

УДК  
ББК  
И



И **Инфекционные болезни**: национальное руководство / Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 1040 с. — (Серия «Национальные руководства»)  
ISBN 978-5-9704-1000-4

Национальные руководства — первая в России серия практических руководств по основным медицинским специальностям, включающих всю основную информацию, необходимую врачу для непрерывного последипломного образования. В отличие от большинства других руководств, в национальных руководствах равное внимание уделено профилактике, диагностике, фармакотерапии и немедикаментозным методам лечения.

Национальное руководство «Инфекционные болезни» содержит современную информацию об организации службы инфекционной помощи в России, о методах диагностики и лечения инфекционных болезней. В издании впервые приведены рекомендации по основным клиническим синдромам, подробно освещены наиболее значимые заболевания.

Приложение к руководству на компакт-диске включает дополнительные иллюстрации и фотографии, фармакологический справочник, нормативно-правовые документы, стандарты ведения больных, медицинские калькуляторы.

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

Руководство предназначено для инфекционистов, семейных врачей, врачей общей практики, студентов старших курсов медицинских вузов, интернов, ординаторов, аспирантов.

УДК  
ББК

Авторы, редакторы и издатели руководства предприняли максимум усилий, чтобы обеспечить точность представленной информации, в том числе дозировок лекарственных средств. Осознавая высокую ответственность, связанную с подготовкой руководства, и учитывая постоянные изменения, происходящие в медицинской науке, мы рекомендуем уточнять дозы лекарственных средств по соответствующим инструкциям. Пациенты не могут использовать эту информацию для диагностики и самолечения.

*Права на данное издание принадлежат издательской группе «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения издательской группы.*

ISBN 978-5-9704-1000-4

© Коллектив авторов, 2008

© Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2009

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие.....	8
Участники издания.....	9
Методология создания руководства и программа обеспечения качества.....	13
Список сокращений.....	16
<b>Глава 1. Организация службы инфекционной помощи в России.</b> <i>Н.А. Малышев</i> .....	19
<b>Глава 2. Заболеваемость и смертность от инфекционных болезней</b> <b>в России.</b> <i>Н.Д. Ющук, Ю.В. Мартынов</i> .....	23
<b>Глава 3. Последипломное образование по специальности «Инфекционные</b> <b>болезни».</b> <i>Н.Д. Ющук, М.Г. Кулагина</i> .....	32
<b>РАЗДЕЛ I. МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ</b> .....	<b>36</b>
<b>Глава 4. Клинические методы исследования.</b> <i>О.Л. Огиенко</i> .....	37
Жалобы.....	37
Анамнез заболевания.....	38
Анамнез жизни.....	39
Эпидемиологический анамнез.....	40
Физикальное обследование.....	42
Термометрия.....	43
<b>Глава 5. Лабораторные методы диагностики</b> .....	45
Клинический анализ крови. <i>С.М. Матвеева, О.Л. Тимченко, Ю.Я. Венгеров</i> .....	45
Клиническое исследование мочи. <i>С.М. Матвеева, О.Л. Тимченко, Ю.Я. Венгеров</i> .....	47
Биохимический анализ крови. <i>С.М. Матвеева, О.Л. Тимченко, Ю.Я. Венгеров</i> .....	49
Анализ жёлчи. <i>С.М. Матвеева, О.Л. Тимченко, Ю.Я. Венгеров</i> .....	51
Анализ кала. <i>С.М. Матвеева, О.Л. Тимченко, Ю.Я. Венгеров</i> .....	53
Исследование спинномозговой жидкости. <i>Ю.Я. Венгеров</i> .....	56
Микробиологические методы. <i>Е.В. Кухтевич</i> .....	62
Микроскопический метод.....	62
Бактериологический метод.....	65
Вирусологический метод.....	68
Биологический метод.....	69
Иммунологический метод.....	69
Молекулярно-генетические методы.....	86
<b>Глава 6. Инструментальные методы исследования</b> .....	89
Электрокардиография. <i>П.Г. Филиппов</i> .....	89
Рентгенография. <i>Т.Э. Мигманов</i> .....	92
Электрэнцефалография. <i>Т.Э. Мигманов</i> .....	93
Электронейромиография. <i>Т.Э. Мигманов</i> .....	95
Компьютерная томография. <i>Т.Э. Мигманов</i> .....	96
Магнитно-резонансная томография. <i>Т.Э. Мигманов</i> .....	97
Ультразвуковая диагностика. Эхокардиография. <i>П.Г. Филиппов</i> .....	98
Эзофагогастродуоденоскопия. <i>П.Г. Филиппов</i> .....	99
Ректороманоскопия, колоноскопия. <i>П.Г. Филиппов</i> .....	101
<b>РАЗДЕЛ II. МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ</b> .....	<b>104</b>
<b>Глава 7. Немедикаментозные методы лечения инфекционных болезней.</b> <i>О.Л. Тимченко</i> .....	105
Режим.....	105
Диетотерапия.....	105
Физиотерапия.....	105
Санаторно-курортное лечение.....	109
<b>Глава 8. Фармакотерапия</b> .....	111
Антибактериальные препараты. <i>Е.А. Климова</i> .....	111

Противогрибковые препараты. <i>Е.А. Климова</i> .....	132
Полиены .....	133
Азолы .....	134
Ингибиторы синтеза глюкана .....	137
Флюоропиримидины .....	137
Аллинамины .....	138
Противогрибковые лекарственные препараты разных групп .....	139
Противовирусные препараты. <i>И.В. Шестакова</i> .....	142
Химиопрепараты .....	142
Интерфероны .....	150
Индукторы синтеза интерферона .....	151
Иммуномодуляторы .....	157
Противопаразитарные препараты. <i>А.К. Токмалаев</i> .....	168
Противопротозойные препараты .....	169
Противогельминтные препараты .....	180
Противопедикулёзные препараты .....	187
Препараты для лечения чесотки .....	189
Лекарственные взаимодействия. <i>Е.А. Климова</i> .....	191
Механизмы резистентности микроорганизмов. <i>Е.А. Климова</i> .....	198
Резистентность микроорганизмов в России. <i>Е.А. Климова</i> .....	200
Иммунные препараты. <i>И.В. Гагарина, В.Н. Колесова</i> .....	203
Вакцины и анатоксины .....	204
Иммуноглобулины и сыворотки .....	222
Бактериофаги .....	223
Пробиотики .....	223
Побочное действие antimicrobных препаратов. <i>Г.С. Архипов, Ю.Я. Венгеров</i> .....	226
<b>РАЗДЕЛ III. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СИНДРОМАМ</b> .....	<b>237</b>
<b>Глава 9.</b> Лихорадочно-интоксикационный синдром. <i>Ю.Я. Венгеров</i> .....	238
<b>Глава 10.</b> Катарально-респираторный синдром. <i>М.Г. Кулагина</i> .....	243
<b>Глава 11.</b> Экзантемы, энантемы, первичный аффе́кт. <i>Ю.Я. Венгеров</i> .....	252
<b>Глава 12.</b> Лимфаденопатия. <i>Г.Н. Кареткина, Ю.Я. Венгеров</i> .....	263
<b>Глава 13.</b> Синдром желтухи при инфекционных болезнях. <i>С.Л. Максимов, Ю.Я. Венгеров</i> .....	271
<b>Глава 14.</b> Синдром поражения желудочно-кишечного тракта при инфекционных болезнях. <i>Н.Д. Ющук, А.Ю. Розенблюм</i> .....	277
<b>Глава 15.</b> Гепатолиенальный синдром. <i>Ю.Я. Венгеров</i> .....	284
<b>Глава 16.</b> Менингеальный синдром. <i>Ю.Я. Венгеров</i> .....	287
<b>РАЗДЕЛ IV. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЗАБОЛЕВАНИЯМ</b> .....	<b>290</b>
<b>Глава 17.</b> Бактериозы .....	291
Сальмонеллёзы. <i>Д.Р. Ахмедов</i> .....	292
Брюшной тиф. <i>Д.Р. Ахмедов, Н.Д. Ющук</i> .....	293
Паратиф А, В и С. <i>Д.Р. Ахмедов, Н.Д. Ющук</i> .....	305
Сальмонеллёз. <i>Н.Д. Ющук, Т.В. Марьяновская</i> .....	307
Шигеллёз. <i>А.Ю. Розенблюм, Ю.Я. Венгеров</i> .....	313
Эшерихиозы. <i>Н.Д. Ющук, Г.К. Алиева</i> .....	322
Пищевые токсикоинфекции. <i>Н.Д. Ющук, С.М. Матвеева</i> .....	329
Холера. <i>Г.С. Архипов, Ю.Я. Венгеров</i> .....	341
Иерсиниозы. <i>Н.Д. Ющук, И.В. Шестакова</i> .....	352
Псевдотуберкулёз. <i>Н.Д. Ющук, И.В. Шестакова</i> .....	352
Иерсиниоз. <i>Н.Д. Ющук, И.В. Шестакова</i> .....	362
Чума. <i>М.В. Нагибина, Ю.Я. Венгеров</i> .....	374
Кампилобактериоз. <i>Т.В. Сологуб, И.И. Токин</i> .....	384
Листерииоз. <i>Г.Н. Кареткина, Н.Д. Ющук</i> .....	387

Бруцеллёз. Д.Р. Ахмедов, Ю.Я. Венгеров.....	396
Туляремия. Э.А. Кашуба, Т.Г. Дроздова .....	406
Сибирская язва. М.В. Нагибина .....	416
Стрептококковые инфекции. Н.И. Брико .....	425
Скарлатина. Н.И. Брико .....	435
Рожа. А.А. Еровигенков .....	441
Пневмококковые инфекции. Ю.Я. Венгеров .....	453
Стафилококковые инфекции. Ю.Я. Венгеров.....	457
Менингококковая инфекция. Ю.Я. Венгеров, Т.П. Бессараб.....	461
Дифтерия. П.Г. Филиппов .....	475
Гемофильная инфекция. Ю.Я. Венгеров.....	485
Легионеллёзы. М.Г. Кулагина, Н.Д. Ющук .....	491
Возвратный тиф. Г.Н. Кареткина .....	497
Возвратный тиф вшивый .....	497
Возвратный тиф клещевой.....	501
Лептоспироз. Т.В. Сологуб, Ю.Я. Венгеров .....	503
Иксодовые клещевые боррелиозы. И.В. Малов .....	513
Столбняк. П.Г. Филиппов .....	521
Ботулизм. П.Г. Филиппов .....	529
Лепра. А.А. Ющенко .....	537
Риккетсиозы. Э.А. Кашуба, Л.В. Ханипова.....	544
Сыпной тиф. Э.А. Кашуба, Т.Г. Дроздова.....	546
Эндемический крысиный сыпной тиф. Э.А. Кашуба, Т.Г. Дроздова .....	555
Марсельская лихорадка. Х.М. Галимзянов, Ю.В. Шерышева .....	558
Астраханская риккетсиозная лихорадка. Х.М. Галимзянов, Ю.В. Шерышева.....	561
Ку-лихорадка. Э.А. Кашуба, Т.Г. Дроздова .....	569
Эрлихиозы. Т.Н. Ермак .....	576
Доброкачественный лимфоретикулёз. Т.Н. Ермак, Ю.Я. Венгеров .....	582
Орнитоз. Ю.Я. Венгеров .....	588
Микоплазмозы. Н.Д. Ющук, О.Л. Огиенко .....	593
<b>Глава 18. Вирусные инфекции.....</b>	<b>601</b>
Вирусные гепатиты .....	601
Гепатит А. Г.Н. Кареткина, Н.Д. Ющук.....	601
Гепатит Е. Н.Д. Ющук, С.Л. Максимов .....	613
Гепатит В. Н.Д. Ющук, О.О. Знойко .....	616
Гепатит D. Н.Д. Ющук, О.О. Знойко.....	636
Гепатит С. Н.Д. Ющук, Е.А. Климова.....	650
Гепатит G. Н.Д. Ющук, С.Л. Максимов.....	664
Гепатиты ни А ни G. Н.Д. Ющук, С.Л. Максимов.....	667
ВИЧ-инфекция. А.И. Мазус .....	670
Грипп. Н.Д. Ющук, М.Г. Кулагина.....	701
Грипп птиц у человека. М.Г. Кулагина, Ю.Я. Венгеров.....	710
Аденовирусная инфекция. М.Г. Кулагина, Н.Д. Ющук .....	716
Коронавирусная инфекция. М.Г. Кулагина, Ю.Я. Венгеров.....	720
Энтеровирусные инфекции. Н.Д. Ющук, Т.Э. Мигманов .....	725
Полиомиелит. Н.Д. Ющук, Т.Э. Мигманов .....	735
Диареи вирусной этиологии. А.А. Шульдяков, К.Х. Рамазанова .....	742
Ротавирусная инфекция .....	743
Острый гастроэнтерит, вызванный вирусом Норволк.....	750
Другие вирусные энтериты .....	751
Герпес-вирусные инфекции. Н.Д. Ющук, Т.К. Кускова .....	752
Герпетическая инфекция. М.Г. Кулагина, Ю.Я. Венгеров.....	756
Ветряная оспа. Н.Д. Ющук, Я.М. Ерёмушкина .....	765
Опоясывающий лишай. Н.Д. Ющук, Я.М. Ерёмушкина .....	771



Инфекционный мононуклеоз. <i>Е.Г. Белова, Ю.Я. Венгеров</i> .....	776
Цитомегаловирусная инфекция. <i>В.И. Шахильдян</i> .....	784
Инфекция, вызванная вирусом герпеса человека типа 6. <i>Н.Д. Ющук, Т.К. Кускова</i> .....	796
Инфекция, вызванная вирусом герпеса человека типа 7. <i>Н.Д. Ющук, Т.К. Кускова</i> .....	798
Инфекция, вызванная вирусом герпеса человека типа 8. <i>Н.Д. Ющук, Т.К. Кускова</i> .....	800
Корь. <i>И.А. Зайцева, Е.В. Михайлова</i> .....	801
Краснуха. <i>Т.В. Сологуб, М.Г. Романцов, Ю.Я. Венгеров</i> .....	809
Эпидемический паротит. <i>А.В. Сундуков</i> .....	814
Натуральная оспа. <i>Г.С. Архипов</i> .....	823
Оспа животных. <i>Г.С. Архипов</i> .....	829
Оспа обезьян.....	830
Геморрагические лихорадки. <i>Ю.Я. Венгеров</i> .....	832
Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. <i>Д.А. Валишин, Ю.Я. Венгеров</i> .....	835
Крымская геморрагическая лихорадка. <i>Д.А. Валишин, Н.Д. Ющук</i> .....	844
Омская геморрагическая лихорадка. <i>Д.А. Валишин</i> .....	850
Жёлтая лихорадка. <i>Н.Д. Ющук, А.В. Сундуков</i> .....	854
Лихорадка денге. <i>Н.Д. Ющук, А.В. Сундуков</i> .....	861
Геморрагическая лихорадка Эбола. <i>Н.Д. Ющук, М.М. Гаджикулиева</i> .....	867
Геморрагическая лихорадка Ласса. <i>Н.Д. Ющук, М.М. Гаджикулиева</i> .....	871
Геморрагическая лихорадка Марбург. <i>Н.Д. Ющук, М.М. Гаджикулиева</i> .....	876
Лихорадка Западного Нила. <i>Ю.Я. Венгеров</i> .....	879
Бешенство. <i>Е.А. Климова, Н.Д. Ющук</i> .....	888
Клещевой энцефалит. <i>И.В. Малов</i> .....	896
Медленные инфекции центральной нервной системы. <i>О.О. Знойко, Н.Д. Ющук</i> .....	907
Медленные инфекции, вызываемые вирусами.....	907
Прионные болезни.....	912
<b>Глава 19. Протозоозы</b> .....	918
Амёбиаз. <i>А.К. Токмалаев</i> .....	918
Лямблиоз. <i>А.К. Токмалаев</i> .....	926
Малярия. <i>А.К. Токмалаев</i> .....	928
Токсоплазмоз. <i>А.К. Токмалаев</i> .....	943
Криптоспоридиоз. <i>Т.Н. Ермак</i> .....	950
Пневмоцистоз. <i>Т.Н. Ермак</i> .....	955
<b>Глава 20. Гельминтозы</b> .....	964
Трематодозы.....	964
Описторхоз. <i>Э.А. Кашуба</i> .....	964
Фасциолёз. <i>А.К. Токмалаев</i> .....	970
Шистосомозы. <i>А.К. Токмалаев</i> .....	972
Цестодозы.....	979
Дифиллоботриозы. <i>А.К. Токмалаев</i> .....	979
Тениаринхоз. <i>А.К. Токмалаев</i> .....	982
Тениоз. <i>А.К. Токмалаев</i> .....	984
Цистицеркоз. <i>А.К. Токмалаев</i> .....	986
Эхинококкозы. <i>А.К. Токмалаев</i> .....	988
Нематодозы.....	996
Аскаридоз. <i>А.К. Токмалаев</i> .....	996
Трихоцефалёз. <i>А.К. Токмалаев</i> .....	1000
Энтеробиоз. <i>А.К. Токмалаев</i> .....	1002
Стронгилоидоз. <i>А.К. Токмалаев</i> .....	1005
Трихинеллёз. <i>А.К. Токмалаев</i> .....	1009

Токсокароз. А.К. Токмалаев .....	1016
<b>Глава 21.</b> Болезни, вызываемые членистоногими .....	1023
Педикулёз. Ю.Я. Венгеров .....	1023
Чесотка. Ю.Я. Венгеров .....	1025
Тунгиоз. Ю.Я. Венгеров .....	1027
Миазы. Ю.Я. Венгеров .....	1028
Предметный указатель .....	1031

### Содержание компакт-диска

- Иллюстрации и фотографии
- Фармакологический справочник
- Нормативно-правовые документы
- Стандарты оказания медицинской помощи
- Планы ведения больных
- Международная классификация болезней 10-го пересмотра
- Медицинские калькуляторы

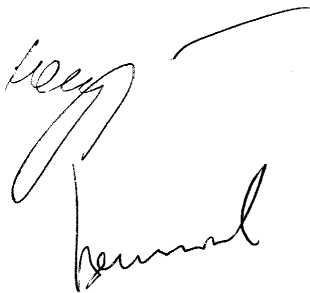
## ПРЕДИСЛОВИЕ

Национальное руководство по инфекционным болезням адресовано врачам-инфекционистам и практикующим врачам общего профиля, оно также может быть использовано студентами медицинских вузов как учебное пособие. Общий раздел руководства представит, по нашему мнению, интерес и для педагогического состава высших и средних медицинских учебных заведений. В издании освещены общие вопросы эпидемиологии и инфектологии, специфической профилактики. Оригинальным разделом руководства является описание наиболее характерных синдромов инфекционных болезней, перечень болезней, которым свойствен тот или иной синдром. Авторами предпринята попытка количественно оценить степень выраженности лихорадочно-интоксикационного синдрома с клинико-патогенетических позиций. Описаны методы специфической диагностики инфекционных болезней, характерные изменения при рутинных исследованиях (анализ крови, мочи, жёлчи, спинномозговой жидкости и др.), представлены сведения о показаниях к применению инструментальных методов диагностики (электрокардиография, ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография), описаны возможные изменения, которые могут быть выявлены при их использовании. Приведены наиболее существенные систематизированные сведения об антибактериальных, противовирусных и антипаразитарных препаратах.

При описании отдельных нозоформ мы старались дать подробную информацию о практически значимых заболеваниях. В то же время, учитывая широкое распространение туризма, деловых поездок граждан РФ в развивающиеся страны, мы включили краткое описание инфекционных и паразитарных болезней, которые могут встретиться как завозные. В руководство включены новые болезни, описанные в последние годы, например астраханская клещевая лихорадка; болезни, которые ранее не регистрировались на территории РФ, в частности лихорадка Западного Нила и др. Описание заболеваний проводится по унифицированной схеме, что облегчит читателю пользование руководством. При этом главное внимание уделено клинической характеристике, методам диагностики и дифференциальной диагностики, лечению и профилактике. Теоретические аспекты (патогенез, патоморфология) изложены в сжатой форме.

В основу расположения материала положена этиологическая классификация инфекционных болезней. Руководство подготовлено большим авторским коллективом, в состав которого вошли ведущие специалисты, имеющие большой практический и научный опыт в отношении отдельных нозологических форм (кишечные, респираторные инфекции, зоонозы, вирусные гепатиты, геморрагические лихорадки, нейроинфекции, протозойные болезни, гельминтозы).

Академик РАМН, профессор Н.Д. Юшук



Академик РАЕН, профессор Ю.Я. Венгеров

## УЧАСТНИКИ ИЗДАНИЯ

### ГЛАВНЫЕ РЕДАКТОРЫ

**Ющук Николай Дмитриевич** — доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии, президент Московского государственного медико-стоматологического университета

**Венгеров Юрий Яковлевич** — доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета, академик РАЕН, заслуженный работник высшей школы Российской Федерации

### ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР

**Мартынов Юрий Васильевич** — доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета

### НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

**Венгеров Юрий Яковлевич** — доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета, академик РАЕН, заслуженный работник высшей школы Российской Федерации

**Мартынов Юрий Васильевич** — доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета

### РЕЦЕНЗЕНТЫ

**Онищенко Геннадий Геннадиевич** — доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, руководитель Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главный государственный санитарный врач РФ

**Учайкин Василий Фёдорович** — доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, заведующий кафедрой детских инфекционных болезней педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета

**Маев Игорь Вениаминович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Московского государственного медицинского университета

### АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

**Аликеева Гайний Каппасовна** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета

**Архипов Георгий Сергеевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, иммунологии и инфекционных болезней Института медицинского образования Новгородского государственного университета

**Ахмедов Джалалутдин Расулович** — доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН, заведующий кафедрой инфекционных болезней Дагестанской государственной медицинской академии, заслуженный врач Республики Дагестан и Российской Федерации, заслуженный деятель науки Республики Дагестан

**Белова Елена Геннадьевна** — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета

**Бессараб Тимур Петрович** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом, докторант кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета

**Брико Николай Иванович** — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, заведующий кафедрой эпидемиологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

**Валишин Дамир Асхатович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом дерматовенерологии Института последиplomного образования Башкирского государственного медицинского университета

**Венгеров Юрий Яковлевич** — доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета, академик РАЕН, заслуженный работник высшей школы Российской Федерации

**Гагарина Ирина Викторовна** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета

**Гаджикулиева Мадина Маратовна** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета

**Галимзянов Халил Мингалиевич** — доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой инфекционных болезней Астраханской государственной медицинской академии, ректор Астраханской государственной медицинской академии

**Дроздова Татьяна Георгиевна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней Тюменской государственной медицинской академии, заслуженный врач Российской Федерации

**Ерёмушкина Янетта Маратовна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета

**Ермак Татьяна Никифоровна** — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора

**Еровиченков Александр Анатольевич** — доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

**Зайцева Ирина Александровна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры детских инфекционных болезней Саратовского государственного медицинского университета, член-корреспондент РАЕН

**Знойко Ольга Олеговна** — доктор медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета

**Кареткина Галина Николаевна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета

**Кашуба Эдуард Алексеевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, ректор Тюменской государственной медицинской академии, заслуженный деятель науки Российской Федерации

**Климова Елена Анатольевна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета

**Колесова Вера Николаевна** — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета

**Кулагина Маргарита Георгиевна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета

**Кускова Татьяна Константиновна** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета

**Кухтевич Евгения Вячеславовна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета

**Мазус Алексей Израилевич** — кандидат медицинских наук, руководитель Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом

**Максимов Семён Леонидович** — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий учебной частью кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета

**Малов Игорь Владимирович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, ректор Иркутского государственного медицинского университета

**Малышев Николай Александрович** — доктор медицинских наук, профессор, главный врач инфекционной клинической больницы № 1 Департамента здравоохранения города Москвы, главный специалист по инфекционным болезням Департамента здравоохранения города Москвы

**Мартынов Юрий Васильевич** — доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета

**Марьяновская Татьяна Валерьевна** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета

**Матвеева Светлана Михайловна** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Лаборатории патогенеза и лечения важнейших инфекционных заболеваний Научно-исследовательского медико-стоматологического института Московского государственного медико-стоматологического университета

**Мигманов Тимур Эмильевич** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета

**Михайлова Елена Владимировна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней Саратовского государственного медицинского университета

**Нагибина Маргарита Васильевна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета

**Огиенко Ольга Леонидовна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета

**Рамазанова Кристина Христофоровна** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней Саратовского государственного медицинского университета

**Розенблюм Александр Юрьевич** — кандидат медицинских наук, старший лаборант кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета

**Романцов Михаил Григорьевич** — доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней с курсом тропической медицины Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова

**Сологуб Тамара Васильевна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней с курсом тропической медицины Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова

**Сундуков Александр Вадимович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета

**Тимченко Ольга Леонидовна** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета

**Токин Иван Иванович** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней с курсом тропической медицины Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова

**Токмалаев Анатолий Карпович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом эпидемиологии Российского университета дружбы народов

**Филиппов Павел Геннадьевич** — доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета

**Ханипова Людмила Вячеславовна** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней Тюменской государственной медицинской академии

**Шахгильдян Василий Иосифович** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора

**Шерышева Юлия Владимировна** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней Астраханской государственной медицинской академии

**Шестакова Ирина Викторовна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета

**Шульдяков Андрей Анатольевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней Саратовского государственного медицинского университета

**Ющенко Анатолий Афанасьевич** — доктор медицинских наук, профессор, старший научный сотрудник Научно-исследовательского института по изучению лепры

**Юшук Николай Дмитриевич** — доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии, президент Московского государственного медико-стоматологического университета

## МЕНЕДЖЕРЫ ПРОЕКТА

**Колода Дмитрий Евгеньевич** — руководитель проекта «Национальные руководства», ИГ «ГЭОТАР-Медиа»

**Кузнецова Анна Викторовна** — координатор тома, проект-менеджер, ИГ «ГЭОТАР-Медиа»

**Сайткулов Камиль Ильясович** — генеральный директор ИГ «ГЭОТАР-Медиа»



# МЕТОДОЛОГИЯ СОЗДАНИЯ РУКОВОДСТВА И ПРОГРАММА ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА

Национальные руководства — первая в России серия практических руководств по основным медицинским специальностям, включающих всю основную информацию, необходимую врачу для практической деятельности и непрерывного медицинского образования. В отличие от большинства других руководств в национальных руководствах равное внимание уделено профилактике, диагностике, фармакотерапии и немедикаментозным методам лечения заболеваний.

