, в Казахстане.

### *Патогенез и патологоанатомическая картина.*

Описторхисы паразитируют в желчевыводящих протоках, протоках поджелудочной железы человека и некоторых рыбоядных животных. Заглоченные человеком личинки в тонкой кишке освобождаются от оболочек, через несколько часов по общему желчному протоку проникают во внутривенные желчные протоки и ходы, в протоки поджелудочной железы, где спустя 2 нед. превращаются в половозрелые мариты, выделяющие яйца. Взрослая особь описторхиса может жить в организме человека до 25 лет.

Ведущими патогенетическими механизмами являются токсические и аллергические воздействия гельминтов и их метаболитов и яиц на организм человека, механическое повреждение билиарной системы, нарушение секреции и моторики желчных путей, желудка и двенадцатиперстной кишки, что способствует активизации вторичной инфекции, возникновению холангита, холелитиаза. В очагах инвазии наблюдается более высокая частота первичного рака печени, чем в свободных от этого гельминтоза районах.

*Клиническая картина.* Клинические проявления описторхоза зависят как от степени пораженности организма гельминтами, так и от индивидуальных особенностей макроорганизма человека. Ранняя фаза инвазии у коренных жителей эндемичных очагов

обычно бессимптомна, у приезжих лиц отмечаются недомогание, повышение температуры, аллергическая сыпь, учащенный стул кашицеобразной консистенции, боли в области печени, характерна гиперэозинофилия (60 – 80 % и более при тяжелом течении болезни).

В поздней фазе инвазии наблюдаются коликообразные боли в области печени и желчного пузыря, диспепсические явления, нарушение сна, головная боль, часто выявляются бледность, субиктеричность кожи и слизистых оболочек. У ряда больных определяется увеличение печени и желчного пузыря, болезненность в области поджелудочной железы. Биохимические методы исследования выявляют незначительное нарушение функции печени и поджелудочной железы, в гемограмме обнаруживают гиперэозинофилию. У приезжих лиц наблюдается более тяжелое течение и быстрое развитие болезни.

*Осложнения.* Болезнь осложняется абсцессами печени, восходящим холангитом, разрывом паразитарной кисты, перитонитом, первичной холангиокарциномой и др. Описторхоз неблагоприятно влияет на течение ряда инфекционных заболеваний (шигеллез, вирусный гепатит, брюшной тиф).

*Прогноз.* Серьезный ввиду развития тяжелых осложнений.

**Диагностика.** Предполагает обнаружение яиц *O. felineus* в каловых массах и дуоденальном содержимом с применением методов обогащения. При получении отрицательных результатов анализа рекомендуется повторять каждые 4 – 7 дней. При исследовании дуоденального содержимого анализ необходимо провести в течение 2 ч в связи с быстрым лизисом яиц описторхиса. В диагностике также используют сероиммунологические методы (ИФА, метод циркулирующих иммунных комплексов с описторхозным антигеном).

**Лечение.** Препаратом выбора для лечения больных описторхозом является празиквантель (билтрицид, азинокс) в суточной дозе 40 – 60 мг/кг сразу после еды в три приема с интервалом в 4 – 6 ч в течение одного дня. Максимальная разовая доза – 2 г, максимальная суточная – 6 г (10 таблеток). Не рекомендуется назначать препарат детям до 2 лет и беременным женщинам в I триместре беременности. Учитывая частичное выведение препарата с грудным молоком, кормящим женщинам рекомендуется воздержаться от кормления ребенка грудью в день лечения и на следующий день. Побочные явления при приеме празиквантеля (головокружение, головная боль, чувство опьянения, диспепсия) наступают через 30 – 40 мин после приема и длятся до 2 ч, но обычно

выражены слабо. Терапию целесообразно назначать на выходные дни и избегать работы, требующей повышенного внимания. В острой стадии заболевания этиотропная терапия проводится после купирования интоксикации и аллергических проявлений. В поздней стадии болезни показаны дуоденальное зондирование, желчегонные препараты, спазмолитики и анальгетики.

Для лечения анемии применяют препараты железа, при присоединении вторичной инфекции – антибиотики с учетом чувствительности к ним микрофлоры желчевыводящих путей.

Ранее применяли хлосил в суточной дозе для взрослых 60 мг/кг массы тела в течение 5 дней. Препарат назначали в три приема через 15 – 20 мин после еды, запивая молоком.

Контроль эффективности терапии проводят через 3 – 4 мес. после окончания специфического лечения трехкратным исследованием испражнений и желчи с 7-дневным интервалом.

*Профилактика.* Включает мероприятия по защите водоемов от фекального загрязнения, уничтожение моллюсков, строгий санитарный надзор за приготовлением рыбных продуктов. Запрещается употребление в пищу сырой или полусырой рыбы. Обеззараживание рыбы проводят термически (варка не менее

20 мин от момента закипания), засолка с концентрацией соли до 14 % не менее 3 нед. и даже 6 нед. для крупной рыбы, промораживание рыбы при  $-20^{\circ}\text{C}$  убивает описторхиса за 4 сут. Перед холодным копчением рыбы также требуется обеззараживать приведенными выше методами.

### 16.2.2. Клонорхоз

**Этиология.** Возбудитель — *Clonorchis sinensis* (китайский сосальщик) – трематода, по внешнему виду напоминающая описторхис, но тело его более вытянуто в длину (10 – 20) % (2 – 4) мм, яйца трудно отличимы от яиц *O. felineus*.

**Эпидемиология.** Клонорхоз – пероральный биогельминтоз, природно-очаговая инвазия. Окончательные хозяева и источники инвазии – человек и плотоядные животные (кошки, собаки и др.), промежуточные хозяева – моллюски рода *Bithynia*, дополнительные – карповые, бычковые и сельдевые рыбы и некоторые пресноводные раки. Продолжительность жизни возбудителя в организме человека 25 – 40 лет. В России клонорхоз регистрируется на Дальнем Востоке в бассейне Амура.

**Патогенез, клиническая картина, диагностика, лечение и профилактика,** как при описторхозе.

Течение болезни длительное, с периодами



обострения. У коренных жителей эндемичных районов инвазия часто протекает в субклинической форме, у приезжих – более тяжело и остро, с высокой эозинофилией (до 80 %).

### 16.2.3. Фасциолез

**Этиология.** Возбудитель — *Fasciola hepatica* (печеночный сосальщик) и *Fasciola gigantica* (гигантский сосальщик) – крупные трематоды, размером (20 – 30) % (8 – 12) мм и (33 – 76) % (5 – 12) мм соответственно. Яйца крупные, с крышечками.

**Эпидемиология.** Фасциолез – пероральный биогельминтоз, природно-очаговая инвазия. Окончательные хозяева и источники возбудителей – человек, крупный и мелкий рогатый скот, лошади, грызуны и др., выделяющие с фекалиями яйца гельминтов. Промежуточные хозяева – моллюски (*Gambas*, *Lymnaea truncatula* и др.). Заражение человека происходит при питье воды из открытых водоемов, при употреблении в пищу водных растений, загрязненных адолескариями – личинками фасциол. Фасциолез распространен повсеместно. Спорадические случаи болезни регистрируются в основном в районах с пастбищным животноводством на северо-западе России, в Закавказье, в Средней Азии и в Прибалтике.

**Патогенез и патологоанатомическая картина.**

Заглоченные человеком фасциолы внедряются в слизистую оболочку тонкой кишки, мигрируют в печень и желчные ходы, где созревают до мариты и спустя 3 – 4 мес. начинают выделять яйца. Взрослые гельминты живут 3 – 5 лет, иногда более. Наибольшее значение в патогенезе инвазии имеют токсико-аллергическое повреждение гепато- и холангиоцитов, травматизация гепатобилиарной системы. Изредка наблюдается эктопический занос фасциол в подкожную клетчатку, головной мозг, евстахиевы трубы, легкие, брюшную полость, глазное яблоко и другие ткани.