Почему необходимы национальные руководства? Динамичное развитие медицинской науки, быстрое внедрение в клиническую практику новых высокотехнологичных методов диагностики и лечения требуют от врача непрерывного повышения профессионализма и обновления знаний на протяжении всей его профессиональной жизни. Эта задача решается системой последиplomного образования и периодической сертификацией специалистов лишь частично. Быстро возрастающий объём научной медицинской информации предъявляет особые требования к качеству используемых учебных и справочных руководств, особенно с учётом внедрения в широкую клиническую практику достижений медицины, основанной на доказательствах. Имеющиеся на сегодня руководства для врачей и фармакологические справочники не в полной мере отвечают современным потребностям врачебной аудитории.

Ниже приведено описание требований и мер по их обеспечению, которые были предприняты при подготовке национального руководства «Инфекционные болезни».

## КОНЦЕПЦИЯ И УПРАВЛЕНИЕ ПРОЕКТОМ

Для работы над проектом была создана группа управления в составе руководителя и менеджеров проекта.

Для разработки концепции и системы управления проектом менеджеры провели множество консультаций с отечественными и зарубежными специалистами — руководителями профессиональных обществ, ведущими разработчиками клинических рекомендаций, организаторами здравоохранения, представителями страховых компаний и компаний, производящих лекарственные средства (ЛС) и медицинское оборудование.

В результате разработана концепция проекта, сформулированы этапы, определены их последовательность и сроки исполнения, выработаны требования к этапам и исполнителям, утверждены инструкции и методы контроля.

## ЦЕЛЬ

Обеспечить врача всей современной, необходимой для непрерывного медицинского образования информацией в области инфекционных болезней, что позволит значительно повысить качество специализированной медицинской помощи в Российской Федерации.

## ЗАДАЧИ

- Проанализировать все современные источники достоверной высококачественной информации.
- На основе полученных данных составить обобщающие материалы с учётом особенностей отечественного здравоохранения по следующим направлениям:
  - ✦ клинические рекомендации;
  - ✦ диагностические методы;
  - ✦ немедикаментозные методы лечения;
  - ✦ ЛС.
- Подготовить издание, соответствующее всем современным требованиям к национальному руководству по отдельной специальности.



## АУДИТОРИЯ

Национальное руководство по инфекционным болезням предназначено для врачей-инфекционистов, врачей общей практики, семейных врачей, а также ординаторов, интернов и студентов старших курсов.

## ЭТАПЫ РАЗРАБОТКИ

Создание команд управления, разработчиков, выработка концепции, выбор тем, поиск литературы, написание авторских материалов, экспертиза, редактирование, независимое рецензирование с получением обратной связи от рецензентов (специалистов, практикующих врачей, организаторов здравоохранения, производителей ЛС, медицинского оборудования, представителей страховых компаний и др.), публикация, внедрение, получение обратной связи и дальнейшее улучшение.

## СОДЕРЖАНИЕ

Как и все книги серии, национальное руководство «Инфекционные болезни» включает описание методов диагностики и лечения, клинико-анатомических форм заболевания с особенностями у разных групп пациентов.

## РАЗРАБОТЧИКИ

- Авторы-составители — практикующие врачи, сотрудники научно-исследовательских учреждений России, руководители кафедр.
- Главные редакторы — д-р мед. наук, проф., акад. РАМН Николай Дмитриевич Юшук; д-р мед. наук, проф., акад. РАЕН Юрий Яковлевич Венгеров.
- Научные редакторы и рецензенты — ведущие инфекционисты России.
- Редакторы издательства — практикующие врачи с опытом работы в издательстве не менее 5 лет.
- Руководители проекта — опытные специалисты по руководству проектами с большим числом участников при ограниченных сроках издания, владеющие методологией написания специализированных медицинских руководств.

Всем специалистам были предоставлены описание проекта, формат статьи, рекомендации по составлению каждого элемента содержания, источники информации и инструкции по их использованию, пример каждого элемента содержания. В рекомендациях для составителей указывалась необходимость подтверждать эффективность (польза/вред) вмешательств независимыми источниками информации, недопустимость упоминать какие-либо коммерческие наименования. Приведены международные (некоммерческие) названия лекарственных препаратов, которые проверялись редакторами издательства по Государственному реестру ЛС (по состоянию на 1 мая 2008 г.). В требованиях к авторам-составителям было подчеркнуто, что материалы должны кратко и конкретно отвечать на клинические вопросы. После редактирования тексты были согласованы с авторами.

Со всеми разработчиками руководитель проекта и ответственные редакторы поддерживали непрерывную связь по телефону и электронной почте для решения оперативных вопросов.

Мнение разработчиков не зависело от производителей ЛС и медицинской техники.

## РЕКЛАМА

В инструкциях для авторов, научных редакторов и рецензентов подчеркивалась необходимость использовать при работе над национальным руководством только достоверные источники информации, не зависящие от мнения производителей ЛС и медицинской техники, что в конечном счёте обеспечило отсутствие информации рекламного характера в авторских материалах руководства.

Реклама производителей ЛС и медицинской техники в этом издании представлена в следующих видах:

- 1) цветные рекламные наклейки;
- 2) тематические врезки, публикуемые на цветном фоне.

### **КОМПАКТ-ДИСК — ЭЛЕКТРОННОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ К НАЦИОНАЛЬНОМУ РУКОВОДСТВУ**

Каждый экземпляр национального руководства «Инфекционные болезни» снабжён бесплатным электронным приложением на компакт-диске. Электронное приложение содержит фармакологический справочник, медицинские калькуляторы, стандарты, утверждённые Минздравсоцразвития России, и другие дополнительные материалы.

### **КОМПАКТ-ДИСК «КОНСУЛЬТАНТ ВРАЧА. ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ»**

В рамках проекта «Инфекционные болезни. Национальное руководство» также подготовлена электронная информационно-образовательная система «Консультант врача. Инфекционные болезни» (на компакт-диске). Система содержит полный текст национального руководства, атлас иллюстраций, стандарты, утверждённые Минздравсоцразвития России, и другие дополнительные материалы. Программа снабжена уникальной системой поиска. Информацию об электронной системе «Консультант врача. Инфекционные болезни» можно получить по тел.: (495) 228-09-74, 228-99-75; по электронной почте: [bookpost@geotar.ru](mailto:bookpost@geotar.ru), а также на интернет-сайте: [www.geotar.ru](http://www.geotar.ru).

### **ОБРАТНАЯ СВЯЗЬ**

Замечания и пожелания по подготовке книги «Инфекционные болезни. Национальное руководство» можно направлять по адресу: 119435, ул. Малая Пироговская, 1а; электронный адрес: [info@asmok.ru](mailto:info@asmok.ru).

Таким образом, национальное руководство «Инфекционные болезни» в удобной и доступной форме содержит всю необходимую информацию для практической деятельности и непрерывного медицинского образования по инфекционным болезням.

Национальное руководство будет регулярно пересматриваться и обновляться не реже одного раза в 3–4 года.

Дополнительную информацию о данном проекте можно получить на интернет-сайте: <http://nr.asmok.ru>.

## Список сокращений

- ☉ — обозначение материалов, представленных в приложении на компакт-диске
- ♦ — обозначение торговых наименований лекарственных средств
- ® — обозначение лекарственных препаратов, не зарегистрированных в России
- ⊗ — обозначение аннулированных лекарственных препаратов
- АВ — атриовентрикулярный
- АД — артериальное давление
- АДС — дифтерийно-столбнячный анатоксин
- АДС-М — дифтерийно-столбнячный анатоксин с уменьшенным содержанием антигена
- АКДС — коклюшно-дифтерийно-столбнячная адсорбированная вакцина
- АЛТ — аланинаминотрансфераза
- АРЛ — астраханская риккетсиозная лихорадка
- АСТ — аспартатаминотрансфераза
- БКЯ — болезнь Крейтцфельда–Якоба
- БЦЖ — вакцина Кальметта–Герена (от *Bacillus Calmette–Guerin*)
- ВААРТ — высокоактивная антиретровирусная терапия
- ВГА — вирусный гепатит А
- ВГВ — вирусный гепатит В
- ВГС — вирусный гепатит С
- ВГD — вирусный гепатит D
- ВГЕ — вирусный гепатит E
- ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
- ВПГ — вирус простого герпеса
- ГГТ —  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза
- ГЗТ — гиперчувствительность замедленного типа
- ГЛ — геморрагическая лихорадка
- ГЛД — геморрагическая лихорадка денге
- ГЛПС — геморрагическая лихорадка с почечным синдромом
- ГНТ — гиперчувствительность немедленного типа
- ГЭБ — гематоэнцефалический барьер
- ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свёртывание
- ДН — дыхательная недостаточность
- ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
- ИБ — иммунный блоттинг
- ИБС — ишемическая болезнь сердца
- ИВЛ — искусственная вентиляция лёгких
- ИГА — индекс гистологической активности
- ИИП — истинная иммунная прослойка
- ИЛ — интерлейкин
- ИП — ингибиторы протеазы
- ИТШ — инфекционно-токсический шок
- ИФА — иммуноферментный анализ
- КГЛ — крымская геморрагическая лихорадка
- КИЗ — кабинет инфекционных заболеваний
- КТ — компьютерная томография
- КФК — креатининфосфокиназа
- ЛД — люмбальное давление
- ЛЗН — лихорадка Западного Нила
- ЛПС — липополисахарид
- ЛПУ — лечебно-профилактическое учреждение
- ЛС — лекарственное средство

ЛФК — лечебная физкультура  
МНН — международное непатентованное название  
МРТ — магнитно-резонансная томография  
НИОТ — нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы  
ННИОТ — ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы  
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства  
ОГЛ — омская геморрагическая лихорадка  
ОГВ — острый гепатит В  
ОГС — острый гепатит С  
ОДН — острая дыхательная недостаточность  
ОМО — организационно-методический отдел  
ОНГМ — отёк-набухание головного мозга  
ОПН — острая почечная недостаточность  
ОПЭ — острая печёночная энцефалопатия  
ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция  
ОРЗ — острое респираторное заболевание  
ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии  
ПДС — противодифтерийная сыворотка  
ПТИ — пищевая токсикоинфекция  
ПЦР — полимеразная цепная реакция  
РА — реакции агглютинации  
РАЛ — реакция агглютинации и лизиса  
РДС — респираторный дистресс-синдром  
РИФ — реакция иммунофлюоресценции  
РКА — реакция коаггутинации  
РЛА — реакция латекс-агглютинации  
РН — реакция нейтрализации  
РНГА — реакция непрямой гемагглютинации  
РНИФ — реакция непрямой иммунофлюоресценции  
РПГА — реакция пассивной гемагглютинации  
РСК — реакция связывания комплемента  
РТГА — реакция торможения гемагглютинации  
СМЖ — спинномозговая жидкость  
СОЭ — скорость оседания эритроцитов  
СТШ — синдром токсического шока  
СЭН — санитарно-эпидемический надзор  
ТОРС — тяжёлый острый респираторный синдром  
УЗИ — ультразвуковое исследование  
ФНО — фактор некроза опухоли  
ХГВ — хронический гепатит В  
ХГС — хронический гепатит С  
цАМФ — циклический 3', 5'-аденозинмонофосфат  
ЦИК — циркулирующий иммунный комплекс  
ЦМВ — цитомегаловирус  
ЦМВИ — цитомегаловирусная инфекция  
ЦНС — центральная нервная система  
ЩФ — щелочная фосфатаза  
ЭАКП — энтероадгезивная кишечная палочка  
ЭБВ — вирус Эпштейна–Барр  
ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия  
ЭГКП — энтерогеморрагическая кишечная палочка  
ЭИКП — энтероинвазивная кишечная палочка  
ЭКГ — электрокардиография

ЭНМГ — электронейромиография  
ЭПКП — энтеропатогенная кишечная палочка  
ЭТКП — энтеротоксигенная кишечная палочка  
ЭхоКГ — эхокардиография  
ЯК — язвенный колит  
HAV — вирус гепатита А (от *hepatitis A virus*)  
HBV — вирус гепатита В (от *hepatitis B virus*)  
HCV — вирус гепатита С (от *hepatitis C virus*)  
HDAg — дельта-антиген  
HDV — вирус гепатита D (от *hepatitis delta virus*)  
HEV — вирус гепатита Е (от *hepatitis E virus*)  
HGV — вирус гепатита G (от *hepatitis G virus*)  
HHV-6 — вирус герпеса человека типа 6 (от *human herpes virus type 6*)  
HHV-7 — вирус герпеса человека типа 7 (от *human herpes virus type 7*)  
TSST — токсин синдрома токсического шока (от *toxic shock syndrome toxin*)  
TTV — вирус, передающийся при переливании (от *transfusion transmitted virus*)

# Глава 1

---

## Организация службы инфекционной помощи в России

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

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

Основополагающие распорядительные документы по инфекционной службе:

- ✧ Федеральный закон от 30.03.1999 № 52 «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения»;
- ✧ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 17.09.1993 № 220 «О мерах по развитию и совершенствованию инфекционной службы в Российской Федерации»;
- ✧ Приказ Министерства здравоохранения СССР от 04.08.1983 № 916 «Об утверждении Инструкции по санитарно-противоэпидемическому режиму и охране труда персонала инфекционных больниц (отделений)» и др.

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

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

Следующий элемент догоспитального этапа — это КИЗ.

Положение о нём введено Приказом Министерства здравоохранения РФ от 17.09.1993 № 220.

### Основные задачи КИЗ:

- ❖ осуществление организационно-методической работы по профилактике, диагностике и лечению больных инфекционными заболеваниями;
- ❖ изучение динамики инфекционной заболеваемости и летальности, разработка мероприятий по снижению заболеваемости, повышению качества диагностики и эффективности лечения.

### В КИЗ проводят:

- ❖ организационно-методическую работу;
- ❖ лечебно-диагностическую и консультативную работу;
- ❖ диспансерное наблюдение за лицами, переболевшими инфекционными и паразитарными болезнями, за больными хроническими формами инфекционных заболеваний и бактерионосителями;
- ❖ анализ работы поликлиники по обслуживанию инфекционных больных и составление отчётов кабинета.

Работа врача кабинета сложна, многообразна, весьма значительна по объёму, её осуществляют в тесной связи с участковыми врачами, другими врачами-специалистами, врачами инфекционных стационаров, специалистами Роспотребнадзора. Врач-инфекционист в поликлинике должен быть хорошим организатором. Профилактика инфекционных болезней, своевременное их обнаружение, лечение и долечивание с использованием всех возможностей — это звенья единой цепи.

Врач кабинета ведёт работу по обнаружению, регистрации и лечению больных различными инфекционными болезнями, организует проведение мероприятий в эпидемическом очаге, осуществляет методическое руководство по вопросам инфекционной и инвазионной патологии, проводит диспансерное наблюдение за переболевшими, страдающими хроническими формами инфекционных болезней, а также за бактерио- и паразитоносителями, приехавшими из жарких стран и местностей, неблагополучных по особо опасным инфекциям. В КИЗ ведут соответствующую документацию, отражающую все стороны его деятельности и позволяющую детально и конкретно анализировать работу, проводимую как врачом-инфекционистом, так и другими специалистами поликлиники по вопросам инфекционной патологии.

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

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

Основными документами для лица, находящегося на диспансерном наблюдении, являются амбулаторная карта больного (уч. ф. № 025) и контрольная карта

диспансерного учёта (уч. ф. № 030-а), в которых врач регистрирует посещения больного и назначения. Снятие переболевшего с диспансерного учёта проводит комиссия в составе врача КИЗ, госпитального эпидемиолога, участкового врача и заместителя главного врача поликлиники по лечебной работе. К выздоровевшим относят лица с удовлетворительными субъективными и объективными данными при нормальных лабораторных показателях.

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

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

- «Больные инфекционными заболеваниями, лица с подозрением на такие заболевания и контактировавшие с больными инфекционными заболеваниями лица, а также лица, являющиеся носителями возбудителей инфекционных болезней, подлежат лабораторному обследованию и медицинскому наблюдению или лечению и, в случае если они представляют опасность для окружающих, обязательной госпитализации или изоляции в порядке, установленном законодательством Российской Федерации».
- «Все случаи инфекционных заболеваний и массовых неинфекционных заболеваний (отравлений) подлежат регистрации организациями здравоохранения по месту выявления таких заболеваний (отравлений), государственному учёту и ведению отчётности по ним органами, осуществляющими государственный санитарно-эпидемиологический надзор».

Согласно существующим нормативам, предусмотрено 1,4 койки для инфекционных больных на 1000 населения. Однако необходимо отметить, что число функционирующих коек формируется в силу объективных обстоятельств, а не в результате расчётов или административного решения. К этому следует добавить, что «средняя занятость койки» инфекционных больниц далеко не равномерная взвешенная «средняя», ибо, помимо периодических колебаний, существуют резко выраженные сезонные подъёмы заболеваемости определёнными инфекционными болезнями, что делает необходимым ежегодное и нередко неоднократное перепрофилирование некоторых отделений в инфекционных больницах, а также вынуждает перепрофилировать под инфекционные отдельные соматические стационары. При сокращении числа коек в инфекционных больницах необходимость перепрофилирования соматических стационаров возникает значительно чаще. Хорошо известно, что любое перепрофилирование организационно сложно, трудоёмко, обходится дорого и отрицательно сказывается на качестве медицинской помощи больным.

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

Инфекционные стационары и инфекционные отделения соматических больниц служат клиническими базами кафедр, клинических отделов научно-исследовательских институтов, что положительно влияет на все стороны их совместной работы и имеет множество преимуществ: участие высококвалифици-



рованных кадров, возможность использовать дополнительное диагностическое и лабораторное оборудование, расходные материалы, разработка и внедрение новых методов диагностики и лечения.

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

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

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

- ✧ анализируют и обобщают итоги деятельности всех звеньев службы, вносят предложения по совершенствованию организации и повышению её эффективности;
- ✧ обеспечивают выполнение заданий органов управлений по подготовке материалов для организационно-распорядительных документов, составлению методических рекомендаций, пособий для врачей, аналитического материала (справок, таблиц, графиков и др.);
- ✧ анализируют годовые статистические отчёты поликлиник, аналитические справки инфекционистов;
- ✧ составляют конъюнктурные обзоры о состоянии стационарной и амбулаторно-поликлинической помощи;
- ✧ разрабатывают предложения по устранению недостатков, повышению качества оказания медицинской помощи и улучшению культуры содержания больниц и КИЗ поликлиник;
- ✧ принимают участие в организации и проведении совещаний, семинаров и научно-практических конференций;
- ✧ оценивают состояние готовности инфекционных стационаров и КИЗ поликлиник к проведению мероприятий на случай работы в чрезвычайных ситуациях.

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

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

## Глава 2

---

# Заболеваемость и смертность от инфекционных болезней в России

Глубокие социально-экономические преобразования, произошедшие в России в конце XX в., привели не только к ухудшению качества жизни россиян, но и вызвали неблагоприятные тенденции и сдвиги в структуре общей заболеваемости и смертности, что, безусловно, наложило свой отпечаток на относительно плавное течение демографических процессов.

Современная демография выделяет в развитии народонаселения демографический переход — временной период, характеризующийся сменой неограниченного воспроизводства населения на ограниченное. На первом этапе этого периода отмечают снижение смертности при сохранении высокой рождаемости, что приводит к росту численности населения. На втором этапе снижение рождаемости (но не рост смертности) стабилизирует численность населения. Важную роль в динамике смертности и рождаемости играют рост уровня жизни, процессы урбанизации, развитие здравоохранения, образования и др. Во время первого этапа демографического перехода отмечают омоложение, а во время второго — старение совокупного населения, что отражают асимметричные смещения в возрастной пирамиде.

При последовательном прохождении фаз демографического перехода происходит реструктуризация причин смерти, заключающаяся в снижении уровня и удельного веса экзогенных причин при нарастании эндо- и квазиэндогенных.

Группа эндо- и квазиэндогенных причин смерти включает причины «накопленного» генеза, например, болезни системы кровообращения, новообразования. К экзогенным причинам, обусловленным внешними воздействиями, относят инфекционные и паразитарные болезни, болезни органов дыхания и пищеварения, а также несчастные случаи, отравления и травмы.

Время, которое потребовалось разным странам для демографического перехода, варьирует в среднем от пятидесяти до двухсот лет, причём чем раньше страна вступила в него, тем он был более длительным.

Начало демографического перехода для России относят к 1926 г. Именно на этот год пришёлся максимальный естественный прирост численности населения за прошедшие сто лет (22,7 человека на 1000 населения). Опережающий естественный прирост населения

России сохранялся до 60-х гг. XX в. С 1961 г. отмечено снижение рождаемости при сохранении уровня смертности (начало второго этапа демографического перехода). С 1968 г. снижение рождаемости начало сопровождаться ростом смертности, т.е. вторая стадия демографического перехода трансформировалась в феномен депопуляции — систематическое уменьшение абсолютной численности населения страны, происходящее вследствие его суженного воспроизводства, не компенсированное процессами миграции. Аналитические исследования, проведенные Росстатом, показали, что миграционный прирост за последнее десятилетие компенсировал лишь около 40% естественных потерь населения. Сложившаяся демографическая ситуация была охарактеризована как сверхсмертность — высокие показатели смертности населения трудоспособного возраста, особенно среди мужчин.

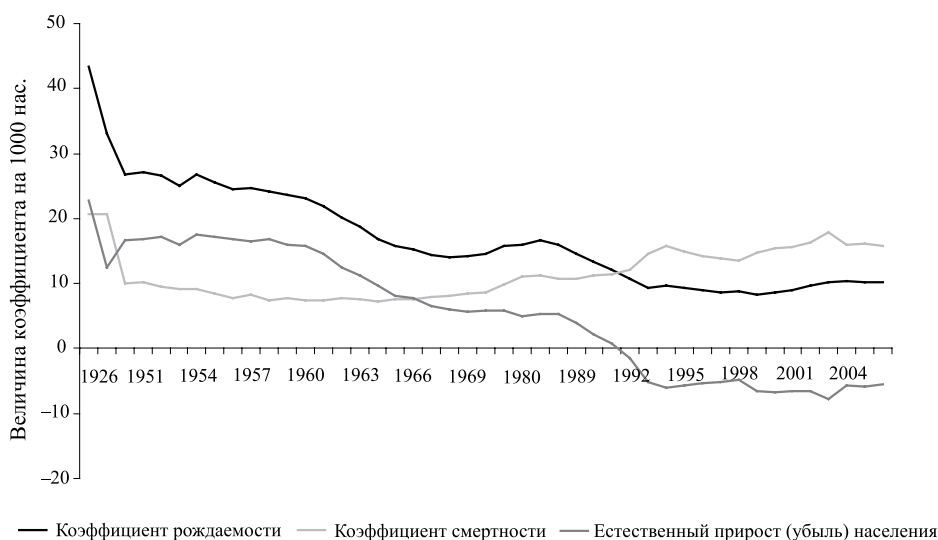
Феномен депопуляции сопровождался снижением показателей продолжительности жизни. В результате вместо развития второго этапа демографического перехода в России стал формироваться временной интервал пониженного, а затем и отрицательного естественного прироста (депопуляция), не имеющий аналогов в развитых странах мира, т.е. возник «демографический крест» («русский крест»), в котором точка превышения коэффициента смертности над коэффициентом рождаемости пришлась на 1992 г. (рис. 2-1).

По данным Росстата, население России на конец 2006 г. составляло 142,3 млн человек, в том числе трудоспособное население — 62,4, дети до 15 лет — 17,3, лица старше трудоспособного возраста (мужчины старше 60 лет, женщины старше 55) — 20,3%.

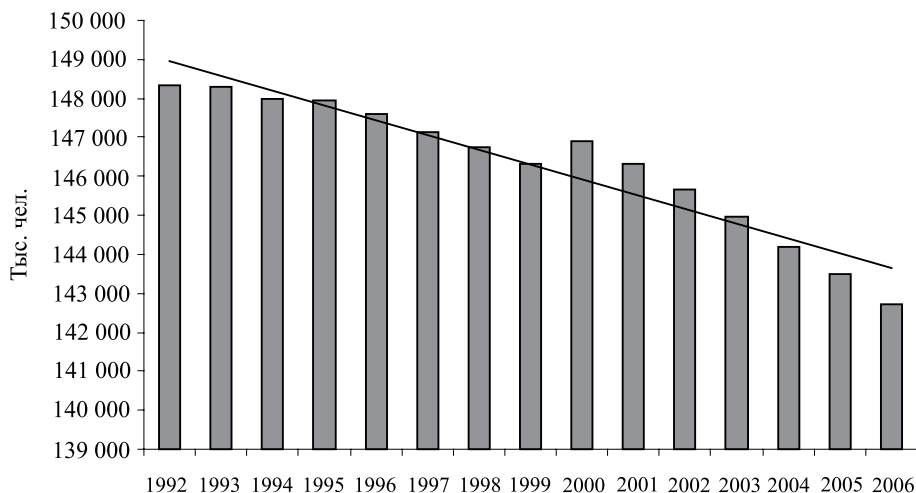
Численность населения страны начиная с 1995 г. постоянно уменьшается. В последние 5 лет уменьшение составляет около 700 тыс. человек в год (рис. 2-2).

В 2005 г. ожидаемая продолжительность жизни в России составила 65,3 года: мужчин — 58,9, женщин — 72,4 года (табл. 2-1).

Разрыва в 13,5 года между ожидаемой продолжительностью жизни мужчин и женщин нет ни в одной стране мира. Такой разрыв значительно превышает показатели в странах Евросоюза, где эта величина колеблется от пяти до семи лет. Продолжительность жизни в России меньше, чем в экономически развитых странах: у мужчин в среднем на 10–15, у женщин — на 6–8 лет.



**Рис. 2-1.** Естественное движение населения Российской Федерации: коэффициенты рождаемости, смертности и естественного прироста (убыли) населения.



**Рис. 2-2.** Изменение численности населения РФ с 1992 по 2006 г. (по данным Росстата).

**Таблица 2-1.** Динамика ожидаемой продолжительности жизни при рождении в России за период с 1896 по 2005 г. (по данным Росстата)

Годы	Продолжительность жизни, лет			Разница
	общая	мужчины	женщины	
1896–1897 (по 50 губерниям Европейской России)	30,5	29,4	31,7	2,3
1926–1927	42,9	40,2	45,6	5,4
1958–1959	67,9	62,9	71,4	8,5
1965–1966	69,5	64,3	73,4	9,1
1975–1976	68,1	62,3	73,1	10,8
1985–1986	69,3	63,8	73,9	10,1
1992*	67,9	62,0	73,7	11,7
1995–1996	65,3	59,0	72,1	13,1
2005	65,3	58,9	72,4	13,5

\* Точка превышения коэффициента смертности над коэффициентом рождаемости (демографический крест, или «русский крест»).

По ожидаемой продолжительности жизни мужчин Россия занимает 136-е место, женщин — 91-е место из всех 192 стран — членов Организации объединённых наций (ООН). По этому показателю Россия отстаёт от Японии на 16,4 года, США — на 12 лет, Китая — на 5,7 года, «старых» стран Евросоюза — на 14 лет (Германия, Великобритания, Франция, Италия, Швеция и другие страны, входившие в Евросоюз до мая 2004 г.) и от «новых» стран Евросоюза — на 9 лет (европейские страны бывшего Совета экономической взаимопомощи и страны Балтии, вошедшие в Евросоюз после мая 2004 г.).

Сравнение общего коэффициента смертности населения России с данными США, Канады и стран Евросоюза показывает, что к 2004 г. общий коэффициент смертности в России в 2,1 раза превысил его значение в Канаде, в 1,9 раза — в США, в 1,7 раза — в «старых» странах Евросоюза и в 1,5 раза — в «новых». Коэффициент смертности мужчин от всех причин в России в среднем в 1,9 раза выше, чем в «старых» странах Евросоюза, и в 1,6 раза выше, чем в «новых» (в действительности разрыв больше, потому что в европейских странах возрастная структура населения старше, чем в России). До 1990 г. общие коэффициенты смертности и смертности мужчин от всех причин в России были на одном уровне или даже ниже, чем в европейских странах.

В 2005 г. общий коэффициент смертности по России составил 16,1. При этом в 41 регионе он был ниже среднего уровня по России.

Смертность в России превышает европейские показатели в 1,6 раза, темпы падения рождаемости с 1985 г. в два раза выше, чем в европейских странах, а мужчины практически не доживают до пенсионного возраста. Показатели здоровья детей в последние годы хотя и улучшаются, но остаются в 2–3 раза хуже европейских.

Разница в ожидаемой продолжительности жизни мужчин и женщин в России самая высокая среди стран европейского региона. Причём в течение последних лет эта тенденция усугубляется.

Коэффициент смертности населения, так же как и коэффициент рождаемости, зависит не только от интенсивности возрастной структуры смертности, но и от типа возрастной пирамиды населения. Именно поэтому в регионах России с «пожилым» типом возрастной пирамиды он выше, чем в регионах с более молодым населением, и коэффициент смертности снижается при переходе от центральных и северо-западных регионов Российской Федерации к южным и восточным.

В целом состояние общественного здоровья и демографическую ситуацию в России за последние десятилетия можно охарактеризовать следующим образом:

- ✧ депопуляция — падение рождаемости и увеличение смертности;
- ✧ снижение и стагнация ожидаемой продолжительности жизни с изменением половозрастной структуры населения;
- ✧ сверхсмертность мужчин трудоспособного возраста;
- ✧ рост заболеваемости (в основном социально значимыми болезнями) при увеличении инвалидизации населения.

Эти обстоятельства побудили демографов считать создавшуюся ситуацию крайне неблагоприятной и даже кризисной, поскольку в стареющем обществе замедляется экономический рост, возникает угроза благосостоянию и национальной безопасности страны. Проблема высокой смертности в России нашла отражение в докладе ООН о развитии человека.

Среди основных медико-демографических показателей, характеризующих здоровье нации в целом, наибольшее значение принадлежит смертности. В связи с этим оценка показателя смертности от инфекционных (паразитарных) болезней приобретает особое значение, так как достоверно отражает не только здоровье населения и эпидемиологическую ситуацию, но и имеет принципиальное значение для планирования и реализации медицинских и социально-экономических программ.

XIX–XX вв. ознаменовались впечатляющими победами над многими массовыми инфекционными болезнями. Эти достижения привели к формированию ложного представления об общей победе человечества над заболеваниями инфекционной природы и незначительной роли этой патологии в общей структуре заболеваемости и смертности.

Между тем, несмотря на несомненные успехи, достигнутые в борьбе с инфекционными болезнями, их значимость в общей структуре заболеваемости не только не снижается, но и демонстрирует тенденцию к нарастанию.

Инфекционная патология эволюционирует вместе с развитием всего человечества: возникают новые аспекты в этой проблеме, новые тенденции в диагностике, лечении и профилактике инфекционных болезней, расширяется круг заболеваний и перечень возбудителей. Человек и инфекционные болезни так тесно связаны друг с другом, что пока ещё трудно себе представить даже в отдалённом будущем возможность полного избавления человечества от инфекционных заболеваний.

Только за последние 30 лет было открыто более 35 новых возбудителей ранее неизвестных инфекционных болезней, в том числе легионеллёз, клещевые боррелиозы, вирусные гепатиты Е (ВГЕ), С (ВГС), G (ВГГ), геморрагические лихорадки Ласса, Эбола, Марбург, инфекция вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). В 2003 г. описана новая антропонозная коронавирусная инфекция — тяжёлый острый респираторный синдром (ТОРС, атипичная пневмония). Среди «возвращающихся» инфекций нельзя не отметить дифтерию, туберкулёз, холеру и др.

Значение инфекционной патологии как одного из основных критериев здоровья населения признано мировым медицинским сообществом, а показатель распространённости инфекционных и паразитарных болезней рассматривают как один из важнейших компонентов «индекса здоровья».

Анализ данных официальной статистики Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) показал, что к началу XXI в. смертность от инфекционных болезней составляла четвертую часть всех смертей в мире, а в развивающихся странах — практически половину. Можно констатировать, что инфекционные болезни по-прежнему занимают значительное место среди причин смертности населения во всем мире. Ежегодно они уносят более 13 млн жизней, причём каждый час в мире от них умирают 1500 человек, более половина из которых — дети младше 5 лет. Смертность детей от инфекционных болезней достигает 63% всех смертей в детском возрасте, 48% из них — преждевременные смерти.

От инфекционных болезней на 10,6% чаще умирают мужчины. В Европе смертность от инфекционных болезней в 33 раза ниже, чем в Африке.

Самые частые причины смерти — пневмония, туберкулёз, диарея, корь, вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекция. Несмотря на то что в век вакцин и антибиотиков контроль над этими болезнями вполне реален, данные статистики свидетельствуют о том, что в глобальном масштабе ситуация не меняется к лучшему.

Удельный вес летальных исходов инфекционных болезней в структуре общей смертности населения (суммарно по инфекционным болезням и респираторным инфекциям) варьирует от 5% в Европе до 61% в Африке, что свидетельствует об определяющей роли социально-экономических условий, влияющих на распространение и течение инфекций. Отмечено, что на африканском континенте смертность от синдрома приобретённого иммунодефицита (СПИДа) в десятки и сотни раз, а от туберкулёза в 7–8 раз выше соответствующего показателя в странах Америки и Европы; чрезвычайно высока смертность от диарейных болезней и инфекций, управляемых средствами иммунопрофилактики.

Наиболее частые причины смерти от инфекционных болезней: СПИД — 27,5, диарейные болезни — 21,2, туберкулёз — 16,3, детские инфекции (корь, коклюш, дифтерия, полиомиелит, столбняк) — 14,3, малярия — 10,6%.

В структуре причин общей смертности 1-е место занимают неинфекционные болезни (59,4% всех смертельных исходов), затем следуют травмы (9,1%) и прочие причины (7,1%).

Приведённые данные позволяют констатировать, что вклад инфекционной патологии в формирование показателя общей смертности, а следовательно, и ожидаемой продолжительности жизни имеет определённую социально-экономическую значимость.

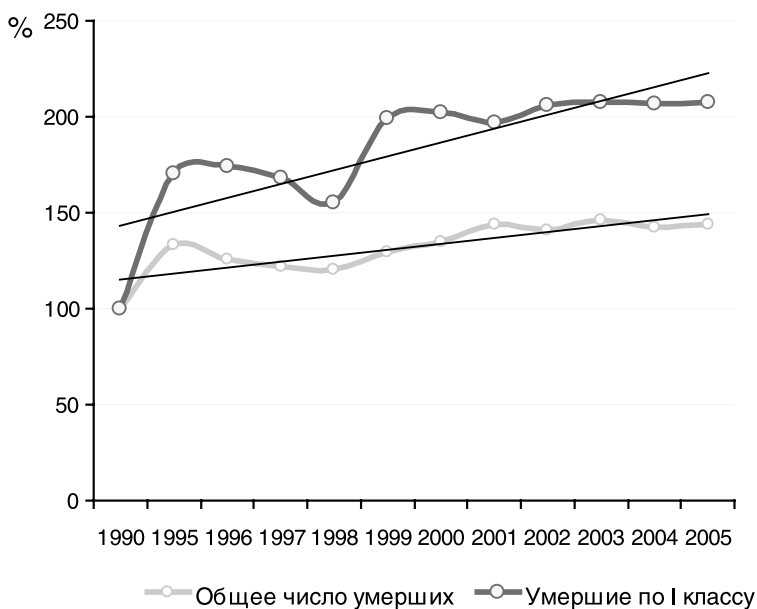
В течение XX в. в России показатель смертности от инфекционных болезней претерпел кардинальные изменения: значительно снизилась смертность по клас-

су I (с 471 до 24,5 на 100 тыс. населения), уменьшился её удельный вес в структуре общей смертности (с 40 до 1,7%). Эти данные подтверждают связь между общественным здоровьем и социально-экономическими факторами жизни населения.

Уровень инфекционной заболеваемости, связанной с паразитарными инвазиями, так же как и смертность от них, из года в год меняется, характеризуя эпидемическую обстановку и общественное здоровье в целом. Динамика числа умерших по всем классам и по I классу (рис. 2-3) отражает общую тенденцию роста числа умерших от всех причин и интенсивное нарастание численности умерших по I классу. В последнее десятилетие заметные изменения произошли и в перечне болезней, определяющих показатель смертности по I классу: из перечня ведущих нозологических форм исчезли холера, полиомиелит, тифы, близка к ликвидации корь, возросла значимость вирусных гепатитов и новых нозологических форм (например, ВИЧ-инфекция), при которых отмечен рост летальности.

В России очень велики региональные различия в показателе смертности от инфекционных (паразитарных) болезней. Они варьируют от 0,3% в Таймырском (Долгано-Ненецком) автономном округе до 5,7% в Республике Тыва, где высока смертность от туберкулёза. Самую высокую смертность в последнее десятилетие регистрируют в Восточно-Сибирском регионе, где она в 1,5 раза выше средних показателей по России.

Удельный вес болезней I класса «Инфекционные и паразитарные болезни» в структуре смертности населения России от всех причин колеблется от 1,08 до 1,63%. Следует отметить, что в период формирования осложнённой демографической ситуации (депопуляция, сверхсмертность) отмечена тенденция к увеличению этого показателя (с 1,1 в 1990 до 1,7% в 2005 г.), свидетельствующая об опережающем росте смертности от инфекционных болезней. У детей он был существенно выше. Среди подростков и населения трудоспособного возраста инфекционными болезнями обусловлено 2–3% смертельных исходов, а в группе лиц старше 60 лет — менее 0,5%. Эти показатели в определённой степени отражают характерную (закономерную) картину повозрастной структуры общей смертности насе-



**Рис. 2-3.** Динамика общего числа умерших в РФ и умерших по I классу за период с 1990 по 2005 г. (показатели наглядности).



ления. Можно отметить сравнительно высокую смертность среди детей первого года жизни, снижение её до минимального уровня в возрасте 5–9 и 10–14 лет и дальнейший рост по мере старения населения до максимальных значений в возрасте старше 70 лет.

С учётом таких массовых инфекционных болезней, как грипп, острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) и пневмония, значимость инфекционных и паразитарных болезней в общей структуре смертности от всех причин возрастает в 2,4 раза.

Наиболее часто летальные исходы при инфекционных болезнях регистрируют среди детей первого года жизни. Высокие показатели смертности среди них могут в десятки раз превосходить таковые среди детей и взрослого населения.

В прошедшее десятилетие, характеризующееся осложнённой демографической и эпидемической обстановкой, дети до 14 лет были единственным контингентом, среди которого наблюдали снижение смертности от инфекционных и паразитарных болезней. В то же время среди людей в трудоспособном, наиболее активном возрасте наблюдали увеличение смертности от инфекционных болезней от 5,2 случаев на 100 тыс. населения в 1988 г. до 25,8 — в 2006 г., т.е. в 5 раз.

Таким образом, в последнее десятилетие контингентами повышенного риска смерти от инфекционных болезней были дети первого года жизни и люди трудоспособного возраста. На фоне развернувшихся негативных демографических процессов <sup>3/4</sup> причин смерти от инфекционных и паразитарных болезней составлял туберкулёз и его осложнения. Второе место занимала смертность от таких социопатий, как вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекция. Далее, в порядке убывания значимости удельного веса, следовали сепсис, стрептококковые и кишечные инфекции. Анализ многолетней динамики изменения показателя смертности позволяет констатировать, что произошёл его значительный рост в группе социально зависимых инфекций — туберкулёза, вирусных гепатитов, ВИЧ-инфекции.

В различных возрастных группах отмечены принципиальные различия в перечне нозологических форм, доминирующих в структуре смертности от инфекционных болезней. У детей ведущие причины смертности обусловлены менингококковой инфекцией, септициемией, ОРВИ, острыми кишечными инфекциями, которые в сумме составляли около 70% смертельных исходов. У подростков более половины смертей были вызваны такими социально обусловленными инфекциями, как туберкулёз, вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекция. Значительную долю составляли умершие от септициемии и менингококковой инфекции (35%). Ведущими причинами смертности населения трудоспособного возраста были туберкулёз (8 из 10 умерших от инфекционных и паразитарных болезней погибли от туберкулёза), ВИЧ-инфекция, сепсис и вирусные гепатиты (суммарно — 13,1%). В пожилом возрасте (старше 60 лет) наряду со смертностью от туберкулёза (72%) заметно возрастала доля бактериальных инфекций — рожи, сепсиса и острых кишечных инфекций (суммарно — 19%).

Таким образом, среди официально регистрируемой инфекционной патологии населения можно выделить 5 нозологических форм с наиболее высокими показателями смертности (туберкулёз, ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты, менингококковая инфекция, острые кишечные инфекции). Число умерших от них составляет более 90% суммы смертельных исходов по I классу МКБ-10. В отдельные годы значимые уровни смертности были отмечены при дифтерии. В последние 5 лет отмечен выраженный рост смертности от 2 наиболее социально и экономически значимых инфекций — туберкулёза и ВИЧ. Контингентами повышенного риска смерти от инфекционных (паразитарных) болезней были дети первого года жизни (ВИЧ, менингококковая инфекция, острые кишечные инфекции) и население трудоспособного возраста (туберкулёз, ВИЧ, вирусные гепатиты). Для лиц старше 60 лет характерен высокий риск смерти от туберкулёза и острых кишечных инфекций.



В России ведущее место в структуре причин смерти населения занимают болезни системы кровообращения, злокачественные новообразования, класс травмы и другие внешние (экзогенные) воздействия, что соответствует ранговому соотношению причин смерти в экономически развитых странах. Другие причины смертности — патология органов дыхания, пищеварения и инфекционные (паразитарные) болезни.

В России в 2004–2005 гг. и в первом полугодии 2006 г. впервые за последнее десятилетие (кроме 1997–1998 гг.) отмечена тенденция к уменьшению абсолютного числа умерших, что выражается в уменьшении числа умерших от болезней системы кровообращения (на 33,6 тыс. случаев) и внешних причин (на 15,5 тыс. случаев). Таким образом, в 57,2% случаев причиной смерти были болезни системы кровообращения, в 12,7% — новообразования, в 12,4% — травмы, отравления и другие внешние причины (в 2005 г. эти показатели составляли 56,4; 12,5 и 13,7% соответственно). На остальные классы причин смерти приходилось менее 4% случаев (рис. 2-4).

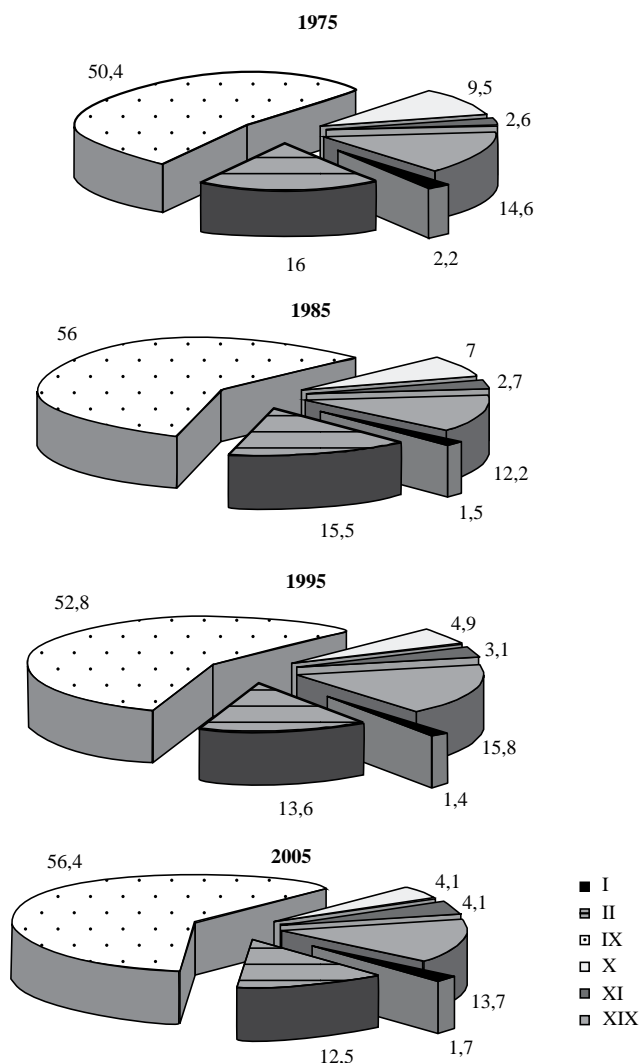


Рис. 2-4. Основные причины смерти населения РФ по данным Росстата (% от числа умерших).

После нескольких лет (1993–1996 и 1999–2005 гг.) превышения числа умерших от экзогенных причин над числом умерших от эндогенных причин ситуация изменилась, что больше соответствует тенденциям смертности в развитых странах.

Принимая во внимание сложившуюся медико-демографическую ситуацию, Президент и Правительство Российской Федерации предприняли меры для преодоления создавшегося негативного положения. Констатируется, что если не переломить процесс вымирания населения, то через 70–80 лет численность коренных жителей страны сократится вдвое. Улучшение сложившейся в России демографической ситуации связывают в первую очередь с реализацией приоритетного национального проекта «Здоровье», что считают важным шагом на пути повышения качества жизни россиян.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Госкомстат России. Население России за десять лет (1897–1997). — М., 1998.
- Госкомстат России. Демографический ежегодник России. — М., 2001.
- Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2001 г. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. — 120 с.
- Гундаров И.А. Выход из демографического кризиса: Россия в поиске. — М., 1999.
- Доклад о состоянии здравоохранения в мире. Статистическое приложение. — ВОЗ, 2000. — 206 с.
- Динамика смертности от инфекционных болезней в США // Рус. мед. журн. — 1996. — № 12.
- Жолкова А.С., Кузнецова Л.Е. Демографические проблемы в Москве // Информационно-аналитический сборник «Симптом». — 2003. — № 1. — 133 с.
- Инфекционная заболеваемость в Северо-Западном регионе России // Аналитический обзор. — СПб., 1998. — 64 с.
- Малеев В.В. Инфекционные болезни в России: проблемы и пути их решения // Инфекц. болезни. — 2004. — Т. 2. — № 1. — С. 7–11.
- Международное сотрудничество на перепутье: помощь, торговля и безопасность в мире неравенства // Доклад ООН о развитии человека. — М.: Весь мир, 2005. — 416 с.
- Зайратьянц О.В., Ковальский Г.Б., Рыбакова М.Г. и др. Медико-демографические показатели: Россия, Москва, Санкт-Петербург, XX век, начало XXI века: Справочное пособие. Таблицы и графики. — М.: МГМСУ, 2006. — 112 с.
- Онищенко Г.Г. Эпидемиологическая обстановка и основные направления борьбы с инфекционными болезнями в Российской Федерации за период 1991–1996 гг. // Эпидемиология и инфекц. болезни. — 1997. — № 3. — С. 4–13.
- Онищенко Г.Г. Контроль за инфекционными заболеваниями — стратегическая задача здравоохранения России в XXI веке // Эпидемиология и инфекц. болезни. — 2002. — № 6. — С. 4–16.
- О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2002 г.: Государственный доклад. — М.: ФЦ ГСЭН МЗ РФ, 2003. — 231 с.
- Покровский В.И., Онищенко Г.Г., Черкасский Б.Л. Эволюция инфекционных болезней в России в XX веке. — М.: Медицина. — 2003. — 664 с.
- Сергиев В.П., Малышев Н.А., Дрынов И.Д. Инфекционные болезни и цивилизация. Прошлое, настоящее, будущее. — М., 2000. — 207 с.
- Causes of death in the EU. Statistics in focus. Population and social conditions. — 2006. — 10 (Eurostat. — P. 1).
- The World Health Report. Statistical Annex. — Geneva: WHO, 2002, 2003, 2004.

# Глава 3

## Последипломное образование по специальности «Инфекционные болезни»

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

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

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

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

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

В качестве типовых разработаны и утверждены программы:

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

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

Традиционные формы обучения (лекции, практические занятия и семинары) дополнены инновационными, построенными на методах интерактивного обучения и обучения через опыт. Практикуются полипозиционные дискуссии, круглый стол и другие технологии групповой работы. Переход от предметного обучения к интегральному формирует навык целостного клинического мышления. Приоритетной формой обучения является научно-методическая и консультационно-экспертная поддержка учащихся.

В качестве иллюстрации представляем учебно-тематический план цикла «Вирусные гепатиты», рассчитанного на 72 ч (табл. 3-1).

**Таблица 3-1.** Учебно-тематический план цикла «Вирусные гепатиты»

№	Разделы	Всего часов	Лекции, кол-во	Практические занятия, работа в лечебных отделениях	Семинары, круглый стол, дискуссии
1	Этиология и эпидемиология вирусных гепатитов	4	4	–	–
1.1	Этиологическая структура вирусных гепатитов. Место вирусных гепатитов в структуре хронических заболеваний печени	2	2	–	–
1.2	Эпидемиология вирусных гепатитов: ✧ с парентеральным механизмом передачи; ✧ с фекально-оральным механизмом передачи	2	2	–	–
2	Основы патогенеза вирусных гепатитов	4	4	–	–
2.1	Патогенез острых вирусных гепатитов	2	2	–	–
2.2	Патогенез хронических вирусных гепатитов и цирроза печени	2	2	–	–
3	Клиническая гепатология	54	17	24	13
3.1	Клиническая классификация острых вирусных гепатитов: ✧ варианты течения; ✧ критерии тяжести; ✧ осложнения; ✧ исходы и последствия	2	2	–	–

3.2	ВГА и ВГЕ: особенности клинической картины, диагностика, лечение, исходы, диспансеризация	4	2	–	2
3.3	Острый вирусный гепатит В (ОГВ) без дельта-агента и с дельта-агентом. Особенности клинической картины, фульминантная форма. Диагностика. Принципы лечения. Исходы. Диспансеризация	8	2	4	2
3.4	Острая дельта (супер)-инфекция вирусом-носителя ВГВ: особенности патогенеза, клиника, диагностика, лечение, исходы, диспансеризация	2	1	1	–
3.5	Острый вирусный гепатит С (ОГС): особенности патогенеза, клиника, диагностика, лечение, исходы, диспансеризация	4	2	2	–
3.6	Особенности течения вирусных гепатитов у пациентов, употребляющих психоактивные и стимулирующие вещества	2	–	1	1
3.7	Желтухи у беременных. Особенности акушерской терапевтической тактики при вирусных гепатитах у беременных	4	2	2	–
3.8	Хронические вирусные гепатиты: ✦ клиническая картина; ✦ лабораторная, инструментальная, морфологическая диагностика, включая неинвазивный мониторинг фиброза печени; ✦ дифференциальная диагностика; ✦ лечение; ✦ особенности лечения хронических вирусных гепатитов с аутоиммунными нарушениями; ✦ диспансерное наблюдение	14	4	6	4
3.9	Циррозы печени вирусной этиологии: ✦ клиническая картина; ✦ лабораторная диагностика; ✦ оценка степени тяжести по шкале Чайльд-Пью; ✦ лечение	6	–	4	2
3.10	Дифференциальная диагностика желтух. Дифференциальная диагностика острых и хронических вирусных гепатитов с заболеваниями печени другой этиологии	8	2	4	2
4	Профилактика вирусных гепатитов. Календарь прививок	4	2	–	2
5	Правовые и этические вопросы оказания медицинской помощи больным вирусными гепатитами	4	2	–	2
	Экзамен	2			
	Итого	72	29	24	17

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

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

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

Болонская декларация и новый Государственный образовательный стандарт по специальности «Инфекционные болезни» содержат положения о формировании системы зачётных единиц — кредитов.