*Клиническая картина.* Инкубационный период длится 1 – 8 нед. В ранней фазе болезни в клинической картине преобладают симптомы аллергии, может обнаруживаться увеличенная, преимущественно за счет левой доли, болезненная печень, уменьшающаяся в размерах по мере улучшения общего состояния больного; характерны эозинофилия (до 85 %) и лейкоцитоз.

В хронической фазе развивается холангит, подпеченочная желтуха, возможны абсцессы печени. В поздние сроки возникают серьезные нарушения функции печени, расстройства пищеварения, истощение.

*Прогноз.* При своевременном лечении благоприятный, при развитии осложнений – серьезный.

*Диагностика.* Специфическая диагностика в

острой фазе включает сероиммунологическое исследование (ИФА, РСК, реакция преципитации, внутрикожная аллергическая проба), в поздней фазе болезни – обнаружение яиц фасциол в кале, дуоденальном содержимом и желчи с применением методов обогащения и метода Горячева.

**Лечение.** Проводится в стационаре. В острой фазе антигельминтные препараты назначают после купирования лихорадки и аллергических проявлений, также назначается постельный режим и диета с ограничением грубой клетчатки и жиров. Препаратом выбора для лечения фасциолезов является триклабендазол в дозе 10 мг/кг (в тяжелых случаях до 20 мг/кг) на два приема с интервалом 12 ч в течение одного дня. Эффективность празиквантела (75 мг/кг однократно) в отношении *F. hepatica* не превышает 30 – 40 %, а в отношении *F. gigantica* достигает 90 %. Также используют битионол по 30 – 50 мг/кг через день, всего 10 – 15 доз. При длительном течении фасциолезов возможно развитие гнойных холангитов и фиброзирование печени, что следует учитывать при подборе терапии. Ранее в России применялся хлоксил (гетол) в суточной дозе 30 – 60 мг/кг массы тела, на курс 0,3 г/кг.

Контроль эффективности лечения проводят через 3 и 6 мес. после окончания курса терапии путем овоскопического исследования фекалий и желчи.

**Профилактика.** Проводится комплекс санитарно-ветеринарных мероприятий, в плане личной профилактики запрещается употребление сырой воды из непроточных источников. Кухня южных стран с большим количеством свежей зелени может представлять опасность заражения фасциолезом при нарушении гигиенических правил приготовления.

#### 16.2.4. Парагонимоз

**Этиология.** Возбудитель — *Paragonimus westermani* (легочный сосальщик), другие виды рода *Paragonimus* – трематоды яйцевидной формы, размером (7,5 – 13) % (4 – 8) мм; поверхность тела покрыта шипиками. Яйца овальные, с крышечкой.

**Эпидемиология.** Парагонимозы – пероральные биогельминтозы, природно-очаговые инвазии. Окончательные хозяева паразитов и источники возбудителей – человек, кошки, собаки, свиньи и дикие плотоядные животные, выделяющие яйца гельминта с мокротой (и редко с фекалиями). Промежуточные хозяева – пресноводные моллюски (родов *Semisulcospira*, *Oncomelania* и др.), дополнительные хозяева – пресноводные крабы и раки. Человек заражается при употреблении в пищу раков и пресноводных крабов, инвазированных метацеркариями *P. westermani*. Восприимчивость всеобщая. Основные очаги парагони-

моза существуют в Юго-Восточной Азии и Африке. В России ограниченный очаг парагонимоза выявлен на Дальнем Востоке. Заражению способствует традиционное поедание живых раков и пресноводных крабов, залитых вином – «пьяные крабы».

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* Заглоченные человеком личинки парагонимусов освобождаются от оболочки и мигрируют через кишечную стенку в брюшную полость, затем в полость плевры и легкие (через диафрагму, возможно, гематогенно), иногда в головной мозг и другие органы. В результате миграции во внутренних органах (кишечник, диафрагма) развиваются очаги кровоизлияний и некрозов. Спустя 3 мес. гельминт начинает выделять яйца во внешнюю среду. Основой патогенеза парагонимоза являются токсико-аллергические реакции тканей, в которых паразитируют гельминты, сенсибилизация и аутоенсибилизация организма. Вокруг паразитов, располагающихся попарно, образуются полости диаметром 1 – 10 см, которые с течением времени фиброзируются и кальцифицируются.

*Клиническая картина.* Инкубационный период короткий, составляет несколько дней. Для ранней фазы инвазии характерны симптомы энтерита, гепатита и асептического перитонита с доброкачественным течением. Вслед за этим развивается плевроролегочный

синдром, проявляющийся симптомами бронхита, очаговой пневмонии и нередко экссудативного плеврита.

Хроническая фаза (спустя 2 – 3 мес. после заражения) характеризуется наличием симптомов интоксикации с периодами подъемов температуры тела до 39 °С и признаков поражения легких, из которых наиболее постоянными являются кашель с гнойной мокротой (до 500 мл/сут), нередко с примесью крови, боли в груди, одышка, обильные легочные кровотечения. В гемограмме выявляются эозинофилия и умеренный лейкоцитоз. В мокроте находят яйца паразитов. В дальнейшем признаки поражения легких угасают, происходит фиброзирование и кальцификация патологических очагов, которые можно обнаружить рентгенологически.

При множественной нелеченой инвазии в стадии исходов развивается пневмосклероз и симптомокомплекс легочного сердца.

Тяжелое течение парагонимоз приобретает при заносе гельминтов и их яиц в головной мозг, при этом выявляется синдром объемного процесса в головном мозге.

В районе Приморского края встречается так называемая ларвальная форма парагонимоза, протекающая с персистирующим синдромом аллергоза в течение 1 – 2 лет, инфильтративными изменениями в лег-

ких.

**Прогноз.** При интенсивной инвазии и своевременном лечении благоприятный, при массивной инвазии возможно развитие пневмосклероза. При поражении головного мозга прогноз серьезный.

**Диагностика.** В ранней фазе диагноз основан на клинико-рентгенологических данных и может быть подтвержден сероиммунологическими тестами (РСК и внутрикожная аллергическая проба).

В хронической фазе диагноз верифицируют паразитологически (обнаружение яиц *P. westermani* в мокроте и кале).

**Лечение.** Специфическое лечение больных парагонимозом следует проводить после купирования аллергических проявлений. Препаратом выбора является празиквантель (билтрицид, азинокс) в суточной дозе 75 мг/кг сразу после еды в три приема в течение одного-двух дней. При наличии признаков поражения ЦНС специфическую терапию проводят только в стационаре в связи с риском развития отека головного мозга и дополняют терапию мочегонными и противосудорожными препаратами. Единичные кисты удаляют хирургическим путем. Также назначают триклабендазол в дозе 10 мг/кг (в тяжелых случаях до 20 мг/кг) на два приема с интервалом 12 ч в течение одного дня или битионол (актомер, битин) по 30 – 40 мг/кг/сут, в

2 – 3 приема, после еды, на курс лечения (взрослому) 300 – 400 мг/кг.

Контроль эффективности лечения проводят через 2 – 3 мес. после окончания терапии трехкратным исследованием мокроты с 7-дневным интервалом.

*Профилактика.* Основой профилактики является соблюдение технологических приемов обработки и приготовления блюд из пресноводных раков и крабов. При купании в открытых водоемах следует остерегаться заглатывания воды, так как личинки парагонимусов могут сохраняться в фрагментах тел погибших раков и крабов и контаминировать воду. Также важно охранять водоемы от фекального загрязнения.

## **16.3. Личиночные (ларвальные) гельминтозы**

Наиболее актуальными для нашей страны личиночными гельминтозами являются эхинококкоз, цистицеркоз и симптомокомплекс, вызываемый мигрирующими личинками зоонозных гельминтов (*larva migrans*).