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

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

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

- ✦ Доклад клинического случая на научно-практической конференции.
- ✦ Публикацию статей в рецензируемом журнале.
- ✦ Публикацию тезисов в сборнике.
- ✦ Участие в семинарах и докладах по проблемам инфектологии и смежных дисциплин.
- ✦ Участие в работе заседаний общества инфекционистов.
- ✦ Разработку информационных материалов для пациентов.
- ✦ Организацию школы пациентов.
- ✦ Участие в работе симпозиумов, научных конференций по проблемам инфектологии и смежных дисциплин.
- ✦ Участие в научно-исследовательской работе.
- ✦ Проведение занятий со стажёрами (интернами, ординаторами).

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

# РАЗДЕЛ I

---

## МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

**Глава 4.** Клинические методы исследования

**Глава 5.** Лабораторные методы диагностики

**Глава 6.** Инструментальные методы исследования

# Глава 4

## Клинические методы обследования

«Мы считаем нужным подчеркнуть важность исследования при помощи невооружённых органов чувств, так как, с одной стороны, подобное исследование доступно при любой обстановке (участковой, военной, домашней), а с другой стороны, упустить из виду те изменения, которые могут быть установлены этим методом, зачастую значит не распознать болезнь» (Билибин А.Ф. «Семиотика и диагностика инфекционных болезней», 1950).

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

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

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

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

### ЖАЛОБЫ

При выяснении жалоб больного следует помнить, что сами больные нередко перечисляют не все имеющиеся жалобы, забывая



часть из них или считая, что они не имеют отношения к данному заболеванию. Именно поэтому нужно не просто задать вопрос о жалобах, а последовательно опросить больного (нет ли у него головной боли, головокружения, боли в горле и т.д.), постаравшись не забыть ни одну систему органов. Подобная методика опроса во многих случаях позволяет значительно увеличить число жалоб. Каждая выявленная жалоба должна быть не просто констатирована, а подробно проанализирована по времени возникновения, динамике, реакции на приём препаратов и др. Например, жалоба «боль в животе» несёт значительно меньшую смысловую нагрузку, чем «боль в нижних отделах живота, преимущественно слева, усиливающаяся перед дефекацией и ослабевающая после неё».

Все жалобы должны быть подробно записаны в историю болезни, учитывая острое течение большинства инфекционных болезней и возможную быструю динамику состояния больного, нередко измеряемую часами. Поэтому история болезни (и другие медицинские документы) должна нести максимальное количество информации в случае отсутствия лечащего врача и осмотра больного дежурным врачом, консультантом и др.

Полноценно выясненные жалобы позволяют более целенаправленно собрать анамнез заболевания.

## АНАМНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

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

В числе прочего необходимо оценить ряд признаков.

- Остроту начала болезни (день, час, появление первых симптомов).
- Последовательность и сроки появления симптомов. Например, для рожи характерно бурное начало болезни с появления признаков интоксикации, и только потом — местного очага, а при флегмоне симптомы интоксикации нарастают по мере прогрессирования местных изменений. Как при брюшном, так и при сыпном тифе наблюдается экзантема, но её характер и сроки возникновения различны.
- Возможное наличие периодов в развитии болезни после начала клинических проявлений — prodromального, разгара, реконвалесценции. Цикличность течения характерна для многих инфекционных болезней и позволяет как заподозрить инфекционную болезнь вообще, так и сделать предположения о конкретной нозологической форме. Например, для кори характерно появление начального (катарального) периода, затем периода сыпи и периода пигментации. При вирусном гепатите желтуха в большинстве случаев появляется после преджелтушного периода.
- Динамику обратного развития симптомов. Например, пищевая токсикоинфекция (ПТИ) характеризуется быстрой регрессией симптомов, а при гастроинтестинальной форме сальмонеллёза, иерсиниозе, вирусном гепатите интоксикация и диарейный синдром могут сохраняться несколько дней.
- Приём препаратов, учитывая то, что в подавляющем большинстве случаев пациенты до первичного обращения к врачу или до госпитализации принимают ЛС, поэтому необходимо выяснить препараты, их дозы, длительность, дату начала и окончания приёма. Следует учитывать, что приём лекарственных препаратов может изменить естественное течение болезни, обусловить появление новых клинических симптомов. Например, появление диарейного синдрома может быть не проявлением инфекционного заболевания, а последствием приёма антибактериальных препаратов. «Двухволновой» характер

температурной кривой может быть связан с приёмом эффективных антибактериальных препаратов и возобновлением лихорадки после их отмены. Нередко диагностическую проблему представляет появление экзантемы у больного на фоне приёма различных ЛС. В этом случае может быть значительно затруднена трактовка причин появления сыпи.

- Даты первичного и последующих обращений к врачу, установленные диагнозы, назначенные ЛС, результаты проведённого лабораторного и инструментального исследования.

После выяснения жалоб и сбора анамнеза болезни полезно не просто оценить отдельные жалобы и динамику их появления, но и обобщить имеющиеся данные и попытаться выделить клинические синдромы и/или отделить признаки поражения различных органов и систем. Например, боли в поясничной области и уменьшение количества мочи позволяют предположить поражение почек и провести соответствующие лабораторные и инструментальные исследования, а также при сочетании с другими клиническими синдромами сделать предположения об этиологии этого поражения.

Сбор анамнеза болезни не следует ограничивать только тем временем, на которое указывает больной. Необходимо выяснить, каково было состояние его здоровья в предшествующие появлению симптомов дни, недели, месяцы. Например, больные нередко указывают в качестве даты начала болезни не собственно день, когда появились клинические проявления, а то время, когда резкое ухудшение состояния заставило вызвать врача. Необходимо также узнать, не было ли в прошлом подобных симптомов. Например, пациентку, отмечавшую в течение недели учащённый кашицеобразный стул с примесью слизи и крови, боли в суставах, направили в стационар с диагнозом «иерсиниоз, иерсиниозный колит? острый шигеллёз?». При опросе в отделении было выяснено, что в течение 1,5 лет больную беспокоит выраженная слабость, в течение года — суставной синдром, в течение последних нескольких месяцев периодически появляется кашицеобразный стул со слизью, кровью, гноем, и последнее ухудшение наблюдается в течение недели. Клинически был заподозрен язвенный колит (ЯК), при последующем обследовании диагноз подтвердился.

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

## АНАМНЕЗ ЖИЗНИ

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

Возраст больного может помочь оценить вероятность наличия ряда инфекционных болезней.

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

Аллергологический анамнез представляет сведения, необходимые как для дифференциальной диагностики (например, заболеваний, протекающих с экзан-

темами), так и для выбора медикаментозного лечения с учётом непереносимости лекарственных препаратов в прошлом.

Данные о перенесённых и имеющихся хронических заболеваниях необходимы для проведения дифференциальной диагностики и коррекции назначенного лечения. Так, например, наличие желчнокаменной болезни следует учитывать при дифференциальной диагностике желтухи. Гипертоническая болезнь и нарушения углеводного обмена часто встречаются у больных, склонных к заболеванию рожей, нередко декомпенсируются при её возникновении и требуют значительного внимания и коррекции лечения. При возникновении инфекционной болезни имеющиеся системные заболевания соединительной ткани нередко вступают в период обострения, могут привносить необычные элементы в клиническую картину и требуют коррекции медикаментозного лечения. Об аутоиммунной патологии необходимо помнить также при проведении дифференциальной диагностики инфекционных болезней в силу общности многих клинических симптомов и синдромов (экзантемы, суставной синдром, лихорадка, гепатолиенальный синдром).

Следует учитывать возможность наследственных болезней, расовую принадлежность пациента. Например, больных периодической болезнью, которая нередко представляет сложности в диагностике, в ряде случаев ошибочно госпитализируют в инфекционный стационар.

Необходимо оценить сведения о перенесённых в прошлом инфекционных болезнях, однако следует учитывать некоторые факторы. Например, сведения о перенесённых в детстве капельных инфекциях нередко бывают утрачены. Кроме того, диагноз, установленный на основании клинической картины много лет назад, мог быть ошибочным [например, корь или краснуха, вирусный гепатит А (ВГА) или В (ВГВ)]. Необходимо также учитывать социальную составляющую многих инфекционных болезней. Например, если опрос больного производится в общей палате, в присутствии родственников и других лиц, сведения о перенесённых инфекционных болезнях нередко бывают неполными, в частности, пациенты в таких условиях обычно не сообщают о наличии ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов и ряда других болезней.

При сборе анамнеза жизни максимально точно выясняют сведения о проведённых профилактических прививках.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАМНЕЗ

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

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

- ✦ в каком населённом пункте больной проживает в данный момент, как давно, откуда приехал, каким видом транспорта;
- ✦ характеристику места проживания больного (квартира или частный дом, общежитие, казарма), наличие централизованного водоснабжения и канализации;

- ✦ кто проживает с больным, не было ли в доме гостей, в том числе из других регионов;
- ✦ характер питания больного: где питается (дома, на работе, в местах общественного питания), не было ли в последнее время праздничного застолья, не употреблял ли больной пищевые продукты, привезённые частным порядком из других регионов, и т.п.;
- ✦ было ли приобретение пищевых продуктов вне мест организованной торговли, употребление термически не обработанных молочных продуктов, мяса, рыбы, плохо промытых или не мытых овощей, фруктов и т.п.;
- ✦ имело ли место питьё воды из открытых и непроверенных водоисточников;
- ✦ пребывание в организованном коллективе;
- ✦ профессию больного, род деятельности, возможные профессиональные контакты с большим количеством людей, детьми, коллегами из других регионов и государств;
- ✦ возможные контакты с больными инфекционными заболеваниями; случаи заболевания родственников, знакомых, коллег; известные больному сведения о случаях инфекционных болезней на работе, по месту жительства, в других местах возможного пребывания; отсутствие сведений о контактах с больными инфекционными заболеваниями ни в коем случае не исключает наличия у больного инфекционной патологии;
- ✦ выезды в другие страны, регионы, за пределы населённого пункта. Для городских жителей — наличие загородного дома, характер водоснабжения и канализации;
- ✦ контакт с животными и птицами;
- ✦ увлечения больного (охота, рыбалка, туризм и др.);
- ✦ сексуальные контакты больного — количество половых партнёров, имела ли место смена партнёра, применение барьерных методов контрацепции, случаи инфекционных заболеваний у половых партнёров;
- ✦ обращение за медицинской помощью: любые парентеральные манипуляции, производимые в течение последних 6 мес; оперативные вмешательства, гемотрансфузии, произведённые в течение жизни;
- ✦ парентеральные немедицинские манипуляции: внутривенное употребление наркотических и психостимулирующих веществ, татуировки, пирсинг, косметологические процедуры;
- ✦ особенности социального статуса больного (беженцы, лица без определённого места жительства);
- ✦ пребывание в районах стихийных бедствий.

Сбор эпидемиологического анамнеза следует проводить с учётом краевой инфекционной патологии.

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

## ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Физикальное обследование больного с подозрением на инфекционное заболевание проводится по общепринятым принципам и в то же время требует определённых знаний о частной инфекционной патологии. Знание патогномичных и факультативных симптомов инфекционных болезней облегчает диагностический поиск. Например, пятна Филатова–Коплика говорят о наличии кори, слизисто-кровянистый стул («ректальный плевок») свидетельствует о дизентерии, скудная розеолезная сыпь на животе характерна для брюшного тифа, симптомы «капюшона», «перчаток», «носков» позволяют предположить наличие иерсиниоза. В то же время именно на этом этапе допускается большое число диагностических ошибок, которые в подавляющем большинстве случаев связаны не со сложностями в трактовке выявленных изменений, а с недостаточно внимательным осмотром.

Часто совершаемая ошибка — неполный осмотр больного, лимитированный наиболее яркими жалобами. Например, больному с жалобами на боли в горле в ряде случаев осматривают только ротоглотку и шейную группу лимфатических узлов, что позволяет обычно установить диагноз «ангина» или «ОРВИ». При этом большое число различных инфекционных и неинфекционных болезней может сопровождаться изменениями в ротоглотке, и осмотр других органов позволяет сделать диагностический поиск значительно более полным (например, сочетание ангины с полилимфаденопатией и гепатолиенальным синдромом возможно при инфекционном мононуклеозе, аденовирусной инфекции, стадии первичных проявлений ВИЧ-инфекции и др.). Осмотр больного необходимо во всех случаях независимо от жалоб проводить с ног до головы, не оставив без внимания ни одну систему органов и не забывая тщательно обследовать кожный покров, раздев больного.

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

- Изменения кожного покрова (экзантема, первичный аффект, очаг при роже, элементы саркомы Капоши, вторичные изменения элементов сыпи и др.).
- Желтуха.
- Конъюнктивит, инъекция сосудов склер и др.
- Изменения слизистых оболочек (экзантема, эрозивные, язвенные изменения, афты, признаки кандидозного поражения, элементы саркомы Капоши).
- Изменения ротоглотки (фарингит, тонзиллит: катаральный, фолликулярный, лакунарный, ложноплёнчатый, язвенно-некротический).
- Изменения подкожной жировой клетчатки (например, отёк подкожной клетчатки шеи при дифтерии).
- Изменения мышц (например, боли в мышцах при движениях и пальпации при трихинеллёзе, лептоспирозе).
- Лимфоаденопатия (полилимфаденопатия, увеличение регионарных по отношению к месту поражения лимфатических узлов, бубон).
- Суставной синдром (артралгии, артрит, поражение околосуставных тканей).
- Катарально-респираторный синдром (ринит, ларингит, трахеит, бронхит, бронхиолит), пневмония, дыхательная недостаточность (ДН), респираторный дистресс-синдром (РДС) взрослых.
- Миокардит, сердечная недостаточность (недостаточность кровообращения).
- Изменения языка («малиновый», «земляничный», «фулигинозный», «волосатая» лейкоплакия и др.).
- Синдром поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): гастрит, энтерит, колит, аппендицит, подозрение на кровотечение из различных отделов ЖКТ, обезвоживание.
- Гепатит, гепатолиенальный синдром, отёчно-асцитический синдром, «сосудистые звёздочки», «печёночные ладони».

- Острая печёночная энцефалопатия (ОПЭ).
- Синдром холестаза.
- Уретрит, цистит, пиелонефрит, нефрозонефрит, острая почечная недостаточность (ОПН) и др.
- Общемозговая симптоматика, менингеальный синдром, очаговое поражение нервной системы и др.
- Синдром интоксикации.
- Астеновегетативный синдром.
- Полиорганная недостаточность.
- Шок.

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

## ТЕРМОМЕТРИЯ

Лихорадка — одно из наиболее частых проявлений инфекционных болезней.

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

При выяснении анамнеза болезни необходимо уточнить:

- ✦ степень повышения температуры тела;
- ✦ колебания температуры в течение суток;
- ✦ характер начала болезни (постепенное или быстрое повышение температуры);
- ✦ изменения уровня температуры, связанные с приёмом лекарственных препаратов (жаропонижающих, антибактериальных и других);
- ✦ продолжительность лихорадки до поступления в стационар.

Температурная кривая при многих инфекционных болезнях имеет определённый характер и может служить дополнительным фактором, помогающим составить предположения о диагнозе; высокий и гиперпиретический уровень температуры тела может служить одним из признаков тяжести состояния больного.

Однако следует помнить некоторые особенности.

- Характерная для той или иной болезни температурная кривая встречается не всегда. Например, брюшной тиф, в прошлом классически характеризовавшийся постепенным повышением уровня температуры тела, в настоящее время нередко начинается остро с высокой лихорадки. Малярия, вызванная *Plasmodium vivax*, во многих случаях сопровождается ежедневными малярными пароксизмами (через 24 ч), а не классическим трёхдневным характером температурной кривой с возникновением приступов через 48 ч.
- Лихорадка часто является спутником и проявлением синдрома интоксикации, нередко отражает её выраженность, но эта закономерность не всеобъемлюща. Возможна как лихорадка без интоксикации (например, при центральном её генезе, при «асептической» лихорадке), так и интоксикация, не сопрово-

ждающаяся лихорадкой (например, при ВГВ температура тела может быть нормальной или субфебрильной при выраженной интоксикации). У больных с инфекционно-токсическим шоком (ИТШ) нередко отмечают нормальный или субнормальный уровень температуры тела.

- Лихорадка далеко не всегда сопутствует именно инфекционным болезням в классическом понимании. Повышением температуры тела сопровождаются локальные воспалительные процессы различной локализации (например, пиелонефрит, апостематозный нефрит, пневмония, синусит, абсцесс, флегмона и др.), системные и аутоиммунные болезни, онкологические и онкогематологические заболевания, некоторые другие состояния. Необходимо помнить о часто встречающемся в настоящее время туберкулёзе.
- Лихорадка может быть связана с приёмом ЛС.
- Пациент может различными способами симулировать лихорадку.
- При характеристике лихорадки принято оценивать соответствие частоты сердечных сокращений уровню температуры. При повышении температуры тела на 1 °С частота сердечных сокращений увеличивается на 10 в минуту. Менее выраженную степень учащения сердцебиения при повышении температуры называют относительной брадикардией. Относительная брадикардия считается характерной для брюшного тифа, ку-лихорадки и некоторых других инфекционных болезней.
- Типы температурных кривых и степень повышения температуры тела см. в главе 9 «Лихорадочно-интоксикационный синдром».



# Глава 5

## Лабораторные методы диагностики

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

### КЛИНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ

#### ЦЕЛЬ

Выявление изменений показателей периферической крови, имеющих диагностическое и прогностическое значение.

#### ПРОТИВПОКАЗАНИЯ

Противопоказаний для проведения исследования нет.

#### ПОДГОТОВКА К ИССЛЕДОВАНИЮ

Плановое исследование проводят утром и желательно натощак, по экстренным показаниям и при поступлении — в любое время суток. Повторное плановое исследование проводят каждые 10 сут. Особенной подготовки не требуется.

#### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Кровь берут из концевой фаланги IV пальца (мочки уха или пятки у новорождённых и детей раннего возраста), предварительно обработав место прокола стерильным ватным тампоном, смоченным 70% спиртом. Прокол кожи производят одноразовым скарификатором. Первую каплю крови удаляют сухим стерильным ватным тампоном. Можно использовать кровь из вены, взятую в пробирку с ЭДТА.

Общий анализ крови включает определение количества гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, ретикулоцитов, лейкоцитов (с подсчётом лейкоцитарной формулы), скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и вычисление цветового показателя. Традиционные рутинные определения количества эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина, лейкограммы в современных лабораториях проводят на



автоматических анализаторов; для определения СОЭ используют капилляр Панченкова. Исследование мазка крови проводят под микроскопом.

## ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

### Нормальные показатели

- Гемоглобин — 130–160 г/л (муж.); 120–140 г/л (жен.).
- Эритроциты —  $4,0\text{--}6,0 \times 10^{12}$ /л (муж.);  $3,9\text{--}4,7 \times 10^{12}$ /л (жен.).
- Цветовой показатель — 0,86–1,05.
- Ретикулоциты — 2–10‰.
- Тромбоциты —  $180,0\text{--}320,0 \times 10^9$ /л.
- Лейкоциты —  $4,0\text{--}9,0 \times 10^9$ /л.
- Лейкоцитарная формула:
  - ✧ миелоциты и метамиелоциты — отсутствуют;
  - ✧ палочкоядерные нейтрофилы — 1–6%;
  - ✧ сегментоядерные нейтрофилы — 47–72%;
  - ✧ эозинофилы — 0,5–5%;
  - ✧ базофилы — 0–1%;
  - ✧ лимфоциты — 19–37%;
  - ✧ моноциты — 3–11%;
  - ✧ плазматические клетки — отсутствуют.
- СОЭ — 2–10 мм/ч (муж.), 2–15 мм/ч (жен.).

Для ряда инфекционных болезней характерна анемия различного генеза. Так, гипохромная анемия со снижением числа эритроцитов, уровня гемоглобина и цветового показателя типична для геморрагических лихорадок (ГЛ), тяжёлых глистных инвазий; гемолитическая анемия свойственна малярии, лептоспирозу; гиперхромия — дифиллоботриозу. Анемия может иметь сочетанный генез. Так, при сепсисе возникает гемолиз и угнетение эритропоэза. Развитие анемии может быть результатом кровопотери, например, при кишечном кровотечении у больных брюшным тифом.

Важное прогностическое значение имеет тромбоцитопения, которая характерна для сепсиса, ГЛ, лептоспироза. Снижение тромбоцитов до уровня менее 30 000 в 1 мкл, как правило, сопровождается повышенной кровоточивостью.

Большое значение имеет определение лейкоцитоза и лейкоцитарной формулы. Для инфекционных болезней, вызванных бактериальной кокковой флорой (стрепто-, стафило-, менинго-, пневмококки), некоторыми грамотрицательными палочковидными бактериями, характерен нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево. Отсутствие лейкоцитарной реакции (сепсис, менингококкемия) прогностически неблагоприятно, исключение — коклюш, при котором наблюдается лимфоцитарный лейкоцитоз.

При большинстве инфекций, вызванных грамотрицательной палочковидной флорой, риккетсиями, лейкоцитоз менее выражен, возможна лейкопения, однако сохраняется нейтрофильный сдвиг влево.

Для большинства вирусных инфекций (грипп, корь, краснуха, вирусные гепатиты, ГЛ и др.) характерна лейкопения и лимфоцитоз, СОЭ не увеличивается или увеличивается незначительно, однако при многих инфекциях, например при энтеровирусных, риккетсиозах, картина крови малохарактерна.

При некоторых вирусных инфекциях происходит смена лейкопении на лейкоцитоз, например при ГЛ, в других случаях (грипп, корь) появление лейкоцитоза может указывать на развитие бактериальных осложнений.

В остром периоде большинства инфекций наблюдают эозинофилию или эозинопению, а при инфекциях, которым свойственна аллергизация организма, — эозинофилию (иерсиниозы). Особенно она характерна для глистных инвазий с миграциями возбудителя в организме, причём степень эозинофилии (до 60–70%)

соответствует интенсивности инвазии. Отсутствие эозинофилии при массивной инвазии (трихинеллёз) прогностически неблагоприятно.

В некоторых случаях картина крови имеет решающее значение для постановки диагноза. Например, для инфекционного Эпштейна–Барр-вирусного мононуклеоза характерен лейкоцитоз, лимфоцитоз и появление в крови атипичных мононуклеаров (более 10%).

### **ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕЗУЛЬТАТ**

Обезвоживание, гиперволемиа, забор крови после еды.

### **ОСЛОЖНЕНИЯ**

Осложнения крайне редки. При коагулопатиях может развиваться капиллярное кровотечение.

## **КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МОЧИ**

Поражение почек при инфекционных болезнях обусловлено прямым действием возбудителя, его токсинов, аутоксинами на различные отделы нефрона, сосуды микроциркуляторного русла (с развитием тромбгеморрагического синдрома) и интерстициальную ткань почек, а также иммунопатологическими процессами. Поражение почек с развитием ОПН возможно в результате их ишемии при резком снижении почечного кровотока при ИТШ, дегидратационном и геморрагическом шоках.

### **ЦЕЛЬ**

Выявление характера и степени повреждения почек у инфекционного больного, а также контроль течения болезни и оценка эффективности проводимого лечения.

### **ПОДГОТОВКА К ИССЛЕДОВАНИЮ**

Плановое исследование мочи производят у стационарных больных при поступлении, а затем каждые 10 сут, по экстренным показаниям — в любые сроки.

Перед сдачей мочи следует вымыть половые органы и промежность тёплой водой с мылом, собрать 50–100 мл мочи средней утренней порции в стерильную посуду. Микроскопию необходимо производить не позднее 2 ч после сбора мочи. При низкой относительной плотности (<1010) микроскопию производят сразу же. Следует помнить, что в щелочной среде лейкоциты и гиалиновые цилиндры быстро лизируются.

При отсутствии самостоятельного мочеиспускания порцию мочи получают с помощью стерильного катетера. Больных перед назначением исследования мочи следует информировать о возможных искажённых результатах в случае приёма в пищу красящих пищевых продуктов и медикаментов, мочегонных средств и сульфаниламидов.

### **ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ**

#### **Нормальные показатели**

- Общие свойства:
  - ✧ суточное количество — 600–1600 мл;
  - ✧ цвет мочи — соломенно-жёлтый;
  - ✧ прозрачность — прозрачная, слегка мутная;
  - ✧ относительная плотность (удельный вес) — 1010–1030;
  - ✧ концентрационный индекс — 3,0.

- Химическое исследование мочи:
  - ✧ реакция — нейтральная, слабокислая, слабощелочная (рН 4,5–7,0);
  - ✧ белок — отсутствует или следы (25–75 мг/сут);
  - ✧ сахар — отсутствует;
  - ✧ кетоновые тела — отсутствуют (не более 50 мг/сут);
  - ✧ уробилиноген — до 17 мкмоль/л;
  - ✧ уробилиновые тела — отсутствуют (не более 6 мг/сут);
  - ✧ билирубин — отсутствует;
  - ✧ гемоглобин — отсутствует.
- Микроскопическое исследование осадка мочи:
  - ✧ плоский эпителий — незначительное количество;
  - ✧ переходный эпителий — незначительное количество;
  - ✧ почечный эпителий — отсутствует;
  - ✧ лейкоциты — 0–3 (муж.) и 0–6 (жен.) в поле зрения микроскопа;
  - ✧ эритроциты — 0–2 в препарате (неизменённые);
  - ✧ цилиндры — могут быть гиалиновые (1–2 в препарате);
  - ✧ слизь — незначительное количество;
  - ✧ бактерии — отсутствуют или незначительное количество (не более  $1 \times 10^5$ );
  - ✧ грибы, паразиты — отсутствуют;
  - ✧ неорганический осадок (все соли определяются в незначительном количестве):
    - ✧ при кислой реакции — кристаллы мочевой кислоты, ураты,
    - ✧ при щелочной реакции — аморфные фосфаты, мочекислый аммоний, трипельфосфаты,
    - ✧ при любой реакции — оксалаты.
- Количественное исследование мочевого осадка:
  - ✧ метод Нечипоренко: лейкоциты — до 2000, эритроциты — до 1000; цилиндры — 20 в 1 мкл;
  - ✧ проба Каковского–Аддиса: в норме эритроцитов — до  $0,05 \times 10^6$ , лейкоцитов —  $2 \times 10^6$ , цилиндров —  $2 \times 10^4$  в сутки;
  - ✧ проба Зимницкого (определяет концентрационную функцию почек): суточное количество мочи составляет 65–80% выпитой жидкости. Дневной диурез преобладает над ночным (2:1). Относительная плотность — 1004–1024. Сбор мочи производят каждые 3 ч, начиная с 6 ч утра, обозначают время сбора. Всего собирают 8 порций.

По показаниям производят микробиологическое и паразитологическое исследование мочи, определяют в ней антигены возбудителя, выявляют специфические клетки [при цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ)].

Почти для всех инфекционных болезней, протекающих с выраженным лихорадочно-интоксикационным синдромом, свойственна умеренная протеинурия в пределах 0,3 г/л, обусловленная повышенной проницаемостью сосудистой стенки. При некоторых инфекционных болезнях поражение почек — один из ведущих патогенетических механизмов, нередко определяющий её исход (лептоспироз, ГЛ, малярия, сепсис), в других случаях — частое проявление или характерное осложнение инфекционного процесса (дифтерия, стрептококковые инфекции, менингококковая инфекция, иерсиниозы, эшерихиозы, вирусные гепатиты).

В ряде случаев патогенез поражения почек не укладывается в какой-либо тип почечной патологии. Так, например, при лептоспирозе наблюдают тубулоинтерстициальный нефрит в сочетании с гемолизом, при менингококковой инфекции иммунокомплексное поражение сочетается с ОПН, обусловленной шоком. Наиболее типичные синдромы поражения почек представлены в табл. 5-1.

**Таблица 5-1.** Виды поражения почек при инфекционных болезнях

Вид поражения	Нозологическая форма	Лабораторные данные
Острый гломерулонефрит	Скарлатина, рожа, ангина, сепсис, ГЛ, лептоспироз, ВИЧ-инфекция, другие вирусные инфекции	Протеинурия, гематурия, лейкоцитурия
Хронический гломерулонефрит	ХГВ, ВГС, ВИЧ-инфекция	Протеинурия, микрогематурия, лейкоцитурия, цилиндрурия
Пиелонефрит	Сепсис, вызванный грамотрицательной флорой (протей, кишечная палочка, энтерококки, клебсиелла), реже стафилококком	Щелочная реакция мочи, резко выраженная лейкоцитурия, снижение относительной плотности, никтурия, количество бактерий $<1 \times 10^5$ в 1 мкл
Тубулоинтерстициальный нефрит	ВГВ, ВГС, лептоспироз, иерсиниозы, дифтерия, другие генерализованные инфекции	Умеренная протеинурия, полиурия, снижение относительной плотности, микрогематурия, лейкоцитурия, гипонатриемия
ОПН:		
преренальная	Острые диарейные инфекции с обезвоживанием III–IV степени, ИТШ	Относительная плотность выше 1018, единичные гиалиновые цилиндры
ренальная	Те же нозологические формы при прогрессировании процесса: лептоспироз, ГЛ, сепсис, ВИЧ-инфекция, ХГС	Относительная плотность ниже 1012, незначительная протеинурия, гематурия, коричневые зернистые и клеточные цилиндры. Анемия, тромбоцитопения, снижение гематокрита, гиперкалиемия, повышение уровня креатинина, метаболический ацидоз

## БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ

### ЦЕЛЬ

Выявление метаболических нарушений, характера и тяжести органопатологии, сопутствующих заболеваний.

### ПОКАЗАНИЯ

Генерализованная инфекция, особенно с признаками поражения печени и почек.

### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Метод прост и абсолютных противопоказаний не имеет.

### ПОДГОТОВКА К ИССЛЕДОВАНИЮ

Взятие крови для биохимического исследования производят из вены утром натощак, в экстренной ситуации — в любое время. Альтернативный метод — взятие крови из пальца или мочки уха микропипеткой (при срочном исследовании на активность аминотрансфераз).

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Современные приборы для биохимических исследований автоматически определяют до 20–30 показателей одновременно, используя несколько микролитров крови. Актуальными становятся методы «сухой химии», позволяющие с помощью

специальных тест-полосок определять многие биохимические показатели почти мгновенно.

## ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

### Нормальные показатели

- Общий белок (65–85 г/л):
  - ✧ альбумины — 50–61%;
  - ✧  $\alpha_1$ -глобулины — 3–6,6%;
  - ✧  $\alpha_2$ -глобулины — 5–8%;
  - ✧  $\beta$ -глобулины — 8–14%;
  - ✧  $\gamma$ -глобулины — 15–22%.
- Сулемова проба — 1,8–2,4 мл.
- Тимолова проба — 3–5 ЕД.
- Холестерин общий — 3,35–6,45 ммоль/л.
- Билирубин:
  - ✧ общий — 3,4–17,1 мкмоль/л;
  - ✧ прямой — 0–3,4 мкмоль/л;
  - ✧ непрямой — 3,4–13,7 мкмоль/л.
- Мочевина — 2,5–8,3 ммоль/л.
- Креатинин — 62–132 мкмоль/л (муж.), 44–97 мкмоль/л (жен.).
- Аланиновая аминотрансфераза (АЛТ) — 7–40 МЕ/л.
- Аспарагиновая аминотрансфераза (АСТ) — 10–30 МЕ/л.
- Коэффициент де Ритиса — 0,6–0,8.
- $\gamma$ -глутамилтранспептидаза (ГГТ) — 10,4–33,8 МЕ/л (муж.), 8,8–22,0 МЕ/л (жен.).
- Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) — 208–378 МЕ/л.
- Щелочная фосфатаза (ЩФ): взрослые старше 31 года — 39–117 МЕ/л; до 31 года — 39–92 МЕ/л.
- $\alpha$ -Амилаза — 25–220 МЕ/л.
- Глюкоза — 3,9–6,1 ммоль/л.

При тяжёлом течении генерализованных инфекций повышение катаболизма, нарушение белково-синтетической функции печени, дефицит белка сопровождаются гипопроteinемией и диспротеинемией со снижением уровня альбумина, относительным и абсолютным (вследствие повышенного синтеза иммуноглобулинов) увеличением глобулиновой ( $\gamma$ -глобулины) фракции, что приводит к соответствующим сдвигам осадочных проб (тимоловой, сулемовой). Нарушение пигментного обмена свойственно инфекциям, протекающим с развитием паренхиматозного гепатита (вирусные гепатиты, генерализованные формы иерсиниоза, инфекционный мононуклеоз), протекающим с гемолизом (малярия). Возможны и сочетанные поражения (сепсис, лептоспироз). Реже наблюдается подпечёночная желтуха (эхинококкоз, аскаридоз). Повышение активности аминотрансфераз свойственно в сочетании с нарушением пигментного обмена желтушным формам вирусных гепатитов или служит в сочетании с повышением активности других сывороточных ферментов проявлением генерализованного цитолитического синдрома, что свидетельствует о тяжёлом течении генерализованной инфекции. Повышение уровня мочевины отражает интенсивность метаболических процессов при тяжёлых инфекциях, а в сочетании с гиперкреатининемией и гиперкалиемией свойственно ОПН.

Повышение уровня амилазы указывает на развитие панкреатита (эпидемический паротит, реактивный панкреатит при тяжёлых абдоминальных инфекциях и глистных инвазиях).

Выявление повышения активности КФК, ЛДГ, АСТ важно для ранней диагностики поражения сердца (дифтерия, трихинеллёз, энтеровирусная инфекция и др.).

## ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕЗУЛЬТАТ

Приём алкоголя, жирной пищи, физическая нагрузка.

## ОСЛОЖНЕНИЯ

Возможно длительное кровотечение из ранки после венепункции при болезнях крови.

# АНАЛИЗ ЖЁЛЧИ

## ЦЕЛЬ

Исследование дуоденального содержимого при инфекционных болезнях — вспомогательный метод диагностики, его производят в целях диагностики инфекционных болезней, протекающих с поражением гепатобилиарной системы и протоков поджелудочной железы, диагностики дискинезий, воспалительных поражений желчевыводящих путей, осложняющих течение инфекционных болезней, диагностики бактерионосительства при тифопаратифозных заболеваниях и других сальмонеллёзах.

## ПОКАЗАНИЯ

Показания к дуоденальному зондированию:

- ✦ наличие клинико-эпидемиологических данных, указывающих на возможность описторхоза, клонорхоза, фасциолёза, анкилостомидоза, стронгилоидоза, лямблиоза;
- ✦ наличие у больных вирусными гепатитами, иногда другими инфекционными болезнями симптомов, указывающих на поражение гепатобилиарной системы (тошнота, тяжесть и боли в правом подреберье, горечь во рту и др.);
- ✦ выявление бактерионосительства у реконвалесцентов брюшного тифа, паратифов А и В и генерализованных форм сальмонеллёза.

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Острый период инфекционной болезни с лихорадочно-интоксикационным синдромом.
- Язвенное поражение кишечника (брюшной тиф до 10-го дня нормальной температуры).
- Желудочное кровотечение, стеноз и дивертикулёз пищевода, аневризма аорты, декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы, беременность.

## ПОДГОТОВКА К ИССЛЕДОВАНИЮ

Исследование проводят утром натощак в положении сидя.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Оборудование: дуоденальный резиновый (пластиковый) зонд длиной 1500 мм и диаметром просвета 2–3 мм с металлической оливой на конце, имеющей отверстия для прохождения жёлчи (зонд имеет три отверстия: на уровне 400–450 мм — расстояние от зубов до кардиальной части желудка; на уровне 700 мм — расстояние от зубов до входа в привратник; на уровне 800 мм — расстояние от зубов до фатерова соска); штатив с тремя обычными и тремя стерильными пробирками; цилиндр градуированный.

Больной заглатывает зонд активными глотательными движениями. Олива достигает желудка (первая отметка) через 5–10 мин. Затем больного укладывают на правый бок, под него подкладывают валик на уровне подреберья. После этого больной заглатывает зонд до второй отметки. Дальнейшее продвижение зонда достигается благодаря перистальтике в среднем за 1,5 ч, правильность располо-

жения оливы контролируется рентгенологически. При правильном положении зонда в пробирку вытекает жёлчь из общего жёлчного протока (порция А), через 10–20 мин вводят стимулятор сокращения жёлчного пузыря через зонд (подогретый магния сульфат, сорбитол, оливковое масло в дозе 30–50 мл) или внутривенно (холецистокинин, секретин). Через 15–25 мин выделяется 30–60 мл пузырной жёлчи (порция В). Затем поступает более светлая жёлчь из протоков (порция С). Из каждой порции жёлчи производят посев в стерильные пробирки. Объём каждой порции измеряют. Все исследования производят сразу после завершения процедуры.

## ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Нормальные показатели представлены в табл. 5-2.

**Таблица 5-2.** Нормальные показатели исследования дуоденального содержимого

Показатель	Порция А	Порция В	Порция С
Цвет	Золотисто-жёлтый	Тёмно-оливковый	Светло-жёлтый
Количество, мл	20–25	35–50	Вытекает непрерывно, пока стоит зонд
Прозрачность	Прозрачная	Прозрачная	Прозрачная
Реакция	Нейтральная или слабо-щелочная	Щелочная	Щелочная
Плотность	1003–1016	1016–1032	1007–1011
Жёлчные кислоты, ммоль/л	17,4–52,0	57,2–184,6	13,0–57,2
Билирубин*, ммоль/л	0,17–0,34	6–8	0,17–0,34
Холестерин, ммоль/л	1,3–2,8	5,2–15,6	1,1–3,1

\* Метод Йендрашека.

Микроскопическое исследование дуоденального содержимого производят сразу же после получения каждой порции жёлчи. Анализу подвергается осадок (порций А, В, С):

- ✧ лейкоциты — 1–3 в поле зрения;
- ✧ эпителий — незначительное количество;
- ✧ слизь — значительное количество;
- ✧ кристаллы холестерина и билирубината кальция — единичные (только в порции В);
- ✧ уробилин — отсутствует;
- ✧ жёлчные кислоты — присутствуют (в различных количествах во всех порциях);
- ✧ бактерии — отсутствуют.

У инфекционных больных важно выявить признаки воспалительного процесса в желчевыводящих путях (мутность жёлчи, наличие хлопьев слизи, повышенное содержание белка и лейкоцитов), при микроскопии — яйца глистов и простейшие (лямблии); выделить культуру возбудителя воспалительного процесса и определить его чувствительность к антимикробным препаратам, культуру патогенных сальмонелл и тем самым установить факт их носительства.

## ОСЛОЖНЕНИЯ

При учёте противопоказаний осложнения не возникают.

## АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ

Рентгенологическое исследование, эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), лапароскопия, холецистография, ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ) в ряде случаев полностью не заменяют дуоденального зондирования.

## АНАЛИЗ КАЛА

### ЦЕЛЬ

Диагностика и дифференциальная диагностика диарейных инфекций, гельминтозов и протозойных инвазий, оценка тяжести осложнений.

### ПОКАЗАНИЯ

Всем пациентам инфекционного стационара производят бактериологическое исследование кала. Для диагностики нарушения микробиоценоза толстой кишки исследуют состав микрофлоры кала.

Копрологическое исследование у больных инфекционными болезнями производят:

- ✧ для выявления воспалительного процесса;
- ✧ для выявления кишечного кровотечения;
- ✧ для диагностики нарушений переваривания и всасывания пищи;
- ✧ для диагностики гельминтозов и протозойных инфекций.

### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Противопоказаний для исследования нет.

### ПОДГОТОВКА К ИССЛЕДОВАНИЮ

При отсутствии срочных показаний в течение 3–5 дней больной получает стандартизованную диету (Певзнера, Шмидта), при подозрении на микрочекровотечение в течение 2–3 сут — диету, не содержащую мясо, рыбу, птицу, зеленые овощи, помидоры, а также препараты железа.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Специального оборудования не требуется.

Для сбора кала используют горшок или судно, тщательно вымытые без применения дезинфектантов.

Макроскопическое (визуальное) исследование включает оценку количества, консистенции, цвета, запаха, наличия видимых примесей. Осмотр кала проводят у всех больных кишечными инфекциями ежедневно до нормализации стула.

Микроскопическое исследование включает просмотр нативных и окрашенных мазков для выявления мышечных волокон, нейтрального жира и жирных кислот, крахмала, клетчатки, форменных элементов крови, простейших и яиц глистов.

Химическое исследование включает определение рН, скрытой крови, желчных пигментов.

### ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

#### Нормальные показатели копрограммы

- Количество — 150–200 г/сут.
- Консистенция и форма — оформленный, плотный.
- Цвет — коричневый (меняется в зависимости от характера пищи и приема лекарств).
- Запах — резкий.
- Видимые примеси — отсутствуют.



- Химическое исследование:
  - ✧ реакция — нейтральная или слабощелочная;
  - ✧ скрытая кровь — реакция отрицательная (может быть положительной при употреблении мяса, рыбы, препаратов гемоглобина);
  - ✧ стеркобилин — реакция положительная;
  - ✧ билирубин — отсутствует;
  - ✧ растворимый белок — отсутствует.
- Микроскопическое исследование:
  - ✧ пищевые остатки: мышечные волокна, соединительная ткань, нейтральный жир и жирные кислоты, крахмал, клетчатка — отсутствуют или выявляются в небольшом количестве;
  - ✧ слизь — отсутствует;
  - ✧ лейкоциты — единичные в препарате;
  - ✧ эритроциты — отсутствуют;
  - ✧ кристаллические образования — оксалаты кальция, кристаллы холестерина;
  - ✧ бактерии и грибы — в большом количестве;
  - ✧ простейшие — непатогенные формы (кишечные трихомонада, лямблия, амёба);
  - ✧ гельминты — отсутствуют.

Увеличение объёма каловых масс характерно для всех инфекционных болезней, протекающих с синдромом энтерита (холера, сальмонеллёз, ПТИ, вирусные диареи и др.); объём каловых масс следует учитывать для определения потерь жидкости и оценки степени дегидратации.

Кал может быть оформленным, полуоформленным, кашицеобразным, жидким. При нарушении желчевыделения меняется цвет испражнений: обесцвечивание кала связано с уменьшением содержания или отсутствием в нём продуктов распада билирубина и жёлчных кислот. Ахолия характерна для вирусных гепатитов, подпечёночных желтух; гиперхолия — для гемолитической желтухи, гемоглобинурийной лихорадки, гемолитического криза. При сальмонеллёзе испражнения имеют зеленоватый оттенок типа «болотной тины». В результате ускоренной эвакуации при энтеритах испражнения приобретают жёлтый цвет (билирубин не успевает перейти в гидробилирубин). При холере и иногда при клостридиозах испражнения имеют вид «рисового отвара» — с плавающими хлопьями серого цвета без запаха или с запахом сырой рыбы (при холере). Испражнения могут иметь вид «мясных помоев» при гастроэнтеритической форме шигеллёза, клостридиозах, вид «горохового супа» — при брюшном тифе, быть пенистыми и жёлтыми при ротавирусном гастроэнтерите.

Примесь слизи и крови обнаруживают при остром шигеллёзе, энтероинвазивном эшерихиозе, колитическом варианте сальмонеллёза, клостридиозе, протеозе, иерсиниозе, амёбиазе, при злокачественных новообразованиях толстой кишки.

Кровь в виде прожилок, перемешана с каловыми массами — при колитической форме шигеллёза. Возможен и бескаловый стул в виде слизи и крови — «ректальный плевок», в копрограмме — повышенное количество лейкоцитов и эритроцитов, что характерно для шигеллёза. Алая кровь, выделяющаяся после акта дефекации (капельки или более значительные количества), располагается на поверхности каловых масс при геморрое, трещинах заднего прохода, опухолях. Чёрный (дётеобразный) стул появляется при кровотечениях из язв тонкой кишки на 2–3-й нед брюшного тифа. Возможна положительная реакция на скрытую кровь при туберкулёзе кишечника, НЯК, гельминтозах, исходах вирусных гепатитов (цирроз печени). У больных брюшным тифом положительная реакция на скрытую кровь может предшествовать макроскопическому кровотечению.

Гной в испражнениях свидетельствует о выраженном воспалительном процессе в левом отделе толстой кишки, что характерно для хронического амёбиаза, болезни Крона, парапроктитов, дивертикулёза толстой кишки.

Увеличение количества мышечных волокон (креаторея) и появление непереваренных мышечных волокон происходит при ахилии, ускоренном пассаже пищевых масс по ЖКТ (шигеллёз, сальмонеллёз, эшерихиоз, кампилобактериоз и др.), при нарушении функции желудка и поджелудочной железы, гнилостной диспепсии.

Увеличение в кале содержания клетчатки (китаринорея) возникает при ахилии, энтеритах, энтероколитах. Появление крахмала наблюдают при энтеритах, броидильной диспепсии.

Стеаторея (увеличение содержания жира) возникает при нарушении внешнесекреторной функции поджелудочной железы при паротитной инфекции и острых кишечных инфекциях.

Увеличение жёлчных кислот и мыл — при уменьшении поступления жёлчи в кишечник при вирусных гепатитах, нарушении всасывания в тонкой кишке при туберкулёзе кишечника.

### **Простейшие в кале**

В кале могут быть обнаружены патогенные и непатогенные простейшие в двух формах: вегетативной (трофозоит) — активной, подвижной, неустойчивой к внешним воздействиям (охлаждение) — и в виде устойчивых к внешним воздействиям цист (ооцист). В оформленном кале можно выявить лишь ооцисты, для выявления вегетативных форм следует исследовать тёплый кал. Выявляют 20 видов простейших (8 патогенных и условно-патогенных и 12 комменсалов). Простейшие обитают на протяжении всего кишечника, их относят к одной из четырёх групп: амёб, жгутиковых, реснитчатых и кокцидий.

Приводим некоторые свойства испражнений при протозоозах.

При амёбиазе — примесь слизи и крови (в виде «малинового желе»), при микроскопии — обнаружение тканевых форм дизентерийной амёбы (большая вегетативная форма амёбы с фагоцитированными эритроцитами).

При балантидиазе — жидкий стул (до 20–30 раз в сут) с гнилостным запахом, примесью слизи и крови. Обнаружение балантидий возможно в нативном кале (не позднее 20 мин после дефекации), лучший результат — при исследовании мазков и соскобов, взятых при ректороманоскопии. Возможно носительство у здоровых людей.

При лямблиозе — стул разжиженный с неприятным запахом, на поверхности примесь жира. Лямблии паразитируют преимущественно в двенадцатиперстной кишке и жёлчном пузыре (жидкая среда). Выделение паразита происходит с 5–7-го дня болезни: вегетативные формы можно обнаружить в жидких испражнениях или после приёма слабительных, а цисты (незрелые двуядерные, зрелые четырёхъядерные) — при повторных исследованиях оформленного кала.

При криптоспориidioзе — стул водянистый с отвратительным кислым запахом. Ооцисты обнаруживают в первые 4–5 дней болезни в испражнениях, реже — в биоптате слизистой оболочки тонкой кишки при синдроме водянистой диареи. Особенность течения криптоспориidioза у ВИЧ-инфицированных пациентов — массивность поражения ЖКТ (от ротоглотки до прямой кишки).

При аспергиллёзе (генерализованная форма у больных СПИДом) — стул жидкий, пенистый, содержит большое количество аспергилл.

При кандидозах (гематогенно-диссеминированные формы с поражением ЖКТ) — выделение культуры грибка из испражнений при исследовании мазков и соскобов.

Приводим некоторые свойства испражнений при гельминтозах.

При энтеробиозе — у некоторых больных учащённый кашицеобразный стул с примесью слизи. На поверхности свежевыделенных фекалий можно видеть взрослых подвижные особи (самки остриц). Яйца остриц легче обнаружить при микроскопии с кожи перианальной области, чем в кале.

При кишечном шистосомозе — учащённый стул с примесью слизи и крови. Яйца шистосом в кале можно обнаружить только при интенсивной инвазии и в первой

порции кала, личинки шистосом — используя специальные методы, основанные на их фототропизме. В биоптате слизистой оболочки, взятой при ректороманоскопии, обнаруживают яйца шистосом в каплях глицерина.

При клонорхозе — яйца клонорхисов можно обнаружить через 2–4 нед после стихания острых явлений. При описторхозе — яйца гельминта можно обнаружить через месяц после заражения. При дифиллоботриозе — в кале яйца гельминта и отрывки стробилы, что отличает этот гельминтоз от инвазии свиным и бычьим цепнями. При тениархозе — отхождение члеников цепня возможно вне акта дефекации. При тениозе видны зрелые членики свиного цепня, отделяющиеся группами по 5–6 (реже поодиночке). При гименолепидозе характерен длительно неустойчивый или жидкий стул; в кале яйца цепня (при исследовании нативного мазка с параллельным использованием метода флотации).

### ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕЗУЛЬТАТ

Охлаждение, высыхание пробы, хранение при комнатной температуре.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Белоусова А.К., Сербина А.А. Практические навыки и умения медсестры инфекционного профиля. — Ростов-на-Дону: Феникс, 2003. — 128 с.

Заболевания канальцевого аппарата почек // Справочник Харрисона по внутренним болезням: <http://www.doctor.am/harisso/102.htm>.

Заболевания клубочкового аппарата почек // Справочник Харрисона по внутренним болезням: <http://www.doctor.am/harisso/102.htm>.

Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам исследования. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 800 с.

Лифшиц В.М., Сидельникова В.И. Медицинские лабораторные анализы: Справочник. — М.: Трида-Х, 2007. — 299 с.

Методы функциональной диагностики у инфекционных больных / Под ред. Ю.В. Лобзина. — СПб., 2000. — 136 с.

Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. — М.: Медицина, 2006. — 540 с.

Окунькова Е.В., Зрячкин Н.И., Малюгина Т.Н. Поражение почек в остром периоде инфекционных заболеваний // Инфекц. болезни. — 2006. — Т. 4. — № 4. — С. 50–55.

Ослопов В.Н., Садыкова А.Р., Абдулхаков А.Л. Клиническая лабораторная диагностика. — М.: МЕДпресс-информ, 2005. — 64 с.

Практика лабораторных исследований при инфекционных заболеваниях / Под ред. Ю.В. Лобзина. — СПб.: Элби-СПб., 2005. — 274 с.

Хэгглин Р. Дифференциальная диагностика внутренних болезней / Под ред. Е.М. Тареева. — М., 1997. — 794 с.

Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и жёлчных путей. — М.: ГЭОТАР-Медицина, 1999. — 859 с.

Юшук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. — М.: Медицина, 2007. — 1032 с.

## ИССЛЕДОВАНИЕ СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ

Исследование спинномозговой жидкости (СМЖ) — основной метод диагностики, дифференциальной диагностики и оценки эффективности лечения инфекционных болезней центральной нервной системы (ЦНС). СМЖ для исследования получают путём пункции субарахноидального пространства спинного мозга (спинномозговая пункция).

### ПОКАЗАНИЯ

- Подозрение на инфекционную болезнь ЦНС.
- Оценка эффективности её лечения.
- Эндолумбальное введение антибиотиков и других лекарственных средств.

## ПРОТИВПОКАЗАНИЯ

Противопоказания для спинномозговой пункции: нарушение жизненно важных функций, судорожный синдром. В этих случаях спинномозговую пункцию производят после восстановления гемодинамики, дыхания или перевода больного на искусственную вентиляцию лёгких (ИВЛ), купирования судорог. Учитывая исключительную важность исследования СМЖ для оказания больному эффективной помощи, при относительных противопоказаниях (подозрении на объёмный процесс, дислокацию мозга), в сомнительных случаях СМЖ следует выводить отдельными каплями, не вынимая мандрена из просвета иглы, в объёме не более 2,0 мл.