### **16.3.1. Эхинококкоз**

Различают два вида инвазии: гидатиозный (цистный) эхинококкоз, вызываемый личинками



*Echinococcus granulosus*, и альвеолярный эхинококкоз, вызываемый личинками *Echinococcus multilocularis*.

### **16.3.1.1. Гидатиозный (цистный) эхинококкоз**

**Этиология.** Возбудитель – в личиночной стадии *E. granulosus* – мелкая цестода, длиной 3,4 – 6,18 мм и шириной 0,47 – 0,98 мм, имеющая сколекс с 4 присосками и крючьями и 3 – 4 проглоттида, наполненных яйцами. Личинка представляет однокамерный пузырь (*Echinococcus unilocularis*) диаметром 1 – 50 мм и более. Стенка пузыря состоит из 2 слоев: наружного (кутикулярный) и внутреннего (герминативный), из клеток которого образуются мелкие пристеночные выпячивания (выводковые камеры), содержащие сколексы – до сотни в одном пузыре. Полость пузыря заполнена жидкостью.

**Эпидемиология.** Эхинококкоз – пероральный биогельминтоз, зооноз. Окончательными хозяевами гельминта и источниками инвазии являются плотоядные животные – домашние собаки, волк, шакал, рысь, куница, хорь и др., у которых в кишечнике паразитирует зрелый червь; его членики, содержащие яйца, выделяются с калом во внешнюю среду. Заражение человека происходит в результате заглатывания инвазионных яиц эхинококка при тесном контакте с инва-

зированными собаками, овцами, на шерсти которых в изобилии находятся яйца гельминта, а также при употреблении в пищу продуктов, сырых овощей, ягод, обсемененных яйцами паразитов.

Восприимчивость к эхинококкозу всеобщая, иммунитет изучен недостаточно. Встречается инвазия повсеместно, в нашей стране регистрируется преимущественно в южных регионах, в Поволжье и Сибири.

*Патогенез и патологоанатомическая картина.* Из заглоченных человеком яиц эхинококка в желудке и кишечнике высвобождаются онкосферы, которые через кишечную стенку проникают в кровь, затем в печень. Здесь большая часть онкосфер задерживается, а остальные заносятся кровью в различные органы (легкие, головной мозг, почки, сердце и др.), где медленно формируется личиночная стадия (эхинококк), достигающая через 5 – 6 мес. диаметра 2 – 40 мм. В легких эхинококковые пузыри могут приобретать наибольшие размеры – 20 – 25 см в диаметре. К 5 – 6 мес. вокруг личинки образуется фиброзная капсула. Растущий пузырь вызывает сдавление окружающих тканей, что проявляется симптомами объемного процесса в различных органах.

Гибель паразита и присоединение бактериальной инфекции приводят к формированию абсцессов.

В патогенезе инвазии большое значение имеет сен-

сбилизация организма к паразитарным метаболитам, обладающим антигенными свойствами. При нарушении целостности эхинококкового пузыря может развиваться анафилактический шок, наблюдается диссеминация паразита с образованием большого числа новых паразитарных кист.

*Клиническая картина.* Эхинококкозу свойственно длительное течение с постепенным нарастанием симптомов. В большинстве случаев первые признаки болезни появляются через много лет после заражения. Лишь некоторые больные рано замечают слабость, снижение работоспособности, головные боли, появление крапивницы или других высыпаний, периодические повышения температуры тела.

Наиболее частый вариант инвазии — *эхинококкоз печени* (более 50 % всех случаев эхинококкоза). Различают 3 стадии болезни. Первая стадия – от момента инвазии печени до первых клинических проявлений болезни, в подавляющем большинстве случаев протекает латентно. Вторая стадия характеризуется появлением как общих признаков заболевания, так и различных симптомов поражения печени. Больные теряют аппетит и работоспособность, жалуются на слабость, головные боли, похудание, субфебрилитет; иногда возникают аллергические симптомы: высыпания, зуд, непереносимость лекарственных пре-

паратом и др. Для этой стадии характерны боли в животе различной интенсивности, ощущения давления и тяжести в правом подреберье или эпигастрии, тошнота, рвота, расстройство стула. Печень увеличена, на поздних сроках достигает огромных размеров, чаще за счет правой доли, плотна на ощупь, безболезненна. При локализации пузыря на передненижней поверхности печени его можно обнаружить в виде «опухоли» плотноэластической, а при начавшейся кальцификации стенки пузыря – деревянистой консистенции. Флюктуация встречается редко. Третья стадия – стадия осложнений. Самыми частыми из них являются нагноение эхинококковых пузырей и развитие абсцесса печени с возможным вскрытием его в брюшную или плевральную полость, забрюшинное пространство, в желудок, кишку, бронх; разрыв неинфицированного пузыря с появлением комплекса аллергических реакций (вплоть до шока) и диссеминацией эхинококкоза; сдавление кистой воротной или нижней полой вены с соответствующей симптоматикой, а также сдавление внутри- и внепеченочных желчных протоков с развитием обтурационной желтухи.

В гемограмме часто обнаруживается эозинофилия – от 4 – 6 до 60 – 70 %, увеличивается СОЭ. Выявляются нарушения функции печени, выраженность которых зависит от стадии патологического процесса.

Вторым по частоте вариантом эхинококкоза является *эхинококкоз легких* (более чем в 20 % случаев). Период клинической манифестации разделяют на 2 стадии. Первая – стадия не вскрывшейся эхинококковой кисты. Основная симптоматика этой стадии обусловлена ростом пузыря и сдавлением ткани легкого, бронхов и сосудов, вовлечением в патологический процесс плевры. Больные жалуются на боли в грудной клетке различного характера и разной степени интенсивности, кашель, сначала сухой, а затем со слизисто-гнойной мокротой, кровохарканье, одышку. В случае нагноения эхинококкового пузыря развивается абсцесс легкого. Вторая – стадия вскрывшейся кисты характеризуется внезапным и резким изменением течения заболевания. При прорыве пузыря в бронх (20 – 40 % случаев) появляются сильный кашель, удушье, цианоз, в мокроте обнаруживается содержимое пузыря (в том числе и дочерние кисты), иногда примесь крови. Эти симптомы продолжаются несколько дней и даже недель и могут сопровождаться аспирационными пневмониями и тяжелыми аллергическими реакциями.

Прорыв эхинококкового пузыря в полость плевры или перикарда может проявляться шоком и немедленной смертью больного. В более благоприятном случае прорыва кисты в плевру наблюдается карти-

на, сходная с таковой при острейшем экссудативном плеврите. В случае сообщения пузыря с бронхиальным деревом развивается пневмо- или пиопневмоторакс. При эхинококкозе легкого в гемограмме определяются такие же изменения, как при эхинококкозе печени.

Эхинококкоз другой локализации (головного мозга, селезенки, почек, костей, мышц и т. д.) встречается редко.

*Прогноз.* Всегда очень серьезный, а в запущенных случаях неблагоприятный. *Диагностика.* Для диагностики эхинококкоза разработаны сероиммунологические тесты: ИФА, РНГА, РСК, реакция латекс-агглютинации с антигеном из жидкости эхинококковых пузырей, кожная аллергическая реакция Каццони, более информативная при эхинококкозе печени. Важное значение имеют инструментальные методы диагностики (рентгенологическое исследование печени на фоне пневмоперитонеума, КТ, МРТ, ангиография, сканирование и УЗИ печени, лапароскопия) и диагностическая лапаротомия.

*Лечение.* Основной метод лечения больного цистным эхинококкозом – оперативный. Во время операции необходимо соблюдать все меры предосторожности, чтобы не нарушить целостность кисты. Для предотвращения обсеменения окружающих тканей

зародышевыми элементами эхинококка используют пункционную аспирацию содержимого кисты с заполнением ее гермицидом (80 – 100 % глицерином) с экспозицией на 10 мин с последующим хирургическим удалением кисты.