## ПОДГОТОВКА К ИССЛЕДОВАНИЮ

Плановое исследование проводится утром натощак, по экстренным показаниям — в любое время суток.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Спинномозговую пункцию производят специальной пункционной иглой (игла Бира) диаметром 1,0 и 1,2 мм, длиной 60, 90 и 120 мм, с углом скоса  $45^\circ$  и каналом головки иглы в форме конуса, что позволяет легко выводить и вводить мандрен в просвет иглы. Спинномозговую пункцию выполняют в положении больного строго на боку с поджатыми к животу ногами и согнутой головой (рис. 5-1). Место пункции намечают продольной линией, нанесённой раствором йода по остистым отросткам позвонков сверху вниз, и поперечной линией, соединяющей гребни подвздошных костей. Место их пересечения соответствует промежутку между позвонками  $L_{III}$  и  $L_{IV}$  — наиболее удобному для спинномозговой пункции (допускается проведение пункции между  $L_{IV}$  и  $L_V$  и между  $L_{II}$  и  $L_{III}$ ). Затем кожу вокруг предполагаемого места пункции тщательно обрабатывают йодом в радиусе 5 см и спиртом в радиусе 4 см. Больным с остро развившейся неврологической симптоматикой пункцию выполняют без анестезии. При необходимости анестезию кожи и подкожной клетчатки производят 1–2% раствором новокаина\*. Дополнительный ориентир для уточнения места пункции — выступающий остистый отросток  $L_{IV}$ , который фиксируется большим пальцем левой руки. Иглу вводят вплотную к пальцу, с небольшим наклоном назад ( $30^\circ$ ), строго по средней линии до ощущения «провала» при проколе твёрдой мозговой оболочки. После этого мандрен медленно выводят из просвета иглы (не допускать вытекания СМЖ струёй!), производят измерение давления СМЖ и забор её для исследований. После пункции больной в течение 2 ч должен лежать горизонтально на спине без подушки.



Рис. 5-1. Положение больного при проведении люмбальной пункции.

### Ошибки при проведении

Вследствие неправильного положения больного (наклон туловища, поворот таза) игла проходит мимо позвонка и не попадает в спинномозговой канал. В этом случае необходимо проверить правильность положения больного.

Из-за неправильного наклона игла упирается в тело позвонка. Нужно проверить правильность определения ориентиров и наклона иглы и, оттянув иглу на 2–3 см наружу, повторить пункцию.

Если отсутствует ощущение «провала» иглы и она упирается в переднюю стенку спинномозгового канала, оттянуть иглу на 1 см и вывести мандрен из просвета иглы.

В редких случаях при технически правильно выполненной пункции получить СМЖ не удаётся из-за высокой вязкости жидкости или выраженной ликворной гипотензии. В этом случае можно попытаться получить жидкость путём осторожного отсасывания шприцем.

### Осложнения

#### При проведении спинномозговой пункции

- Травматизация сосудистого сплетения передней стенки спинномозгового канала. При этом в первых каплях в СМЖ появляется примесь крови («путевая кровь»).
- Касание иглой корешка спинномозгового нерва (*cauda equina*), свисающего в просвет канала. В этом случае происходит рефлекторное сокращение мышц нижней конечности, больной испытывает ощущение «удара током».
- Судороги и нарушения дыхания в результате дислокации головного мозга наблюдаются крайне редко.

В первых двух случаях специальных мер не требуется. В последнем случае необходимо ввести в спинномозговой канал 5–15 мл стерильного изотонического раствора хлорида натрия, вывести иглу, уложить больного на спину с опущенным головным концом. При отсутствии эффекта — проводить неотложную терапию (ИВЛ, противосудорожные средства).

#### После проведения спинномозговой пункции

- Ликворея.
- Постпункционный синдром (головная боль, головокружение, тошнота, рвота).

В случае ликвореи достаточно наложить давящую повязку. При постпункционном синдроме следует назначить постельный режим, обильное питьё, капельное введение 0,5 л полиионного раствора, воздержаться от назначения любых диуретиков.

### Взятие спинномозговой жидкости для исследования

СМЖ для исследования собирают в три пробирки: 2 мл — для общего анализа, 2 мл — для биохимического анализа, 1 мл — для бактериологического исследования в стерильную пробирку. Две–три капли жидкости для бактериологического исследования наносят на чашку Петри с питательной средой (шоколадный агар с поливитаминным комплексом) и две–три капли в пробирку с полужидким 0,01% агаром.

Рекомендуется также забор 1–2 мл СМЖ в резервную стерильную пробирку. До транспортировки в лабораторию СМЖ для общего и биохимического исследования хранят в бытовом холодильнике, а для микробиологических исследований — в термостате при температуре 37 °С. Транспортировку СМЖ для этих целей необходимо осуществлять при этой же температуре с использованием при необходимости термоэлементов.

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДАВЛЕНИЯ

Давление СМЖ (люмбальное давление — ЛД) определяют путём присоединения к головке пункционной иглы (после выведения мандрена) канюли аппарата, представляющего собой стеклянную, Г-образной формы, градуированную в сан-

тиметрах трубку с внутренним диаметром 1 мм и высотой 750–800 мм (рис. 5-2). Нижнее короткое (2–3 см) колено трубки соединено пластиковой трубкой (2–3 см) с канюлей. В норме СМЖ вытекает из пункционной иглы отдельными каплями со скоростью 60 капель в минуту. Скорость вытекания СМЖ зависит от её вязкости и диаметра иглы. Вязкая гнойная жидкость даже при высоком ЛД может вытекать медленно. При меньшем диаметре пункционной иглы жидкость вытекает медленнее, чем при большем. В норме ЛД в положении пациента на боку составляет 120–180 мм вод.ст. При нейроинфекциях ЛД может повышаться в 3–4 раза, при нейротоксикозе — в 1,5 раза. При наличии у больного обезвоживания (рвота, диарея) возможно снижение ЛД (ликворная гипотензия). После определения ликворного давления при подозрении на блок ликворных путей проводят ликвородинамические пробы. При пробе Квеккенштедта больному сжимают яремные вены. При этом столб СМЖ в капилляре повышается на 50–100 мм и более, а после прекращения сдавления возвращается на прежний уровень. При блоке спинного отдела в субарахноидальном пространстве повышения уровня СМЖ не происходит. При пробе Стукея надавливают на эпигастральную область. При этом также происходит повышение уровня СМЖ в капилляре. При блоке в нижнем грудном и поясничном отделах повышения ликворного давления не происходит.

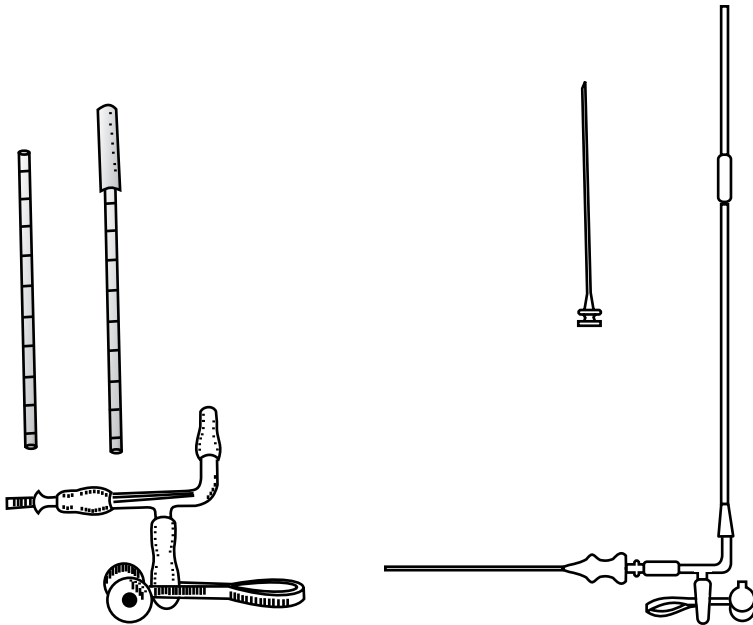


Рис. 5-2. Прибор для определения ликворного давления.

### ВИЗУАЛЬНАЯ ОЦЕНКА СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ

В норме СМЖ представляет собой прозрачную бесцветную жидкость. Помутнение СМЖ наблюдают при менингитах за счёт увеличения количества клеток, в отдельных случаях, например при пневмококковом менингите, — за счёт огромного количества возбудителя. При серозных менингитах с невысоким плеоцитозом (повышением количества клеток) помутнение может быть незначительным и определяться только при сравнении с водой, налитой в аналогичную пробирку. При большей степени мутности жидкость опалесцирует — поблёскивает, но сквозь неё можно прочесть печатный текст. Высокую степень мутности СМЖ наблюдают при гнойных менингитах. СМЖ может менять окраску: при гнойных

менингитах может быть белой, ксантохромной (жёлтой); при менингите, вызванном синегнойной палочкой, — синевато-зелёной. Часто СМЖ бывает кровянистой, мутной. Если кровь попутная, то в первой пробирке количество крови больше, чем в последующих. При субарахноидальном кровоизлиянии все порции жидкости окрашены равномерно. Через сутки жидкость становится прозрачной вследствие гемолиза эритроцитов («лаковая кровь»). В более поздние сроки жидкость за счёт превращения гемоглобина в жёлчные пигменты становится ксантохромной.

### **ОБЩИЙ АНАЛИЗ СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ**

Общий анализ СМЖ включает подсчёт количества и состав форменных элементов крови. В норме в 1 мкл СМЖ содержится 4–6 клеток (лимфоцитов). При патологических процессах (воспаление оболочек мозга, энцефалит, объёмные процессы, острая недостаточность мозгового кровообращения) количество клеточных элементов увеличивается. При гнойных менингитах в СМЖ в большом количестве появляются нейтрофилы (до нескольких десятков тысяч в 1 мкл), при серозных менингитах количество клеток увеличивается в пределах от нескольких десятков до 1–2 тыс. за счёт лимфоцитов. Подсчитывают в процентах соотношение нейтрофилов и лимфоцитов (цитограмма). Нередко обнаруживают и подсчитывают количество эритроцитов. Кроме того, в СМЖ могут обнаруживать эозинофилы (при паразитарных заболеваниях ЦНС), макрофаги (при затяжных воспалительных процессах), атипичные клетки (при опухолях оболочек мозга, лейкозах). При подозрении на наличие атипичных клеток мазок СМЖ просматривает врач-цитолог. Подсчёт цитоза и цитограммы имеет не только диагностическое значение, но и позволяет оценить эффективность антибактериальной терапии при бактериальных менингитах.

В качестве дополнительных тестов используют цитохимические методы, которые позволяют судить о функциональном состоянии клеток СМЖ (определение содержания гликогена и активности миелопероксидазы нейтрофилов, активности ЩФ лимфоцитов и др.).

### **БИОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

#### **Определение количества белка**

В норме в СМЖ содержится 0,1–0,3 г/л белка, главным образом альбумина. При нейроинфекциях и других патологических процессах количество белка при повышении проницаемости гематоликворного барьера увеличивается за счёт попадания его из плазмы крови. При вирусных нейроинфекциях содержание белка может достигать 0,6–1,5 г/л, при бактериальных — 3,0–6,0 г/л, а в поздние сроки — до 16–20 г/л. Изменяется состав белков. При бактериальных менингитах в СМЖ появляются глобулины и даже фибриноген. При туберкулёзном менингите после отстаивания СМЖ в холодильнике в течение суток в ней появляется сеточка тонких нитей фибрина, а при пневмококковом менингите образуется плотный сгусток фибрина.

Для диагностики существенное значение имеет соотношение количества клеточных элементов и белка. При вирусных менингитах, в ранние сроки бактериальных менингитов наблюдают резкое увеличение количества клеток при нормальном содержании белка — клеточно-белковая диссоциация. При вирусных энцефалитах, опухолях, субарахноидальном кровоизлиянии возможно значительное повышение концентрации белка при нормальном цитозе или незначительном плеоцитозе — белково-клеточная диссоциация.

#### **Определение количества глюкозы**

Гематоликворный барьер полупроницаем для глюкозы, поэтому её содержание в СМЖ составляет в среднем 50% содержания в крови и находится в пределах 2,2–3,3 ммоль/л. Вследствие повышения проницаемости гематоликворного барье-



ра при асептических воспалительных процессах количество глюкозы увеличивается до 3,5–5,0 ммоль/л, а при вирусных серозных менингитах и энцефалитах остаётся в пределах 2,5–4,5 ммоль/л. При бактериальных менингитах в первые сутки уровень глюкозы в пределах нормы или повышен. В дальнейшем за счёт потребления глюкозы микробной флорой и нейтрофилами уровень глюкозы неуклонно снижается вплоть до полного отсутствия, что свидетельствует о давности патологического процесса. Исследование уровня глюкозы имеет значение для оценки эффективности лечения бактериальных менингитов. При эффективной антибактериальной терапии через 2–3 сут уровень глюкозы нормализуется, при отсутствии эффекта — остаётся сниженным или понижается ещё больше.

Из дополнительных методов исследования, которые в настоящее время внедряют в практику как дифференциально-диагностические экспресс-тесты, рекомендуют определение уровня лактата и рН СМЖ. В норме содержание лактата составляет 1,2–2,2 ммоль/л, при бактериальных менингитах его уровень повышается в 3–10 раз и более. В норме СМЖ имеет слабощелочную реакцию, рН 7,35–7,40, при бактериальных менингитах уровень рН снижается до 7,0–7,1.

### МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Микроскопия окрашенного мазка СМЖ позволяет выявить микробную флору у 10–20% больных бактериальными менингитами. При бактериальных менингитах могут быть обнаружены менинго-, диплококки бобовидной формы, расположенные внутриклеточно в цитоплазме нейтрофилов, или пневмококки, которые тоже представляют собой диплококки, но имеют треугольную форму, причём пара кокков образует ромб (покрыты капсулой, располагаются внеклеточно). В отдельных случаях визуально обнаруживают спирохеты, палочковидные бактерии, клетки дрожжеподобных грибов. Данные, полученные при микроскопии, ориентировочные, и подтверждаются другими методами. Для обнаружения микобактерий туберкулёза используют метод флотации. Для выделения культуры возбудителя производят посев СМЖ на питательные среды. Результаты исследования зависят от правильности забора и транспортировки СМЖ, качества питательных сред. Частота выделения культуры возбудителя в два раза выше, если до спинномозговой пункции больной не получал антибактериальных препаратов. Выделить культуру возбудителя из СМЖ на практике удаётся у 30–50% больных гнойными менингитами. Обязательно определение чувствительности выделенной культуры к антибактериальным препаратам, применяемым для лечения менингитов (бензилпеницилину, ампициллину, оксациллину, цефтриаксону, пefлоксацину, ципрофлоксацину, ванкомицину, рифампицину, гентамицину). Культуры грибов исследуют на чувствительность к противогрибковым препаратам.

### ВИРУСОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Выделение культуры вируса применяют, как правило, только в научных целях.

### ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Используют методы, основанные на определении антигенов возбудителя и антител. Чаще всего применяют метод РЛА для обнаружения антигенов менингококка, пневмококка и гемофильной палочки типа b. Для диагностики туберкулёзного менингита применяют иммуноферментный анализ (ИФА), при подозрении на герпетический энцефалит определяют специфические антитела в СМЖ.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) широко внедряется в практику, так как позволяет идентифицировать подавляющее большинство возбудителей нейроинфекций и в практических условиях установить этиологию нейроинфекции у 90% больных. Преимущества метода — высокая чувствительность и специфичность, возможность обнаружить фрагменты генома возбудителя на фоне лечения, определить при необходимости микробную нагрузку. Для уменьшения затрат реко-



мендуют первоначально ставить реакцию с праймерами распространённых возбудителей (менингококк, пневмококк, гемофильная палочка типа b, энтеровирусы), а затем с более редкими возбудителями (грамотрицательные бактерии, боррелии, микобактерии туберкулёза, герпетические вирусы, вирусы — возбудители детских каплевых инфекций и др.). Наиболее характерные ликворологические синдромы при нейроинфекциях и дифференцируемой патологии представлены в табл. 5-3. Картина СМЖ зависит от сроков исследования и проводимого лечения.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Макаров А.Ю. Современные биохимические исследования ликвора в неврологии. — Л.: Медицина, 1973. — 224 с.

Норма в медицинской практике / Под ред. А.В. Литвинова. — М.: МЕДпресс, 2000. — 144 с.

Фридман А.П. Основы ликворологии. — Л.: Медицина, 1971. — 646 с.

## МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

### Микроскопический метод

Микроскопические методы исследования основаны на обнаружении и исследовании возбудителя в биологическом материале. Используют светооптическую и электронную микроскопию. Светооптическая микроскопия позволяет изучать объекты размером более 0,2 мкм (бактерии, простейшие, грибы и др.), электронная микроскопия — более мелкие объекты (вирусы, отдельные структуры микроорганизмов).

Микроскопический метод широко применяют в диагностике инфекционных болезней бактериальной этиологии, паразитарных и (реже) вирусных заболеваний.

В повседневной практике бактериологической лаборатории микроскопическое исследование, как правило, используют для ускоренной ориентировочной диагностики. Основные задачи микроскопии: выявление возбудителя в клиническом материале, ориентировочная идентификация на основе определения характерных морфологических и тинкториальных признаков микроорганизмов, а также изучение окрашенных мазков из колоний чистых культур. При некоторых инфекционных болезнях, для возбудителей которых характерна специфичность морфологии (протозойные болезни, гельминтозы, грибковые заболевания, спирохетозы), микроскопическое исследование — основной или один из основных методов диагностики.

Материалом для микроскопического исследования могут служить кровь, костный мозг, СМЖ, пунктаты лимфатических узлов, фекалии, дуоденальное содержимое и жёлчь, моча, мокрота, отделяемое мочеполовых путей, биоптаты тканей, мазки со слизистых оболочек (ротовой полости, нёбных миндалин, носа, влагалища и др.).

Для обнаружения кровяных паразитов, например простейших (малярийные плазмодии, трипаномы, лейшмании, бабезии) и гельминтов (микрофилярии), исследуют препараты крови «тонкий мазок» и/или «толстая капля».

Препарат «толстая капля» готовят двумя способами.

- К капле крови на месте прокола (на пальце, мочке уха) прикасаются предметным стеклом и круговыми движениями распределяют её до диаметра 15–20 мм (на предметное стекло целесообразно нанести 2 капли).
- На предметном стекле готовят вначале мазок несколько толще обычного, затем, пока он ещё не высох, на него наносят 1 или 2 капли крови, которые спонтанно растекаются равномерными дисками. Подсыхать толстые капли должны постепенно на воздухе, без подогрева, в условиях защиты их от повреждения насекомыми. Окраску препаратов крови осуществляют по Романовскому–Гимзе без предварительной фиксации.

Таблица 5-3. Основные ликворологические характеристики

Нозоформа	Прозрачность	Цвет	Цитоз	Нейтрофилы, %	Белок, г/л	Глюкоза, ммоль/л	Лактат, ммоль/л	ЛД, см вод.ст. в положении на боку	Эритроциты
Норма	Прозрачная	Бесцветная	4-6	0	0,1-0,3	2,2-3,3	1,2-2,2	120-180	Отсутствуют
Гнойный менингит (до суток)	Опалесценция	Бесцветная	От 20-50 до 1000	60-90	0,1-0,6	2,2-4,5	3,0-6,0	120-400	Отсутствуют
Гнойный менингит (позже суток)	Мутная	Белая, ксантохромная	500-10 000	81-99	0,6-10,0 и выше	0-2,5	6,5-25,0	0-750	0-20
Серозный вирусный менингит (1-2 сут)	Прозрачная	Бесцветная	20-200	10-90	0,05-0,3	3,0-4,5	1,2-3,0	150-300	Отсутствуют
Серозный вирусный менингит (2 сут и позже)	Прозрачная опалесцирующая	Бесцветная	20-2000	0-10	0,03-1,5	2,5-4,0	1,5-3,5	200-300	Отсутствуют
Вирусный энцефалит	Прозрачная	Бесцветная, ксантохромная	10-100	0-80	0,6-3,0	1,8-4,5	Нет данных	150-250	0-20
Туберкулезный менингит (начало)	Прозрачная	Бесцветная	50-100	40-80	0,3-1,2	2,0-3,0	2,0-4,0	200-300	Отсутствуют
Туберкулезный менингит (разгар)	Опалесцирующая, прозрачная	Бесцветная, слабослантохромная	50-200	10-20	0,6-3,0	0,5-1,2	3,0-4,0	300-500	Отсутствуют, единичные
Субарахноидальное кровоизлияние (до суток)	Мутная	Кровянистая	10-100	20-60	0,6-6,0	2,5-4,5	1,2-2,5	200-400	Сплошь покрывают поле зрения
Субарахноидальное кровоизлияние (через сутки и позже)	Мутная, прозрачная	Красная («слаковая кровь»), ксантохромная	50-200	40-60	1,2-6,0	2,5-3,5	1,5-3,0	200-400	50-200

Для приготовления «тонкого мазка» делают отпечаток капли крови вблизи края предметного стекла, затем ребром под углом 45° подводят к капле шлифованное стекло. После растекания крови вдоль его края непрерывным движением распределяют кровь вдоль поверхности предметного стекла. Полученный препарат фиксируют и окрашивают.

СМЖ для микроскопического исследования после ЛП помещают в стерильную пробирку. Для приготовления препарата используют осадок, образующийся спонтанно или в результате центрифугирования.

Мазки со слизистой оболочки ротовой полости и глотки берут стерильным ватным тампоном натошак или через 2 ч после еды, предпочтительно из наиболее поражённых участков, готовят мазок-отпечаток на предметном стекле. Плёнки (при наличии) снимают стерильным пинцетом. Материал из носовой полости забирают сухим тампоном, вводимым в глубь полости носа. Мазок из носоглотки берут изогнутым вверх тампоном, вводя его через рот за нёбную занавеску. Для проведения анализа на дифтерию исследуют одновременно плёнки и слизь из носа и глотки. Материал из носа и глотки берут разными тампонами.

Мочу для микроскопического исследования собирают в стерильную посуду после тщательного туалета наружных половых органов. Для приготовления препарата используют осадок мочи.

Микроскопическое исследование кала применяют для обнаружения простейших (*Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, криптоспоридии и др.), яиц и личинок гельминтов. Для широкого применения в практике рекомендован метод Като, основанный на обнаружении яиц гельминтов в просветлённом глицерином и подкрашенном малахитовой зеленью толстом мазке фекалий.

Микроскопическому исследованию подвергают нативные (нефиксированные и неокрашенные) и окрашенные препараты. В первом случае выявляют живые микроорганизмы в препарате «висячая капля» или «раздавленная капля», оценивают подвижность и морфологические свойства возбудителя. Например, темнопольную микроскопию нативных препаратов используют в диагностике спирохетозов (первичного сифилиса, лептоспироза, эпидемического вшиного возвратного тифа), кандидоза или иных грибковых заболеваний. В этих случаях результат микроскопического исследования даёт основание для постановки диагноза.

Наиболее широко применяют микроскопию микроорганизмов в окрашенном состоянии, например, для диагностики протозойных болезней (малярии, амёбиаза, лямблиоза, лейшманиозов, трипаносомозов). Для окраски препаратов применяют ориентировочные, специальные и дифференцирующие методы. Ориентировочная окраска позволяет оценить общую морфологию микроорганизма. С этой целью применяют стандартные красители — фуксин или метиленовый синий.

Среди специальных методов обычно используют окраску по Граму. Этот метод выявляет способность бактерий удерживать краситель кристаллический фиолетовый (генциановый фиолетовый) или обесцвечиваться в спирте. Грамположительные бактерии окрашиваются в фиолетовый цвет, а грамотрицательные — в красный, так как они обесцвечиваются в спирте и их дополнительно окрашивают фуксином. Окраска возбудителей по Граму помогает определить первичный выбор средств антибактериальной терапии.

К специальным методам диагностики относят окраску по Цилю–Нильсену, выявляющую кислото- и спиртоустойчивые палочки, в частности микобактерии туберкулёза, которые окрашиваются в красный цвет, а остальные микроорганизмы — в синий.

Дифференцирующими называют методы окраски отдельных элементов бактериальной клетки, например окраска метакроминовых (волютиновых) включений в бактериях (по Нейссеру, Мейеру), окраска капсул (по Гиссу, Лейфсону, Антони), спор и жгутиков (методы Леффлера, Бейли, Грея и др.), клеточной стенки, хроминовых (ядерных) элементов (по Романовскому–Гимзе и Пекарскому).

К микроскопическим методам исследования относят иммунофлюоресценцию (люминесцентная микроскопия), которую используют для диагностики бактериальных и вирусных инфекций, применяя антитела, меченные флуоресцирующим красителем. Более подробно метод рассматривается в разделе «Иммунологические методы исследования».

Эффективность микроскопического метода определяют его чувствительность и специфичность. Специфичность метода ограничена возможной ошибочной идентификацией возбудителя из-за артефактов. Для оценки чувствительности имеет значение техника проведения исследования. Например, в диагностике малярии чувствительность исследования крови методом «толстой капли» в 20–40 раз больше, чем исследование методом «тонкого мазка», поскольку микроскопия препарата «толстая капля» позволяет просмотреть больший объём крови и облегчает обнаружение малярийных плазмодиев, их количественную оценку. Тем не менее чувствительность этого метода, проводимого по стандартам ВОЗ (исследование минимум 100 полей зрения в течение минимум 5 мин), все же не превышает 95% из-за неравномерности распределения малярийных плазмодиев в крови, особенно при низком уровне паразитемии.

Важный способ повышения чувствительности микроскопического метода — использование различных способов концентрации, например осаждение или флотация пробы при исследовании кала и фильтрация через миллипоровые фильтры проб крови, мочи, СМЖ.

Повышению эффективности микроскопического исследования способствует количественное определение выявленного паразита в поле зрения или единице объёма исследуемого материала, например при малярии, особенно тропической, важно определение интенсивности паразитемии.

Количественная оценка микрофлоры в мазке и выявление микробных ассоциаций важны в случае необходимости определения этиологической роли условно-патогенных микроорганизмов. Известно, что минимальная определяемая концентрация бактерий в мазке из нативного материала составляет  $10^5$  клеток/мл. При обнаружении в исследуемом материале определённого вида условно-патогенных бактерий этиологически значимой считают их концентрацию не менее  $10^5$ – $10^6$  клеток/мл, поэтому чувствительность микроскопического метода в большинстве случаев удовлетворяет потребностям клинической микробиологии.

## Бактериологический метод

Применение бактериологического метода даёт возможность выделить возбудитель в чистой культуре из полученного от больного материала, идентифицировать его на основании изучения комплекса свойств, определить чувствительность к антимикробным препаратам. Большинство бактерий способны к культивированию на различных искусственных питательных средах, исключение составляют лишь хламидии и риккетсии — облигатные внутриклеточные паразиты. Эффективность бактериологического исследования зависит от многих параметров, в том числе от условий сбора материала и его транспортировки в лабораторию.

Основные требования, предъявляемые к отбору и транспортировке материала для бактериологического исследования:

- ✦ взятие материала до начала этиотропного лечения;
- ✦ соблюдение условий стерильности при сборе;
- ✦ техническая правильность сбора;
- ✦ достаточное количество материала;
- ✦ обеспечение температурного режима хранения и транспортировки;
- ✦ сведение к минимуму промежутка времени между сбором материала и посевом на плотные питательные среды.

Транспортировку материала в лабораторию необходимо осуществить как можно скорее (желательно немедленно, но не более чем через 1–2 ч после его взятия). Следует соблюдать определённый температурный режим. Стерильные в норме материалы (кровь, СМЖ) хранят и доставляют в лабораторию при температуре 35–37 °С. Нестерильные материалы (моча, отделяемое дыхательных путей и др.) хранят при комнатной температуре не более 1–2 ч или не более 18 ч при 4 °С (условия бытового холодильника). При невозможности доставить пробы в лабораторию в регламентированные сроки рекомендовано использовать транспортные среды, предназначенные для сохранения жизнеспособности возбудителей в условиях консервации. Например, для испражнений в качестве транспортной среды используют смесь глицерина и изотонического раствора натрия хлорида в соотношении 3:7; транспортная среда Кери–Блера предназначена для всех энтеропатогенных бактерий, щелочная пептонная вода — для вибрионов, среды Эймса или Стюарта — для возбудителей инфекций дыхательных путей.

**Кровь** для исследования следует брать у больного в период подъёма температуры тела. Рекомендовано исследовать 4–6 проб крови, взятых с интервалом 4 ч, в целях снижения риска «упустить» транзиторную бактериемию и повышения возможности подтвердить этиологическую роль выделенной из крови условно-патогенной микрофлоры (например, *Staphylococcus epidermidis*), если эту микрофлору обнаруживают в нескольких пробах венозной крови. В этих же целях целесообразно в условиях отделения реанимации исследование артериальной крови.

Пробу крови (10 мл у взрослого и 5 мл у ребёнка) засевают минимум в два флакона со средой для аэробных и анаэробных микроорганизмов в соотношении 1:10. Современные автоматизированные методы исследования гемокультуры, использующие встроенный в дно флакона колориметрический или флюоресцентный сенсор, и специально разработанные питательные среды позволяют зафиксировать рост микроорганизмов в течение первых 24 ч инкубации.

**СМЖ** для исследования берёт врач при люмбальной (субокципитальной, родничковой) пункции в количестве 1–2 мл в сухую стерильную пробирку. Пробу немедленно доставляют в лабораторию, где её сразу же исследуют. При отсутствии такой возможности материал сохраняют при 35–37 °С в течение нескольких часов. Существенно повышает количество положительных результатов бактериологического исследования посев 1–2 капель СМЖ в пробирку, содержащую полужидкую среду Хоттингера с глюкозой, и в чашку Петри с кровавым агаром. Для пересылки материала используют изотермальные ящики, контейнеры, грелки, термос или любую другую упаковку, где поддерживается температура около 37 °С.

**Испражнения** для бактериологического исследования отбирают с помощью стерильных деревянных шпателей в количестве 3–5 г в стерильный сосуд с плотно закрывающейся крышкой. Исследование взятого материала необходимо начать как можно быстрее после доставки его в лабораторию (не позже чем через 2 ч). Если невозможно приступить к исследованию в течение 2 ч, следует отобрать небольшое количество материала и поместить его в соответствующую транспортную среду. При отборе испражнений желательно направлять для исследования патологические примеси (слизь, частицы эпителия и др.), избегая попадания в материал примеси крови, обладающей бактерицидными свойствами.

Для взятия материала могут быть использованы ректальные тампоны (с ватым наконечником). Тампон необходимо увлажнить стерильной жидкостью, не обладающей бактериостатическим эффектом, или транспортной средой (но не масляным гелем). Тампон вводят *per rectum* на глубину 5–6 см и, поворачивая, осторожно извлекают, контролируя появление на тампоне фекальной окраски. Тампон помещают в сухую пробирку, если к исследованию материала приступят в течение 2 ч, в ином случае — в транспортную среду. Забор материала целесообразен при эндоскопическом исследовании (ректороманоскопия, колоноскопия), осо-

бенно с участков патологически изменённой слизистой оболочки (эрозии, язвы, наложения фибрина).

**Моча.** Среднюю порцию свободно выпущенной мочи в количестве 3–5 мл собирают в стерильную посуду после тщательного туалета наружных половых органов. Предпочтительно отбирать утренние порции мочи.

**Жёлчь** собирают во время дуоденального зондирования в процедурном кабинете, отдельно по порциям А, В и С в три стерильные пробирки, соблюдая правила асептики.

**Промывные воды желудка** собирают в стерильные банки в количестве 20–50 мл. Следует иметь в виду, что промывание желудка в этих случаях проводят только индифферентными (не обладающими бактериостатическим или бактерицидным действием на микроорганизмы) растворами, лучше кипячёной водой без добавления соды, перманганата калия и др.

**Мокрота.** Утреннюю мокроту, выделяемую во время приступа кашля, собирают в стерильную банку. Перед откашливанием больной чистит зубы и полощет рот кипячёной водой в целях механического удаления остатков пищи, слущенного эпителия и микрофлоры ротовой полости.

**Промывные воды бронхов.** При бронхоскопии вводят не более 5 мл 0,9% раствора натрия хлорида с последующим его отсасыванием в стерильную пробирку.

**Отделяемое глотки, ротовой полости и носа.** Забор материалов производят так же, как для микроскопии.

Забор материала для бактериологического исследования (особенно крови, мочи, СМЖ) следует по возможности производить до начала антибактериальной терапии, так как на фоне лечения частота выделения возбудителя резко снижается.

Исследуемый материал засевают на плотные питательные среды, используя специальные методы для получения роста отдельных колоний микроорганизмов, которые далее отсевают в целях выделения чистой культуры возбудителя.

Определённые виды бактерий выделяют, используя элективные (избирательные) среды, задерживающие рост посторонних микроорганизмов, а также селективные среды, содержащие вещества, стимулирующие рост определённых патогенных микроорганизмов. Выделенные на питательных средах микроорганизмы идентифицируют, т.е. выясняют видовую или типовую их принадлежность, определяют чувствительность к антимикробным препаратам.

В последнее время в практике здравоохранения используют микротест-системы для идентификации микроорганизмов (панели с набором дифференциально-диагностических сред), что ускоряет исследование. Микротест-системы применяют для определения антибиотикочувствительности микроорганизмов методом разведения антибиотика в жидкой питательной среде. Результаты оценивают по трём категориям: чувствительный, устойчивый, имеющий промежуточную чувствительность штамм. На практике всё ещё существует менее достоверный диско-диффузионный метод — оценка диаметра зоны задержки роста культуры вокруг дисков, содержащих антимикробные препараты. Величина диаметра зоны задержки роста — критерий определения чувствительности изучаемой культуры.

Для оценки антибиотикочувствительности пневмококков и некоторых других микроорганизмов используют Е-тест, позволяющий определить минимальную подавляющую концентрацию. Проведение Е-теста предусматривает создание градиента концентрации антибиотика в питательной среде, на которой высевана культура возбудителя. Учёт результата основан на феномене подавления роста микроорганизма в зоне, где концентрация антибиотика превышает минимальную подавляющую концентрацию.

Оценивая результаты бактериологического исследования, следует учитывать, что отрицательный результат не всегда означает отсутствие возбудителя и может быть связан с применением антимикробных препаратов, высокой микробицидной



активностью крови, техническими погрешностями. Обнаружение патогенного микроорганизма в материале от больного вне связи с клинической картиной возможно в случае реконвалесцентного, здорового или транзиторного бактерионосительства.

Выделение из крови при соблюдении всех правил асептики условно-патогенных микроорганизмов (эпидермальный стафилококк, кишечная палочка) и даже сапрофитов следует считать проявлением бактериемии, особенно если они обнаружены более чем в одной пробе материала или в разных субстратах (кровь, моча). При снижении иммунореактивности эти микроорганизмы могут быть возбудителями инфекционных процессов, в том числе и сепсиса. При резком снижении иммунореактивности возможна бактериемия, вызванная 2–3 видами возбудителей.

Определённую сложность представляет трактовка бактериологического исследования нестерильных сред, а именно доказательство этиологической роли условно-патогенных микроорганизмов. В этом случае учитывают комплекс следующих показателей: вид выделенных культур, количество микроорганизмов данного вида в материале, повторное их выделение в течение заболевания, выделение монокультуры или ассоциации микроорганизмов.

## Вирусологический метод

Вирусологический метод включает культивирование вирусов, их индикацию и идентификацию. Материалами для вирусологического исследования могут быть кровь, различные секреты и экскреты, биоптаты органов и тканей человека. Исследование крови часто проводят в целях диагностики арбовирусных заболеваний. В слюне могут быть обнаружены вирусы бешенства, эпидемического паротита, простого герпеса. Носоглоточные смывы служат для выделения возбудителя гриппа, кори, риновирусов, респираторно-синцитиального вируса, аденовирусов. В смывах с конъюнктивы обнаруживают аденовирусы. Из фекалий выделяют различные энтеровирусы, адено-, рео- и ротавирусы.

Для выделения вирусов используют культуры клеток, куриные эмбрионы, иногда лабораторных животных.

Источником получения клеток — ткани, извлечённые у человека при операции, органы эмбрионов, животных и птиц. Используют нормальные или злокачественно перерождённые ткани: эпителиальные, фибробластического типа и смешанные. Вирусы человека лучше размножаются в культурах клеток человека или почечных клеток обезьян.

Большинство патогенных вирусов отличает наличие тканевой и типовой специфичности. Например, полиовирус репродуцируется только в клетках приматов, что определяет необходимость подбора соответствующей культуры. Для выделения неизвестного возбудителя целесообразно одномоментное заражение 3–4 культур клеток, так как одна из них может оказаться чувствительной.

Вирус в заражённых культурах (индикация вирусов) определяют по развитию специфической дегенерации клеток, т.е. по цитопатогенному действию, обнаружению внутриклеточных включений, на основе положительных реакций гемадсорбции, гемагглютинации.

Цитопатогенное действие вирусов и наличие внутриклеточных включений определяют при микроскопии, регистрируя соответственно морфологические изменения клеток в результате внутриклеточной репродукции вируса или скопления вирионов или отдельных их компонентов в цитоплазме и ядре клеток при специальном окрашивании. При выращивании вирусов в культуре клеток под агаровым покрытием регистрируют образование бляшек, или «негативных колоний», — светлых, по сравнению с окрашенным газоном живых клеток, пятен на месте погибших.

Идентификацию вирусов проводят на основе выявления специфического антигена с помощью иммунологических методов [реакции торможения гемагглютинации (РТГА), связывания комплемента (РСК), нейтрализации (РН), преципитации в геле, иммунофлюоресценции] и выявления специфических фрагментов генома методом ПЦР.

## Биологический метод

Биологический метод — заражение различным материалом (клиническим, лабораторным) лабораторных животных для индикации возбудителя, а также для определения некоторых свойств микроорганизмов, характеризующих их патогенность (токсигенность, токсичность, вирулентность).

В качестве лабораторных животных используют белых мышей и крыс, морских свинок, кроликов и др.

Воспроизведение заболевания у животного — абсолютное доказательство патогенности микроорганизма (в случае бешенства, столбняка и др.). Именно поэтому биологическая проба на животных — ценный и достоверный диагностический метод, особенно при тех инфекциях, возбудители которых в исследуемых биологических средах организма человека содержатся в малых концентрациях и плохо или медленно растут на искусственных средах.

Биологический метод применяют в целях накопления возбудителя в организме чувствительного животного и получения чистой культуры на искусственных средах, используя в качестве материала для посева кровь и внутренние органы животных.

## Иммунологический метод

Иммунологический (серологический) метод включает исследование сыворотки крови, а также других биологических субстратов для выявления антител и антигенов.

Различают серологические реакции и иммунологические методы с применением физических и химических меток. Серологические реакции основаны на взаимодействии антител с антигенами и регистрации сопровождающих его феноменов (агглютинация, преципитация, лизис). В иммунологических методах применяют физические и химические метки, включающиеся в формируемый комплекс «антиген–антитело», позволяя регистрировать образование этого комплекса.

Классическая серодиагностика основана на определении антител к выявленному или предполагаемому возбудителю. Положительный результат реакции свидетельствует о наличии в исследуемой сыворотке крови антител к антигенам возбудителя, отрицательный результат указывает на отсутствие таковых.

Серологические реакции полуколичественны и позволяют определить титр антител, т.е. максимальное разведение исследуемой сыворотки, в котором ещё наблюдается положительный результат.

Обнаружение в исследуемой сыворотке крови антител к возбудителю ряда инфекционных болезней недостаточно для постановки диагноза, поскольку оно может отражать наличие постинфекционного или поствакцинального иммунитета. Именно поэтому исследуют парные сыворотки — взятую в первые дни болезни и через 7–10 дней. В этом случае оценивают нарастание титра антител. Диагностически значимое нарастание титра антител в исследуемой сыворотке крови относительно первоначального уровня — 4 раза и более. Этот феномен называют сероконверсией.

При экзотических инфекционных болезнях, а также при гепатитах, ВИЧ-инфекции и некоторых других заболеваниях сам факт определения антител свидетельствует об инфицированности пациента и имеет диагностическое значение.



Серологическое исследование для обнаружения антител при инфекционных заболеваниях — более доступный метод лабораторной диагностики, чем выделение возбудителя. Иногда положительная серологическая реакция — единственное доказательство встречи и взаимодействия организма с возбудителем соответствующего инфекционного заболевания. Кроме того, некоторые заболевания со сходной клинической картиной, например риккетсиозы, энтеровирусные инфекции, могут быть дифференцированы лишь серологически.

В процессе лабораторной диагностики инфекционной болезни важно установить изотип выявляемых в сыворотке крови антител путём применения иммунологических методов. Обнаружение IgM-антител свидетельствует об острой фазе инфекционного процесса, а наличие IgG — о периоде реконвалесценции, перенесённой в прошлом инфекции или поствакцинальном иммунитете.

Учитывая особенности первичного и вторичного иммунного ответа, анализ соотношения антител класса IgM и IgG позволяет в некоторых случаях дифференцировать стадию инфекционного процесса (разгар заболевания, реконвалесценцию, рецидив). Например, в случае ВГА надёжный метод диагностики — определение анти-НАВ IgM-антител в сыворотке крови. Их выявление свидетельствует о текущей или недавно возникшей НАВ-инфекции.

Иммунологические (серологические) методы диагностики различны по чувствительности и специфичности. Чувствительность метода отражает вероятность того, что результат будет положительным у инфицированного пациента; она определяется отношением общего числа положительных результатов к общему числу инфицированных пациентов. Чем выше чувствительность теста, тем меньше вероятность получения ложноотрицательных результатов. Критерий специфичности отражает вероятность того, что результат теста будет отрицательным у неинфицированного пациента, и вычисляется как отношение общего числа отрицательных результатов к общему числу неинфицированных пациентов. Чем выше специфичность, тем меньше вероятность получения ложноположительных результатов. Оба показателя выражают в процентах.

В целях повышения достоверности результатов лабораторного исследования, особенно в случаях скрытопротекающего заболевания, используют двухэтапное тестирование клинического материала. На первом этапе (скрининговое исследование) применяют высокочувствительный тест (показатель чувствительности не менее 99,9%). На втором этапе (подтверждающее исследование) проводят тест, характеризующийся высокой специфичностью, исключающий возможные ложноположительные результаты скринингового теста. Двухэтапный алгоритм диагностики применяют при ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитах.

## СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

Серологические реакции обозначают в соответствии с феноменами, сопровождающими образование комплекса «антиген–антитело» при взаимодействии различных по свойствам компонентов. Различают реакции агглютинации, преципитации и лизиса.

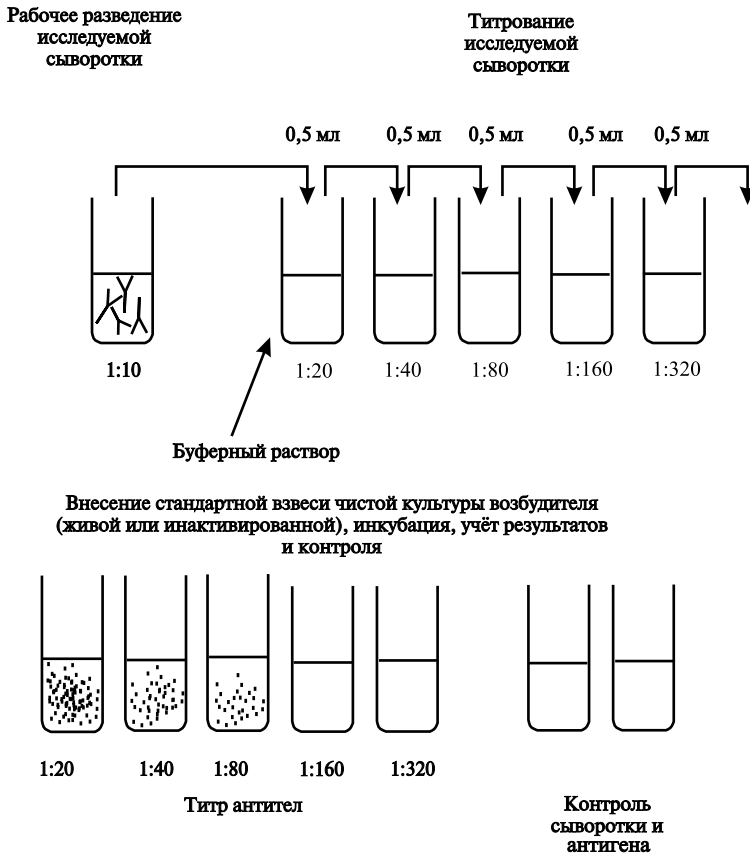
### Реакции агглютинации

Реакции агглютинации (РА) основаны на применении корпускулярного антигена (бактерии, сенсibilизированные эритроциты, сенсibilизированные частицы латекса и др.), взаимодействующего со специфическими антителами/антигенами; в результате образующийся иммунный комплекс выпадает в виде осадка.

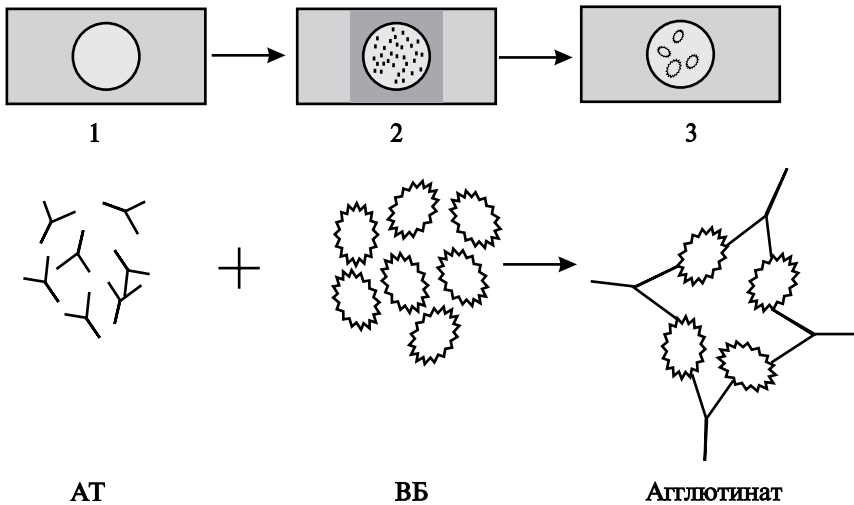
#### Реакция агглютинации

Принцип метода заключён в добавлении стандартной взвеси бактерий (живой культуры или инактивированной) к серийным разведениям испытуемой сыворотки в пробирках или лунках планшета (рис. 5-3).

РА со специфической иммунной сывороткой на предметном стекле используют для идентификации выделенных микроорганизмов (рис. 5-4).



**Рис. 5-3.** Схема проведения развёрнутой реакции агглютинации (определение титра антител в сыворотке крови).



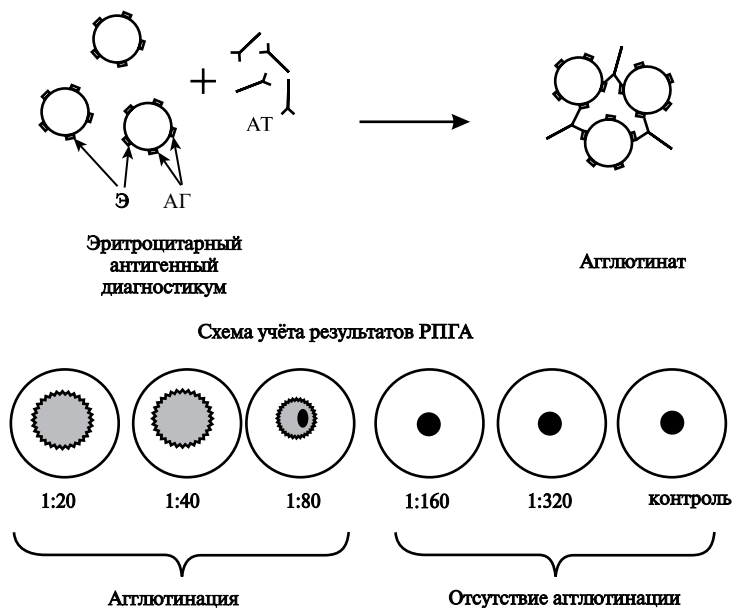
**Рис. 5-4.** Схема проведения ориентировочной реакции агглютинации на стекле (идентификация чистой культуры возбудителя, выделенной из клинического материала). Условные обозначения: 1 — капля стандартной агглютинирующей сыворотки крови; 2 — внесение взвеси чистой культуры; 3 — образование агглютината; АТ — агглютинирующие антитела; ВБ — взвесь бактерий.

РА применяют для диагностики бруцеллёза (реакции Райта, Хеддльсона), туляремии, лептоспироза [реакция агглютинации и лизиса (РАЛ) лептоспир], листериоза, шигеллёза, иерсиниоза, псевдотуберкулёза и др. Это наиболее исторически ранний метод серологической диагностики, имеющий сравнительно невысокую чувствительность и специфичность и вытесняемый более современными методами.

### Реакция непрямой (пассивной) гемагглютинации

Для постановки реакции непрямой гемагглютинации [(РНГА) или реакции пассивной гемагглютинации (РПГА)] используют эритроциты животных (барана, обезьяны, морской свинки, некоторых птиц), сенсibilизированные антителами или антигеном методом инкубации взвеси эритроцитов и раствора антигена или иммунной сыворотки ( $\gamma$ -глобулиновой фракции).

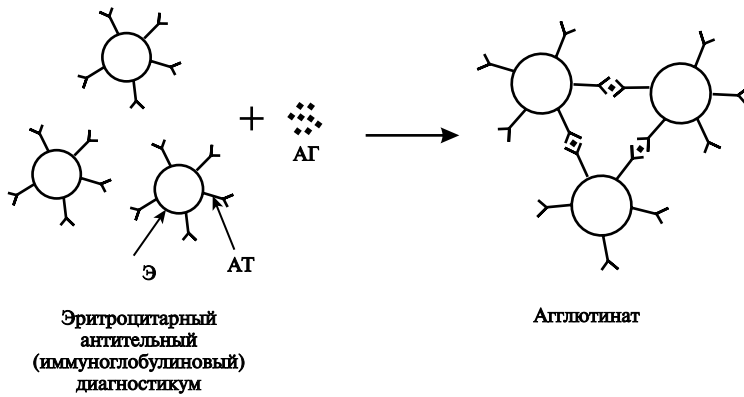
Диагностикумы, полученные на основе сенсibilизированных антигенами эритроцитов, называют антигенными эритроцитарными диагностикумами, например: эритроцитарные шигеллёзные диагностикумы, эритроцитарные сальмонеллёзные О-диагностикумы, эритроцитарные псевдотуберкулёзные, иерсиниозные, дифтерийные и др. Они предназначены для определения антител в серийных разведениях сывороток крови (рис. 5-5).



**Рис. 5-5.** Схема проведения реакции пассивной гемагглютинации для выявления антитоксических противодифтерийных антител. Условные обозначения: Э — сенсibilизированные эритроциты барана; АГ — антиген (дифтерийный анатоксин); АТ — антитоксические противодифтерийные антитела.

Диагностикумы на основе эритроцитов, сенсibilизированных специфическими иммуноглобулинами, называют антительными (иммуноглобулиновыми) диагностикумами. Они предназначены для выявления антигенов в различном материале. Например, эритроцитарный иммуноглобулиновый дифтерийный диагностикум для РНГА, применяемый для выявления экзотоксина коринебактерий в жидкой питательной среде при посеве в неё материала из носа и ротоглотки (рис. 5-6).

Реакцию гемагглютинации применяют в практике для диагностики как бактериальных (брюшной тиф, паратифы, дизентерия, бруцеллёз, чума, холера и др.), так и вирусных (грипп, аденовирусные инфекции, корь и др.) болезней. Это метод экспресс-диагностики. По чувствительности и специфичности РНГА на порядок превосходит РА.

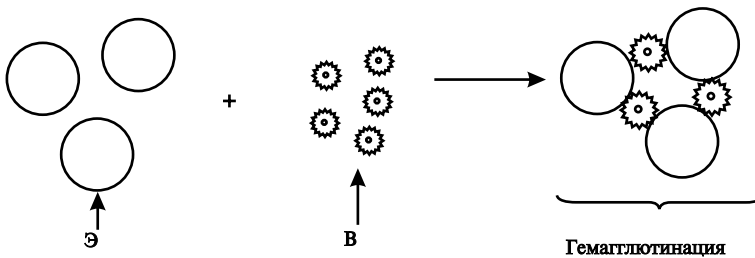


**Рис. 5-6.** Схема проведения реакции непрямого гемагглютинации для выявления дифтерийного ток-сина: АТ — антитела; АГ — антигены; Э — эритроцит.