Албендазол назначают по 400 мг 2 раза в день (утро – вечер) или, при массе тела менее 60 кг, по 15 мг/кг (в два приема). Максимальная суточная доза не должна превышать 800 мг. Проводят 3 – 4 и более циклов терапии албендазолом по 28 дней с 2-недельными интервалами между ними. При длительном назначении терапии возможно развитие лейкопении. В случаях непереносимости албендазола можно использовать мебендазол по 500 мг 2 раза в день первые 3 дня, в последующие 3 дня – по 500 мг 3 раза в сутки, далее в максимальной дозировке – 25 – 30 мг/кг/сут в 3 – 4 приема на протяжении 30 дней с проведением 6 – 12 циклов лечения с 30-дневным интервалом между ними. При длительном приеме этих препаратов, помимо гемограммы, также необходимо контролировать функцию печени и почек.

Окончательно выздоровевшими признаются пациенты, у которых после проведенного лечения отсутствуют клинические проявления эхинококкоза, а серологические исследования остаются негативными в течение 3 – 4 лет. Наблюдение за пролеченными паци-

ентами продолжается не менее 5 лет.

**Профилактика** эхинококкоза у человека включает соблюдение правил личной гигиены, периодическое гельминтологическое обследование собак и своевременную дегельминтизацию (в скотоводческих регионах каждые 45 сут), контроль бродячих животных. Фекалии собак рекомендуется обеззараживать хлорной известью. Не допускается скармливание собакам сырых внутренностей домашних животных.

### **16.3.1.2. Альвеолярный эхинококкоз**

Болезнь вызывается личинками *E. multilocularis*, отличающимися экзофитным ростом вновь образующихся пузырей, инфильтрирующих окружающие ткани. Эпидемиологические и клинико-лабораторные черты инвазии сходны с таковыми при гидатиозном (цистном) эхинококкозе.

Болезнь регистрируется спорадически в Восточной и Западной Сибири, в Поволжье, некоторых южных регионах России.

Диагностическая тактика аналогична таковой при инвазии *E. granulosus*.

**Лечение.** Радикальным лечением больных альвеококкозом считается хирургическое вмешательство лишь при наличии одиночного узла без метастазирования, когда резекцию узла можно провести в пре-



делах здоровых тканей. Назначение албендазола в дозировке 10 – 15 мг/кг/сут в 2 приема после еды в течение 2 – 4 лет (непрерывно) приостанавливает развитие паразита и улучшает течение болезни. Длительные курсы албендазола требуют систематического контроля (1 раз в 7 – 10 дней) гемограммы и биохимических показателей крови на предмет гепатотоксичности. При наличии полости распада альвеолярного эхинококка показано назначение антибиотиков широкого спектра действия.

Диспансерное наблюдение за больными альвеококкозом проводится хирургами и/или инфекционистами пожизненно.

### **16.3.2. Синдром мигрирующих личинок (*Larva migrans*)**

*Симптомокомплекс Larva migrans* – заболевание, обусловленное паразитированием мигрирующих личинок зоогельминтов, для которых человек не является естественным хозяином. Дальнейшего созревания личинки в организме человека не происходит. Различают кожную и висцеральную формы болезни. В табл. 43 представлены некоторые представители гельминтов, личинки которых у человека могут вызывать развитие симптомокомплекса мигрирующей ли-

чинки (СМЛ).

*Кожная форма (Cutaneous larva migrans – CLM).* Возбудителями являются нематоды (*Ancylostoma caninum*, *A. braziliense*, *A. seyonicum*), паразитирующие у собак и кошек, и трематоды (сем. *Schistosomatidae*), паразитирующие у водоплавающих птиц. Возбудители мигрирующей личинки из семейства анкилостомид чаще встречаются в регионах с тропическим и субтропическим климатом (Юго-Восточная Азия, Африка, Южная Америка, страны Карибского бассейна). Заражение может произойти на песчаных пляжах, в песочницах, при контакте открытой кожи с почвой и водой, контаминированными фекалиями животных. В группы риска входят туристы, дети, пловцы, строители. При благоприятных условиях во внешней среде из яиц быстро выходят личинки, которые проникают в кожу, располагаясь в зернистом слое эпидермиса или в более глубоких слоях, откуда они вновь мигрируют в эпидермис. В коже, по ходу продвижения личинки, развивается местная аллергическая реакция, сопровождающаяся полиморфно-ядерной инфильтрацией, отеком, расширением капилляров и нередко разрушением клеток под действием паразитарных протеаз. После гибели личинок обычно наступает полное выздоровление. *A. caninum* имеет менее продолжительную фазу мигра-

ции, но способна к проникновению в скелетные мышцы.

### Таблица 43

## Представители гельминтов, личинки которых могут вызывать развитие СМЛ

Кожная мигрирующая личинка	Висцеральная мигрирующая личинка
<i>Ancylostoma braziliense</i> <i>Ancylostoma caninum</i> <i>Schistosomatidae spp.</i> <i>Strongyloides spp.</i>	<i>Toxocara canis</i> <i>Toxocara mystax (cati)</i> <i>Anisakis simplex</i> <i>Sparganum mansoni</i> <i>Sparganum proliferum</i>

Клинические проявления развиваются через 2 – 3 дня, а иногда спустя месяцы после инвазии и характеризуются возникновением чувства жжения, покалывания или зуда в месте внедрения гельминта, чаще в области нижних конечностей, ягодиц или паховой области. На коже появляется аллергический линейный дерматит часто с извитыми ходами шириной до 3 мм, распространяющийся со скоростью продвижения личинки (1 – 5 см в сутки). Кожный зуд бывает интенсивным и может приводить к бессоннице.

Кожные проявления при стронгилоидозе отличаются развитием прямолинейного аллергического дерматита (*larva currens* – «бегущая личинка») со скоростью до 5 – 15 см/ч. Дифференциальный диагноз при кож-

ной мигрирующей личинке следует проводить с линейным мигрирующим миазом, вызываемым личинками двукрылых *Gastrophilus* и *Hypoderma*.

В случае заражения шистосоматидами на коже соответственно внедрению церкариев через 20 – 30 мин появляются эритематозно-папулезные элементы, превращающиеся спустя 1 – 3 дня в корочки, часто наблюдается местная или распространенная крапивница (церкариоз, зуд купальщиков, шистосоматидный дерматит). При более интенсивной инвазии отмечаются кратковременная лихорадка, признаки общего недомогания, более выраженные при повторном заражении. Спустя 12 нед. (реже 5 – 6 нед.) наступает выздоровление. Аналогичная картина может наблюдаться в ранней стадии шистосомозов у человека.

Продолжительность патологических явлений при кожной мигрирующей личинке может достигать 4 – 6 мес. При расчесывании кожи и присоединении вторичной бактериальной флоры наблюдается затяжное течение.

В гемограмме больных кожной формой *larva migrans*, несмотря на тканевую локализацию личинок, эозинофилия встречается относительно редко. В соскобах кожи можно найти остатки личинок.

**Лечение.** Препаратом выбора при кожной мигриру-

ющей личинке является ивермектин (Mectizan) в дозе 200 мкг/кг перорально один раз в сутки в течение 1 – 2 дней или албендазол (Zentel) по 400 мг/сут в течение 3 дней, а при обширном поражении кожи курс албендазола продлевают до 7 дней. Альтернативно используют мебендазол (Vermox) по 200 мг/сут в течение 7 – 10 дней с повторным курсом через 1 – 2 мес. Наружное применение крема тиабендазола 15 % в течение 5 дней вместе с антигистаминными препаратами помогает быстро купировать кожный зуд. Также известно, что личинки погибают при орошении пораженной области хлорэтилом. При присоединении вторичной бактериальной инфекции применяют антибиотикотерапию.

*Висцеральная форма (Visceral larva migrans – VLM).* Возбудителями являются личинки цестод (*Sparganum mansonii*, *Sparganum proliferum*, *Multiceps spp.*) и нематод (*Toxocara canis*, *Toxocara mystax*, *Toxascaris leonina* и др.) в имагинальной стадии паразитирующих у плотоядных животных. Человек заражается висцеральной мигрирующей личинкой в результате заглатывания яиц гельминтов с водой и пищевыми продуктами и становится промежуточным хозяином. Заболевание регистрируется преимущественно у детей 1 – 4 лет.

Спарганоз у человека вызывается личинками

плероцеркоидами цестод *Sparganum mansoni* и *Sparganum proliferum*, которые в половозрелой стадии обитают в тонкой кишке кошек и собак – окончательных хозяев гельминта. Первым промежуточным хозяином паразита является пресноводный рачок циклоп, в котором гельминт развивается до стадии процеркоида. Человек заболевает спарганозом при употреблении в пищу вторых промежуточных хозяев этого паразита (лягушек, змей, птиц и т. д.), а также при случайном употреблении воды, содержащей циклопов. Известны случаи заражения спарганозом при использовании лягушек и змей в народной медицине при непосредственном прикладывании их к воспаленной коже и ранам. Для данного паразита человек является биологическим тупиком. Для личинок *Sparganum proliferum* характерна диссеминация в различные органы и ткани. Личинки *Sparganum mansoni* вызывают образование подкожных фиброзных узлов диаметром до 2 см.

Клиническая картина при спарганозе зависит от локализации личинок, которые могут располагаться в подкожной клетчатке, мышцах, глазах, лимфатических узлах, брюшной полости. Поражение кожи характеризуется болезненным отечным дерматитом, глаз – конъюнктивитом. Нередко у больных возникает лихорадка, крапивница, отеки. Гибель личинок обуслов-

ливаает формирование очагов воспаления и некроза в тканях. В гемограмме определяется эозинофилия. Окончательный диагноз ставится морфологически после хирургического удаления личинок плероцеркоидов.

*Ценуроз.* В случае заражения цестодами в кишечнике человека из яиц гельминтов выходят личинки, проникающие через кишечную стенку в кровь и достигающие различных внутренних органов, где они трансформируются в пузыревидные личинки, достигающие 5 – 10 см в диаметре, которые сдавливают ткани и нарушают функцию соответствующих органов.

Клинические проявления болезни развиваются спустя 4 – 5 мес. после заражения и в начальной стадии характеризуются нерезко выраженными признаками интоксикации: наблюдается плохое самочувствие, возможна аллергическая экзантема. В дальнейшем присоединяются и нарастают симптомы, обусловленные локализацией паразита в органах.

Наиболее тяжелая клиническая картина наблюдается при поражении центральной нервной системы. Личиночные стадии цепней (ценуры, цистицерки) располагаются преимущественно в оболочках и веществе головного мозга, вызывая клиническую картину объемного процесса (цистицеркоз, ценуроз голов-

ного мозга). У больных наблюдаются головная боль, признаки церебральной гипертензии, очаговые симптомы, эпилептиформные судороги. Кроме головного мозга, личинки могут располагаться в спинном мозге, глазу, серозных оболочках, межмышечной соединительной ткани и т. д.

**Токсокароз.** Возбудителями токсокароза являются личинки нематод животных: *Toxocara canis* (в половозрелой стадии паразитирует у семейства псовых), *Toxocara cati* (гельминт семейства кошачьих). Токсокары являются геогельминтами. Созревание выделенных животными яиц происходит в окружающей среде в течение 3 нед. В организме собак и кошек токсокара проходит полный цикл развития до формирования половозрелых форм в тонкой кишке, у человека – только до стадии личинки, которая совершает миграцию из кишечника с кровотоком в различные органы и ткани (висцеральная мигрирующая личинка). Отдельно рассматривают глазную форму мигрирующей личинки. Заболевание распространено повсеместно, но чаще встречается в регионах с тропическим климатом. Человек заражается при заглатывании зрелых яиц токсокар, попавших на кожу рук, пищевые продукты и в воду. Чаще заражаются дети 1 – 6 лет в связи с тесным контактом с животными, землей и песком в песочницах, контаминированных фекалиями собак и



реже кошек.

В основе патогенеза токсокароза лежит непосредственное повреждение тканей мигрирующей личинкой и формирование эозинофильных гранулем.

Токсокароз у человека характеризуется полиморфной клинической картиной и сопровождается тяжелой общей аллергической реакцией с лихорадкой неправильного типа, сухим кашлем, приступами бронхиальной астмы, аллергической экзантемой. При рентгенографии в легких выявляются летучие эозинофильные инфильтраты. Нередко наблюдается гепатомегалия с развитием желтухи и изменением функциональных проб печени; в биоптатах печени обнаруживаются эозинофильные гранулемы. Аналогичные изменения могут быть найдены в почках, кишечной стенке, миокарде и других тканях. Гемограмма таких больных характеризуется значительной эозинофилией (50 – 90 %); возможна лейкомоидная реакция, СОЭ повышена. Часто обнаруживается гипергаммаглобулинемия.

Личинки токсокар также способны поражать центральную нервную систему с формированием эозинофильного менингоэнцефалита, объемных образований головного мозга, миелита и церебрального васкулита.

Заболевание склонно к рецидивирующему течению.

нию, продолжительность его достигает 5 – 8 мес. (иногда 2 лет). Прогноз серьезный, при отсутствии лечения при висцеральной форме возможны летальные исходы.

*Глазная форма токсокароза* чаще встречается изолированно от висцеральной и характеризуется односторонним поражением органа зрения. Возрастная группа при глазной форме старше и в среднем состоит из детей школьного возраста (старше 8 лет). Эозинофилия при этой форме не характерна. Клинически отмечается снижение остроты зрения, выпадение части поля зрения. При офтальмоскопии можно обнаружить личинки токсокар в стекловидном теле, а также на глазном дне. Поражение сетчатки личинкой может вызывать мигрирующую скотому, отслоение сетчатки и одностороннюю слепоту, особенно при формировании гранулем в области зрительного нерва. Заболевание необходимо дифференцировать от ретинобластомы. Описаны случаи комбинированного токсокароза, при котором сначала поражается глаз, а затем внутренние органы.

*Диагностика* токсокароза проводится с учетом клинико-эпидемиологических данных. Диагноз подтверждается инструментальными (эндоскопия, рентгенография, КТ, МРТ) и сероиммунологическими (РСК, РПГА, ИФА, реакция микропреципитации и

др.) методами, применяют морфологическое изучение биоптатов органов. При ИФА титр специфических антител 1: 800 и выше свидетельствует о заболевании. При глазной форме токсокароза титр антител редко превышает 1: 200. Исследование фекалий у человека при токсокарозе не имеет диагностического значения, что объясняется особенностями жизненного цикла данного паразита.

*Лечение.* При среднетяжелом и тяжелом течении висцерального токсокароза назначают албендазол по 10 мг/кг/сут в два приема в течение 10 – 20 дней. При тяжелом течении с вовлечением в патологический процесс органов дыхания, сердечно-сосудистой или центральной нервной системы показано назначение глюкокортикостероидов (преднизолон по 0,5 – 1,0 мг/кг/сут). Альтернативными препаратами являются тиабендазол (минтезол) по 25 – 50 мг/кг/сут или мекбендазол (вермокс) – взрослым по 200 мг/сут в течение 5 – 7 дней. Рекомендуется повторный курс спустя 1 – 2 мес. Контроль лечения проводится спустя 2 мес. Критериями эффективности терапии считается регресс клинических проявлений, снижение эозинофилии и титра специфических антител.

Эффективных схем лечения глазной формы токсокароза не разработано. Применяют албендазол по 800 мг два раза в сочетании с преднизолоном до

1,5 мг/кг/сут в течение 2 нед. Мебендазол при глазной форме, а также при поражении головного мозга неэффективен, так как не проникает через гематоэнцефалический барьер. Ивермектин при токсокарозе не используют.

**Профилактика.** Включает в себя комплекс санитарно-гигиенических и ветеринарных мероприятий с предупреждением контакта между детьми и зараженными животными, регулярной дегельминтизацией домашних животных и защитой пищевых продуктов от возможной контаминации почвой и фекалиями кошек и собак. При работе в водоемах рекомендуется ношение защитной одежды.

**Анизакиоз.** Разновидностью синдрома VLM является инвазия личинками нематод *Anisakis simplex*, *Anisakis schupakovi*, *Pseudoterranova decipiens*, для которых окончательными хозяевами являются морские млекопитающие (китообразные и ластоногие), а также рыбоядные птицы и хищные рыбы. Промежуточными хозяевами анизакид чаще являются водные беспозвоночные (головоногие моллюски и ракообразные). Человек заражается анизакиозом, употребляя в пищу сырую или недостаточно термически обработанную морскую рыбу или ракообразных.

В месте внедрения личинок – слизистой оболочке желудка, кишечника, а в редких случаях миграции

личинок – в брюшной полости, селезенке, лимфатических узлах, миокарде, легких – идет формирование гранулем с личинками внутри. Спустя 4 – 6 ч после употребления морепродуктов характерно появление болей в эпигастральной области, тошноты, рвоты. При массивной инвазии может возникнуть крапивница, лихорадка и диарейный синдром. Личинки можно иногда обнаружить в рвотных массах. В случае проникновения личинок в кишечник, развивается картина эозинофильного гранулематозного энтерита. В отдельных случаях гранулемы могут вызвать обтурацию просвета кишки.

*Диагноз* подтверждается эндоскопически при обнаружении в желудке или двенадцатиперстной кишке личинок анизакид длиной около 2 см. В гемограмме определяется эозинофилия.

*Лечение* заключается в хирургическом удалении личинок. Также используют албендазол по 400 мг два раза в сутки в течение 3 дней с повторным курсом через 3 нед.

## **ВОПРОСЫ К ГЛАВЕ**

1. Какие симптомы не характерны для энтеробиоза: а) зуд и жжение в области ануса; б) раздражительность; в) плохой сон; г) гепатоспленомегалия?

2. Как симптомы не характерны для трихинеллеза:  
а) кашель; б) лихорадка; в) отек лица; г) миалгия?
3. Перечислите наиболее распространенные в РФ био- и геогельминтозы.
4. Назовите 2 инвазии, относящиеся к группе контактных гельминтозов, объясните причину выделения этой группы.
5. Приведите пример ларвальных зоонозных гельминтозов, выделив один из них, встречающийся преимущественно в мегаполисах.
6. Дайте клинико-лабораторную характеристику острой (ранней) фазы инвазии большинства гельминтозов.
7. Перечислите факторы, обуславливающие клиническую картину хронической фазы гельминтозов, указав в частности *locus minoris* при инвазии разными классами червей.
8. Объясните причины вовлечения в патологический процесс легких и печени при острой фазе аскаридоза.
9. Охарактеризуйте эпидемиологические особенности анкилостомидоза: климатические особенности их распространения.
10. Перечислите наиболее частые источники трихинеллеза в природных и антропоургических очагах и причины групповых и особенно семейных вспышек

трихинеллеза.

11. Кто является единственным источником заражения наиболее распространенного энтеробиоза?

12. Назовите окончательного и промежуточного хозяев бычьего и свиного цепней. Есть ли различия в клинической картине и принципах диагностики?

13. Почему недопустима дегельминтизация при тениаринхозе и тениозе в амбулаторных и / или домашних условиях?

14. Назовите наиболее крупные очаги дифиллоботриоза в мире и в России.

# Приложение

Международная классификация болезней



Группа	Нозологические формы
Кишечные инфекции (A00–A09)	A00 Холера A01 Тиф и паратиф A02 Другие сальмонеллезные инфекции A03 Шигеллез A04 Другие бактериальные кишечные инфекции A05 Другие бактериальные пищевые отравления A06 Амебиаз A07 Другие протозойные кишечные болезни A08 Вирусные и другие уточненные кишечные инфекции
Туберкулез (A15–A19)	A15 Туберкулез органов дыхания, подтвержденный бактериологически и гистологически A16 Туберкулез органов дыхания, не подтвержденный бактериологически или гистологически A17 Туберкулез нервной системы A18 Туберкулез других органов A19 Милиарный туберкулез
Некоторые бактериальные зоонозы (A20–A28)	A20 Чума A21 Туляремия A22 Сибирская язва A23 Бруцеллез A24 Сап и мелиоидоз A25 Лихорадка от укуса крыс A26 Эризипеллоид A27 Лептоспироз A28.0 Пастереллез
Другие бактериальные болезни (A30–A49)	A30 Лепра (болезнь Гансена) A31 Инфекции, вызванные другими микобактериями A32 Листериоз A33 Столбняк новорожденного A34 Акушерский столбняк A35 Другие формы столбняка A36 Дифтерия A37 Коклюш A38 Скарлатина A39 Менингококковая инфекция A40 Стрептококковая септицемия A41 Другая септицемия A42 Актиномикоз A43 Нокардиоз A44 Бартонеллез A46 Рожа A48 Другие бактериальные болезни, не классифицированные в других рубриках A49 Бактериальная инфекция неуточненной локализации



Группа	Нозологические формы
Инфекции, передающиеся преимущественно половым путем (A50–A64)	A50 Врожденный сифилис A51 Ранний сифилис A52 Поздний сифилис A53 Другие и неуточненные формы сифилиса A54 Гонококковая инфекция A55 Хламидийная лимфогранулема (венерическая) A56 Другие хламидийные болезни, передающиеся половым путем A57 Шанкрод A58 Паховая гранулема A59 Трихомоноз A60 Аногенитальная герпетическая вирусная инфекция ( <i>herpes simplex</i> ) A63 Другие болезни, передающиеся преимущественно половым путем, не классифицированные в других рубриках
Другие болезни, вызываемые спирохетами (A65–A69)	A65 Невенерический сифилис A66 Фрамбезия A67 Пинта (карате) A68 Возвратные лихорадки A69 Другие инфекции, вызванные спирохетами
Другие болезни, вызываемые хламидиями (A70–A74)	A70 Инфекция, вызываемая <i>Chlamydia psittaci</i> A71 Трахома A74 Другие болезни, вызываемые хламидиями
Риккетсиозы (A75–A79)	A75 Сыпной тиф A77 Пятнистая лихорадка ([клещевые риккетсиозы]) A78 Лихорадка Ку A79 Другие риккетсиозы
Вирусные инфекции центральной нервной системы (A80–A89)	A80 Острый полиомиелит A81 Медленные вирусные инфекции ЦНС A82 Бешенство A83 Комариный вирусный энцефалит A84 Клещевой вирусный энцефалит A85 Другие вирусные энцефалиты, не классифицированные в других рубриках A86 Вирусный энцефалит неуточненный A87 Вирусный менингит A88 Другие вирусные инфекции центральной нервной системы, не классифицированные в других рубриках A89 Вирусная инфекция ЦНС неуточненная
Вирусные лихорадки, передаваемые членистоногими, и вирусные геморрагические лихорадки (A90–A99)	A90 Лихорадка денге (классическая лихорадка денге) A91 Геморрагическая лихорадка, вызванная вирусом денге A92 Другие комариные вирусные лихорадки A93 Другие вирусные лихорадки, передаваемые членистоногими, не классифицированные в других рубриках A94 Вирусная лихорадка, передаваемая членистоногими, неуточненная A95 Желтая лихорадка A96 Аренавирусная геморрагическая лихорадка A98 Другие вирусные геморрагические лихорадки, не классифицированные в других рубриках A99 Вирусная геморрагическая лихорадка неуточненная



Группа	Нозологические формы
Вирусные инфекции, характеризующиеся поражениями кожи и слизистых оболочек (B00–B09)	B00 Инфекции, вызванные вирусом простого герпеса ( <i>herpes simplex</i> ) B01 Ветряная оспа ( <i>varicella</i> ) B02 Опоясывающий лишай ( <i>herpes zoster</i> ) B03 Оспа B04 Инфекции, вызванные вирусом обезьяньей оспы B05 Корь B06 Краснуха (немецкая корь) B07 Вирусные бородавки B08 Другие вирусные инфекции, характеризующиеся поражениями кожи и слизистых оболочек, не классифицированные в других рубриках B09 Вирусная инфекция, характеризующаяся поражением кожи и слизистых оболочек, неуточненная
Вирусный гепатит (B15–B19)	B15 Острый гепатит А B16 Острый гепатит В B17 Другие острые вирусные гепатиты B18 Хронический вирусный гепатит B19 Вирусный гепатит неуточненный
Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) (B20–B24)	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
Другие вирусные болезни (B25–B34)	B25 Цитомегаловирусная болезнь B26 Эпидемический паротит B27 Инфекционный мононуклеоз B30 Вирусный конъюнктивит B33 Другие вирусные болезни, не классифицированные в других рубриках B34 Вирусная инфекция неуточненной локализации
Микозы (B35–B49)	B35 Дерматофития B36 Другие поверхностные микозы B37 Кандидоз B38 Кокцидиомикоз B39 Гистоплазмоз B40 Бластомикоз B41 Паракокцидиомикоз B42 Споротрихоз B43 Хромомикоз и феомикотический абсцесс B44 Аспергиллез B45 Криптококкоз B46 Зигомикоз B47 Мицетомы B48 Другие микозы, не классифицированные в других рубриках B49 Микоз неуточненный



Группа	Нозологические формы
Протозойные болезни (B50–B64)	B50 Малярия, вызванная <i>Plasmodium falciparum</i> B51 Малярия, вызванная <i>Plasmodium vivax</i> B52 Малярия, вызванная <i>Plasmodium malariae</i> B53 Другие виды паразитологически подтвержденной малярии B54 Малярия неуточненная B55 Лейшманиоз B56 Африканский трипаносомоз B57 Болезнь Шагаса B58 Токсоплазмоз B59 Пневмоцистоз B60 Другие протозойные болезни, не классифицированные в других рубриках B64 Протозойная болезнь неуточненная
Гельминтозы (B65–B83)	B65 Шистосомоз (бильгарциоз) B66 Другие трематодозы B67 Эхинококкоз B68 Тениоз B69 Цистицеркоз B70 Дифиллоботриоз и спарганоз B71 Другие инвазии, вызванные цестодами B72 Дракункулез B73 Онхоцеркоз B74 Филяриатоз B75 Трихинеллез B76 Анкилостомидоз B77 Аскаридоз B78 Стронгилоидоз B79 Трихуроз B80 Энтеробиоз B81 Другие кишечные гельминтозы, не классифицированные в других рубриках B82 Кишечный паразитизм неуточненный B83 Другие гельминтозы
Педикулез, акариаз и другие инфе­стации (B85–B89)	B85 Педикулез и фтириоз B86 Чесотка B87 Миаз B88 Другие инфе­стации B89 Паразитарная болезнь неуточненная
Последствия инфекционных и паразитарных болезней (B90–B94)	B90 Последствия туберкулеза B91 Последствия полиомиелита B92 Последствия лепры B94 Последствия других и неуточненных инфекционных и паразитарных болезней
Бактериальные, вирусные и другие инфекционные агенты (B95–B97)	B95 Стрептококки и стафилококки как возбудители болезней, классифицированных в других рубриках B96 Другие бактериальные агенты как возбудители болезней, классифицированных в других рубриках

# ЛИТЕРАТУРА

*Белозеров Е. С.* Вирусный гепатит / Е. С. Белозеров, Е. А. Иоанниди. – Элиста: АПП «Джангар», 2004. – 157 с.

*Белозеров Е. С.* Курс эпидемиологии. Учебное пособие для студентов. – Элиста: АПП «Джангар». – 2005. – 255 с.

*Белозеров Е. С.* ВИЧ-инфекция / Е. С. Белозеров [и др.]. – СПб.: ИнформМежд, 2012. – 171 с.

*Вебер В. Р.* Клиническая фармакология / В. Р. Вебер. – СПб.: Человек, 2004. – 448 с.

*Жданов К. В.* Вирусные гепатиты / К. В. Жданов [и др.]. – СПб.: Фолиант, 2011. – 303 с. *Змушко Е. И.* Медикаментозные осложнения / Е. И. Змушко, Е. С. Белозеров. – СПб.: Питер, 2001. – 425 с.

*Зубик Т. М.* Интенсивная терапия инфекционных больных / Т. М. Зубик, К. В. Жданов, А. Ю. Ковеленов, А. И. Левшанова. – СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2010. – 301 с.

*Зуева Л. П.* Эпидемиология: учебник / Л. П. Зуева, Р. Х. Яфаев. – СПб.: Фолиант, 2005. – 746 с.

Избранные вопросы терапии инфекционных больных / под ред. член. – корр. РАМН, проф. Ю. В. Лобзина. – СПб.: Фолиант, 2005. – 910 с.

*Исаков В. А.* Герпесвирусные инфекции человека /



В. И. Исаков, Е. И. Архипова, Д. В. Исаков. – СПб.: СпецЛит, 2013. – 667 с.

*Покровский Е. С., Лобзин Ю. В., Волжангин В. М., Белозеров Е. С., Буланьков Ю. И.* Инфекции нервной системы с прогредиентным течением. – СПб.: Фолиант, 2007. – 283 с.

*Лобзин Ю. В.* Очерки общей инфектологии / Е. С. Белозеров, Т. В. Беляева, Ю. И. Буланьков. – Элиста: АПП «Джангар», 2007. – 382 с.

Инфекционные болезни: руководство для врачей / под ред. акад. РАМН, проф. В. И. Покровского. – М.: Медицина, 1996. – 528 с.

Инфекционные болезни: учебник для медвузов / под ред. член. – корр. РАМН, проф. Ю. В. Лобзина. – СПб.: СпецЛит, 2001. – 543 с.

*Исаков В. А.* Герпес: патогенез и лабораторная диагностика: руководство для врачей / В. А. Исаков, В. В. Борисова, Д. В. Исаков. – СПб.: Лань, 1999. – 192 с.

Руководство по инфекционным болезням. В 2 т. / под ред. Ю. В. Лобзина, К. В. Жданова. – СПб.: Фолиант, 2011.

*Сергиев В. П.* Инфекционные болезни и цивилизация / В. П. Сергиев, Н. А. Малышев, И. Д. Дрынов. – М., 2000. – 207 с.

Тропические болезни: учебник для медвузов / под ред. акад. РАМН Е. И. Шуваловой. – СПб., 2004. – 693

с.



*Рис. 8.* Коревая сыпь у взрослого



*Рис. 9.* Коревая сыпь у ребенка



*Рис. 10.* Сыпь при иксодовом клещевом боррелиозе (болезни Лайма) – мигрирующая эритема



*Рис. 11.* Везикулярная сыпь



*Рис. 12.* Везикулярная сыпь при опоясывающем герпесе



*Рис. 13.* Импетиго, вызванное *S. Pyogenes* – одна из форм пиодермии, вызываемая стрептококками или стафилококками; гнойные пузыри первоначально появляются вокруг рта и носа, склонны к распространению на другие участки тела



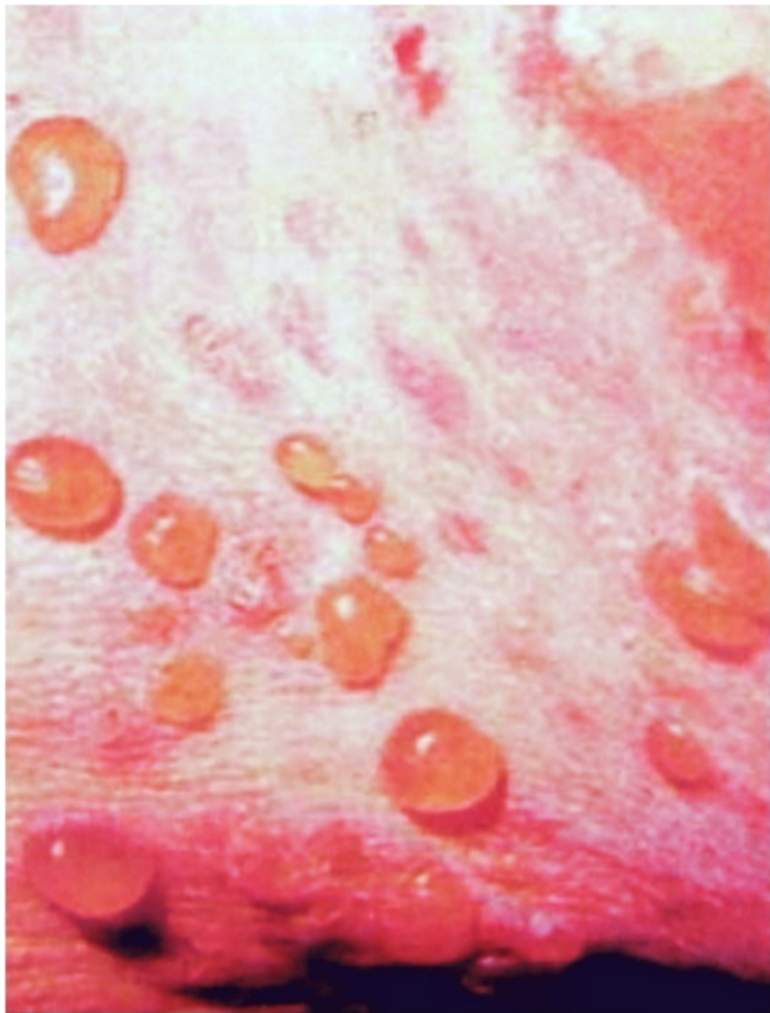
*Рис. 14.* Синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз характеризуется появлением пузырей, некрозом и лизисом эпидермиса, летальность около 30 %)







*Рис. 15.* Акне (угри) – воспаление сальных желез, причина болезни остается невыясненной. В механизме развития основная роль отводится себорее, снижающей бактерицидный эффект кожного сала и приводящей к активизации кокковой флоры



*Рис. 16. Пемфигус*



*Рис. 17. Лимфома у больных ВИЧ-инфекцией*



*Рис. 19.* Лимфома Беркитта у ребенка, больного ВИЧ-инфекцией

## Жизненный цикл вируса гепатита С

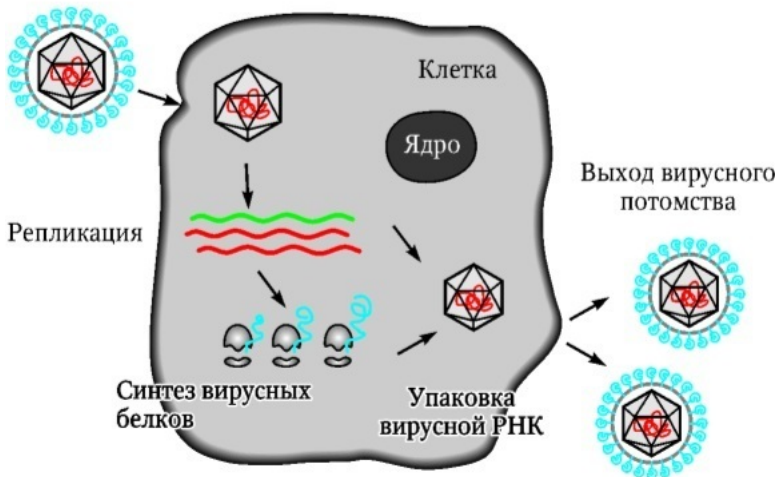
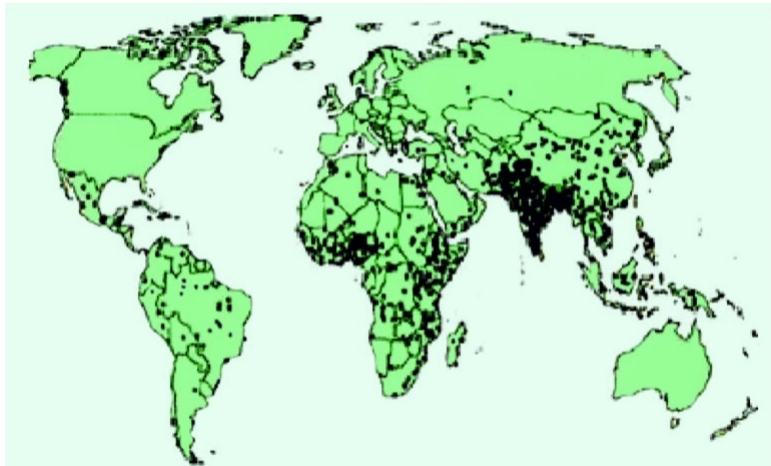
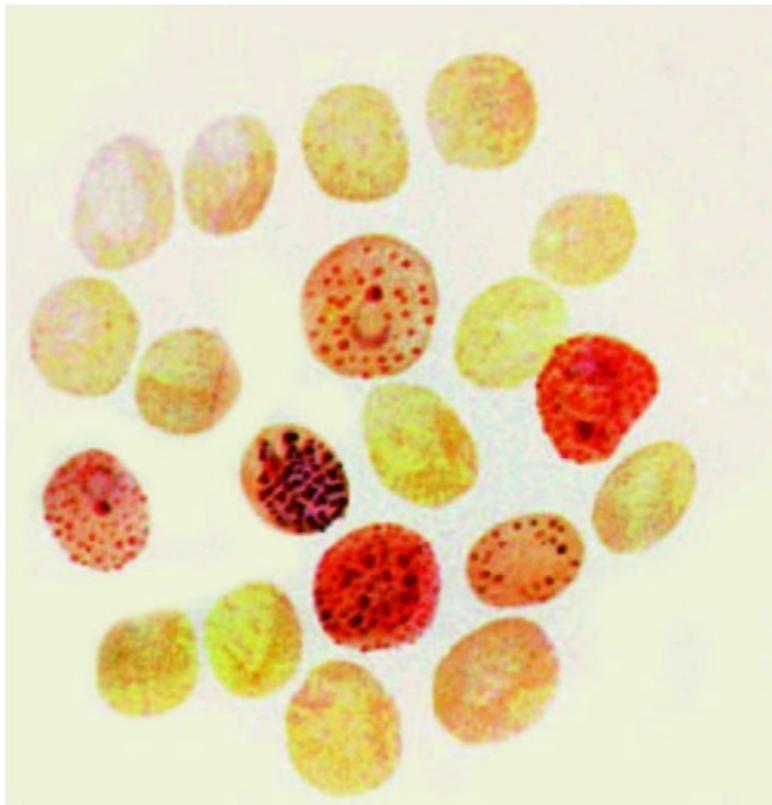


Рис. 21. Схема патогенеза HCV-инфекции



*Рис. 26.* Распределение числа погибших в мире детей в возрасте менее 5 лет (каждая точка – 1000 умерших детей) от ротавирусного гастроэнтерита (Parashur U. D. et al., 2003)



*Рис. 27.* Возбудитель трехдневной малярии