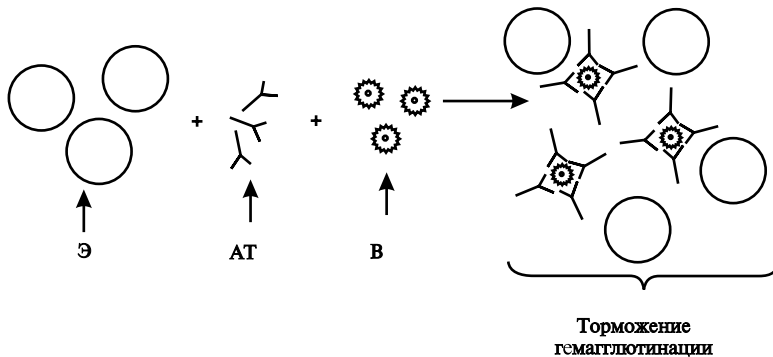
### Реакция торможения гемагглютинации

Метод применяют для титрования противовирусных антител в сыворотках крови, а также в целях установления типовой принадлежности выделенных вирусных культур. РТГА может быть использована для диагностики тех вирусных инфекций, возбудители которых обладают гемагглютинирующими свойствами (рис. 5-7).

Принцип РТГА состоит в том, что иммунная сыворотка, содержащая антитела к конкретному типу вируса, подавляет его гемагглютинирующую активность и эритроциты остаются неагглютинированными (рис. 5-8).



**Рис. 5-7.** Схема реакции гемагглютинации: Э — эритроциты; В — вирусы.



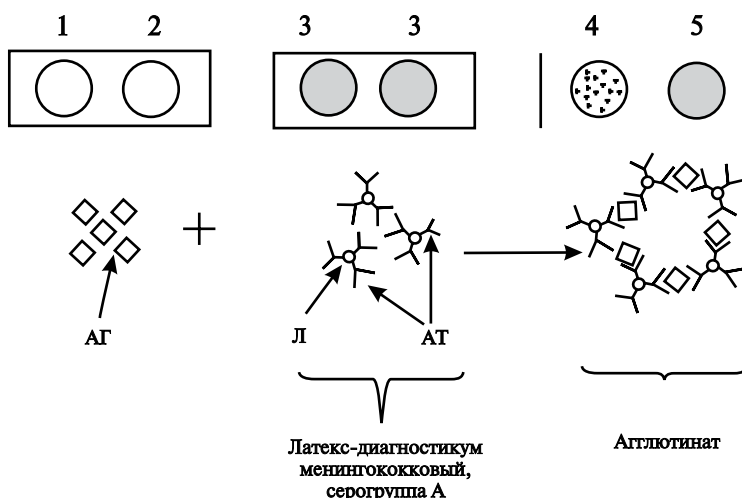
**Рис. 5-8.** Схема проведения реакции торможения гемагглютинации: Э — эритроциты; В — вирусы; АТ — противовирусные антитела.

### Реакция латекс-агглютинации

РЛА сходна с РНГА по принципу сорбции антител на поверхности более крупных частиц. В качестве носителя антител (иммуноглобулинов) используют нейтральный синтетический материал — частицы полистирольного латекса (рис. 5-9).

Реакция РЛА — экспресс-метод диагностики инфекционных болезней (время проведения — до 10 мин, возможно обнаружение антигена в небольшом объёме исследуемого материала). Для постановки РЛА используют стеклянные или темнопольные пластины.

РЛА применяют для индикации антигенов *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* типа b, *Neisseria meningitidis* в СМЖ, выявления стрептококков группы А в мазках из зева, в диагностике сальмонеллёзной инфекции, иерсиниозов и других заболеваний. Чувствительность метода — 1–10 нг/мл ( $10^3$ – $10^6$  бактериальных клеток в мл). Недостаток метода — возможность получения артефактов, особенно в присутствии ревматоидных факторов и продуктов фибринолиза.



**Рис. 5-9.** Схема проведения реакции латекс-агглютинации для определения полисахаридных антигенов менингококков серогруппы А в спинномозговой жидкости: 1 — капля спинномозговой жидкости; 2 — капля физиологического раствора; 3 — внесение диагностического латекс-препарата; 4 — агглютинация; 5 — отсутствие агглютинации; Л — латекс-частица; АГ — полисахаридный антиген менингококков серогруппы А; АТ — антитела к полисахаридному антигену менингококков серогруппы А.

### Реакция коагглютинации

Реакция коагглютинации (РКА) основана на способности белка А стафилококков присоединять специфические иммуноглобулины. РКА — экспресс-метод диагностики, выявляющий растворимые термостабильные антигены в секретах человеческого организма и в составе циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Для обнаружения специфических антигенов в составе ЦИК необходимо их предварительное осаждение из сыворотки крови.

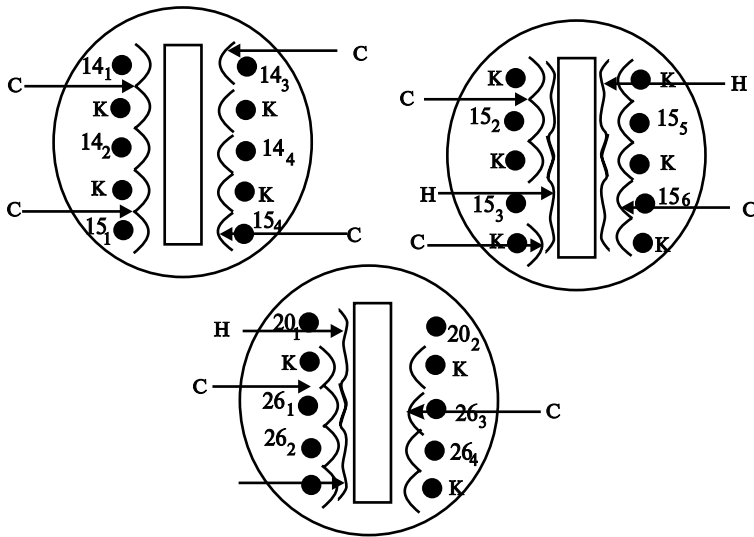
РКА применяют для диагностики иерсиниоза и псевдотуберкулёза, а также для серотипирования микроорганизмов (например, стрептококков).

### Реакции преципитации

В реакциях преципитации в результате взаимодействия антител с высокодисперсными растворимыми антигенами (белки, полисахариды) образуются ком-

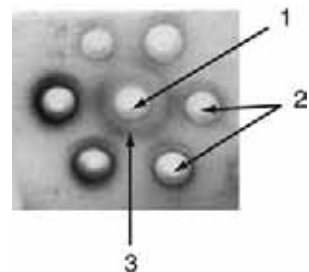
плексы с участием комплемента — преципитаты. Простейший пример качественной реакции преципитации — образование непрозрачной полосы преципитации в пробирке на границе наслоения антигена на иммунную сыворотку (реакция кольцепреципитации). Реакцию преципитации проводят в гелях агара, агарозы. Их используют для выявления и изучения свойств разнообразных антигенов и антител.

**Метод преципитации в агаре** используют для определения токсигенности штаммов (тест Элека). В результате диффузии в агаре по градиенту концентрации антитоксических антител с полоски фильтровальной бумаги, пропитанной противодифтерийной сывороткой (ПДС), и дифтерийного экзотоксина, продуцируемого токсигенными *Corinebacterium diphtheriae*, выявляют линию преципитации, образующую в зоне их эквивалентного взаимодействия (рис. 5-10).



**Рис. 5-10.** Схема постановки и учёта реакции преципитации в геле для определения токсигенных свойств коринебактерии дифтерии (тест Элека). Культуры: № 14 — токсигенная; № 15 — смешанная; № 20 — нетоксигенная; № 26 — токсигенная; К — посев контрольного токсигенного штамма; С — специфические преципитаты; Н — неспецифические преципитаты.

**Метод двойной иммунодиффузии по Оухтерлони** проводят в тонком слое агарового геля на стеклянной пластине. В лунки отдельно вносят антигены и иммунные сыворотки. Диффундируя в геле, гомологичные антигены и антитела формируют линию преципитации в месте их встречи в эквивалентных соотношениях (рис. 5-11).



**Рис. 5-11.** Реакция двойной иммунодиффузии по Оухтерлони: 1 — центральная лунка, в которую внесена антисыворотка к определяемому антигену; 2 — периферические лунки, в которые внесён биологический субстрат, содержащий антиген; 3 — линия преципитации.

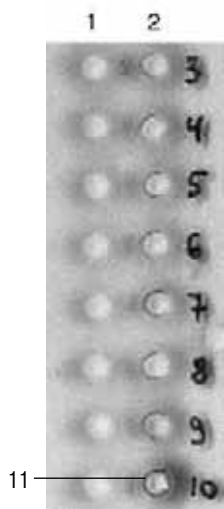
**Радиальная иммунодиффузия по Манчини.** Метод применяют для определения классов иммуноглобулинов, а также в диагностике гриппа путём выявления противогриппозных IgM. На стеклянную пластину наносят тонким слоем расплавленный гель с добавленной антиглобулиновой сывороткой к иммуноглобулинам различных классов, а в лунки вносят исследуемую сыворотку крови пациента. Диаметр выявляемой зоны преципитации пропорционален концентрации иммуноглобулинов (рис. 5-12).



**Рис. 5-12.** Реакция радиальной иммунодиффузии. 1 — зона преципитации. В центр лунки с агаровым гелем, содержащим антиглобулиновую сыворотку к IgM человека, внесён биологический субстрат с определяемым антигеном; диаметр образовавшейся зоны преципитации пропорционален концентрации антигена.

**Иммуноэлектрофорез** — метод электрофоретического разделения антигенов (антител) в геле с последующим их выявлением посредством преципитации соответствующими антителами (антигенами). Встречный иммуноэлектрофорез — экспресс-метод диагностики гнойных бактериальных менингитов путём выявления полисахаридных антигенов основных возбудителей (*Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* типа b). Метод основан на способности антител, имеющих слабopоложительный заряд, и отрицательно заряженных полисахаридных антигенов перемещаться навстречу друг другу в электрическом поле. Появление линии преципитации свидетельствует о наличии гомологичных антител в диагностической сыворотке крови и антигенов в СМЖ (рис. 5-13).

Иммуноэлектрофорез позволяет получать разнообразную информацию об отдельных компонентах сложной смеси антигенов без предварительного их выделения в чистом виде. Метод электрофоретического разделения антигенов в агаровом геле, основанный на различной, в зависимости от молекулярной массы, электрофоретической подвижности молекул, используют для разделения антигенов ВИЧ при подготовке к иммунному блоттингу, для определения антител к отдельным антигенам вируса в сыворотке крови инфицированных.



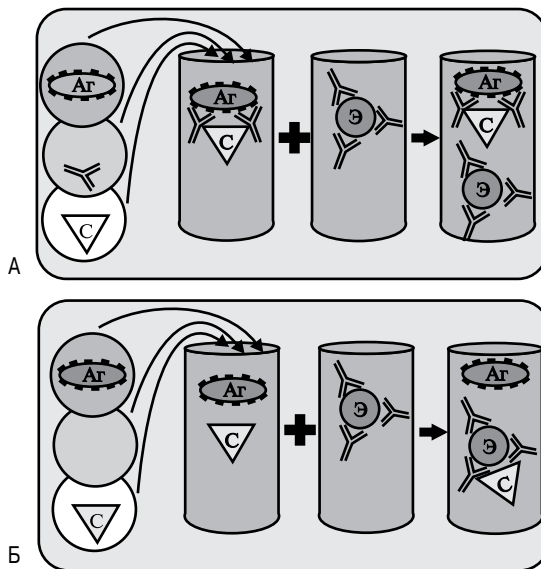
**Рис. 5-13.** Реакция встречного иммуноэлектрофореза: 1 — вертикальный ряд лунок, в которые внесён биологический субстрат (в данном примере — цереброспинальная жидкость); 2 — вертикальный ряд лунок, в которые внесена антисыворотка к определяемому антигену (в данном примере — антисыворотка к полисахариду менингококка серогруппы A); 3-10 — номера образцов биологического субстрата (реакция положительная); 11 — линия преципитации.

### Реакция связывания комплемента

РСК основана на феномене гемолиза с участием комплемента, т.е. способна выявлять только комплементсвязывающие антитела.

РСК — сложная серологическая реакция, в которой участвуют две системы: исследуемая, представленная комплексом «антиген–антитело» и комплементом, и гемолитическая (эритроциты барана + гемолитическая сыворотка). Гемолитическая сыворотка — инактивированная прогреванием сыворотка крови кролика, иммунизированного эритроцитами барана. Она содержит антитела против эритроцитов барана.

Результат РСК положителен (отсутствие гемолиза) при содержании в исследуемой сыворотке гомологичных антигену антител. Образовавшийся иммунный комплекс связывает комплемент, а при его отсутствии добавление гемолитической системы не сопровождается гемолизом. Если в сыворотке нет антител, соответствующих антигену, образование комплекса «антиген–антитело» не происходит, комплемент остаётся свободным и вызывает гемолиз эритроцитов, т.е. наличие гемолиза — отрицательный результат реакции (рис. 5-14).

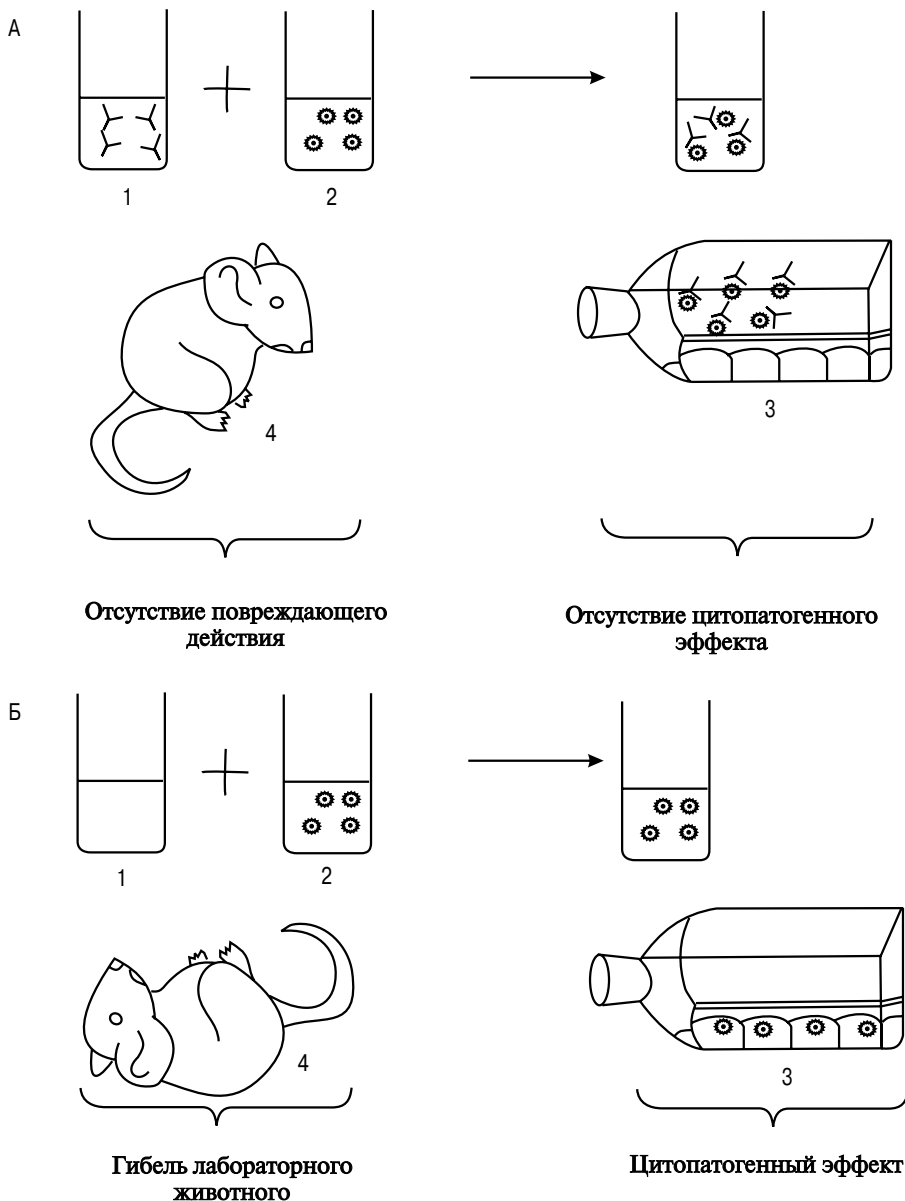


**Рис. 5-14.** Схема проведения реакции связывания комплемента: АГ — антиген; С — комплемент; Э — эритроциты барана, сенсibilизированные антивиновыми антителами (гемолитическая система). А — при добавлении в первую пробирку сыворотки, содержащей антитела, происходит образование комплекса «антиген–антитело», к которому присоединяется комплемент; внесение гемолитической системы не вызывает гемолиза, так как комплемент связан, — реакция положительная. Б — добавление в первую пробирку серонегативной сыворотки не приводит к образованию комплекса «антиген–антитело», комплемент остаётся свободным, при внесении гемолитической системы развивается гемолиз — реакция отрицательная.

### Реакция нейтрализации

РН основана на способности антител иммунной сыворотки нейтрализовать инфекционное действие вируса или токсина. С помощью РН выявляют противовирусные антитела в сыворотке крови больного, определяют тип токсина при диагностике ботулизма. В ходе постановки РН смесь антигена и антител вводят в чувствительные тест-объекты (культуру клеток, эмбрионы) или лабораторному животному (рис. 5-15).





**Рис. 5-15.** Схема проведения реакции нейтрализации для определения антител в сыворотке крови больного. Условные обозначения: 1 — сыворотка крови больного; 2 — суспензия вирусной культуры; 3 — однослойная культура клеток; 4 — лабораторное животное. А — реакция положительная, Б — реакция отрицательная.

## ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ ХИМИЧЕСКИХ МЕТОК

Иммунологические реакции, такие, как иммунофлюоресценция, ИФА, радиоиммунный анализ, иммунный блоттинг (ИБ), основаны на применении химических или физических меток (флуоресцирующие вещества, фермент-субстратные взаимодействия, радиоактивные изотопы) для детекции образовавшегося комплекса «антиген–антитело», что обуславливает большую чувствительность анализа по

сравнению с серологическими реакциями. Более высокая специфичность иммунологических реакций обусловлена возможностью применения моноклональных антител, характеризующихся высокой специфичностью к строго определённым участкам (эпитопам) анализируемых антигенов. Для иммунологических тестов необходимы специальное оборудование для проведения реакции и регистрации результатов, а также обученный персонал.

### Иммунофлюоресцентный метод

Иммунофлюоресценция — люминесценция (свечение) при микроскопии в ультрафиолетовом спектре биологического объекта, предварительно обработанного мечеными флюорохромом антителами. Иммунофлюоресценция разработана Кунсом в 1942 г. и применяется как метод экспресс-диагностики инфекционных болезней.

Иммунофлюоресценция — иммунохимический метод, сочетающий морфологический анализ флюоресцентной микроскопии со специфичностью иммунологических методов. Люминесцирующие сыворотки получают путём химической реакции между антителами иммунной сыворотки и флюоресцирующим красителем (флюорохромом). На практике используют флюорохромы, имеющие жёлто-зелёную, жёлтую и красную флюоресценцию.

Меченная флюорохромом сыворотка образует на поверхности клетки или ткани комплекс «антиген–антитело», который виден под микроскопом в ультрафиолетовых лучах, возбуждающих свечение флюорохрома.

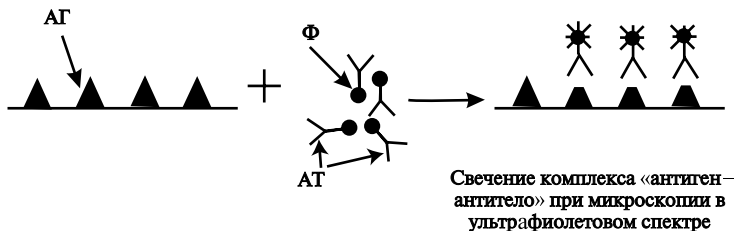
Метод иммунофлюоресценции применяют в различных модификациях, используют прямой и непрямой варианты.

**Метод прямой иммунофлюоресценции** (РИФ — реакция иммунофлюоресценции, прямая иммунофлюоресценция) используют для определения антигенов: обнаружение бактерий и риккетсий в мазках, выявление вирусов в заражённых клетках, изучение клеточных антигенов. В случае бактериальной инфекции при наличии в препарате искомым микроорганизмов определяют ореол свечения по периферии микробных клеток. Анализ результатов реакции включает изучение морфологии возбудителя, характера и спектра свечения (рис. 5-16).

Метод РИФ применяют для диагностики урогенитальных инфекций (хламидиоза, генитального и простого герпеса) и особо опасных инфекций (холеры, чумы, сибирской язвы).

Пример использования РИФ в целях выявления вирусных антигенов — диагностика бешенства у животных. Мазки-отпечатки мозга погибших животных обрабатывают люминесцирующей антирабической сывороткой. При положительном результате в протоплазме нервных клеток наблюдают глыбки ярко-зелёного цвета (тельца Бабеша–Негри) — скопления вирусных нуклеокапсидов.

На обнаружении антигенов вирусов в мазках-отпечатках со слизистой оболочки основана экспресс-диагностика гриппа, парагриппа и аденовирусной инфекции.

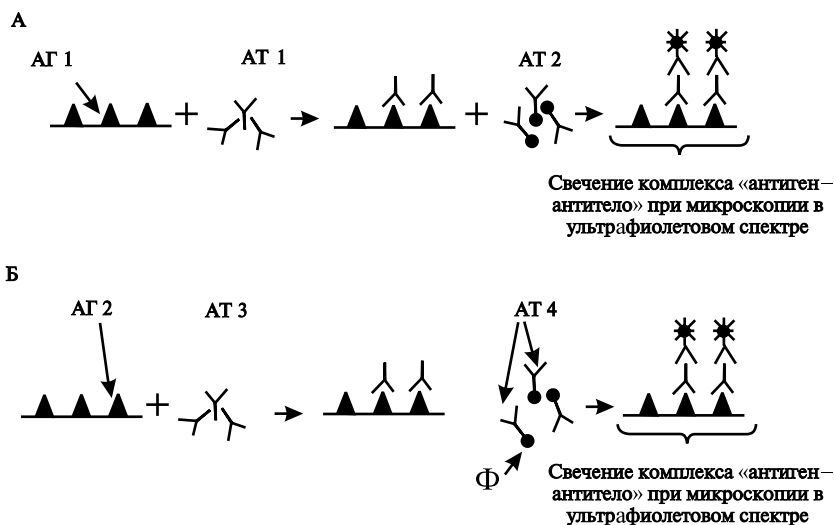


**Рис. 5-16.** Схема проведения реакции прямой иммунофлюоресценции: АГ — антигенсодержащий клинический материал; АТ — антитела стандартной агглютинирующей сыворотки крови; Ф — флюорохром.

**Метод непрямой иммунофлюоресценции** (РНИФ — реакция непрямой иммунофлюоресценции) обладает рядом преимуществ по сравнению с РИФ: возможностью определения антигенов и антител, большой чувствительностью и доступностью, так как с помощью одной меченой антиглобулиновой сыворотки можно обнаружить различные бактериальные и вирусные антигены.

При определении антигена на исследуемый препарат наносят диагностическую кроличью сыворотку. Образовавшийся комплекс «антиген–антитело» после отмытки от несвязавшихся антител визуализируют с помощью меченой флюорохромом антиглобулиновой (к иммуноглобулинам кролика) сыворотки. Для выявления антител на готовый тест-мазок наносят сыворотку крови больного, после отмытки комплекс «антиген–антитело» выявляют с помощью антиглобулиновой (к иммуноглобулинам человека) сыворотки (рис. 5-17).

Определение антител в сыворотке крови пациента в РНИФ используют для диагностики геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС), РНИФ с выявлением антигена в клиническом материале — для диагностики заболеваний, передающихся половым путём.



**Рис. 5-17.** Схема проведения непрямой реакции иммунофлюоресценции: АГ 1 — антигенсодержащий клинический материал; АГ 2 — стандартный антиген; АТ 1 — антитела стандартной иммунной сыворотки кролика; АТ 2 — антивидовые антитела к иммуноглобулинам сыворотки крови кролика; АТ 3 — антитела сыворотки крови больного; АТ 4 — антитела антивидовой сыворотки к иммуноглобулинам человека; Ф — флюорохром.

### Иммуноферментный анализ

ИФА применяют для выявления антигена в материале от больного или антител в сыворотке крови с определением их принадлежности к иммуноглобулинам различных классов.

ИФА включает два этапа:

- ✧ взаимодействие антител с антигеном;
- ✧ ферментативную индикацию образовавшегося комплекса «антиген–антитело» за счёт введения меченных ферментом антител.

Меченые антитела связываются с комплексом «антиген–антитело», после добавления субстрата-хромогена за счёт фермент-субстратного взаимодействия реакционная смесь приобретает окраску, которую регистрируют визуально или спектрофотометрически.

Существуют два варианта ИФА: гетерогенный (твердофазный) и гомогенный (жидкофазный). Гомогенный ИФА осуществляют в однофазной системе — в растворе. Твердофазный ИФА основан на феномене иммуносорбции — иммобилизации антител или антигенов на нерастворимых носителях (поверхность лунки полистиролового планшета или полистироловых шариков).

В практической деятельности предпочтение отдано твердофазному варианту. Твердофазный ИФА может быть проведён в варианте определения антигена или антител неконкурентным (прямым) или конкурентным методом.

Неконкурентный ИФА имеет две модификации: сэндвич-метод и антиглобулиновый ИФА (рис. 5-18). Антиглобулиновый ИФА позволяет определить в сыворотке крови антитела с учётом их изотипа, что даёт возможность установить период инфекционного процесса.

Принцип конкурентного ИФА в том, что искомые антитела или антиген конкурируют с конъюгатом таким образом, что их минимальные концентрации вытесняют конъюгат и связываются с адсорбированными на твёрдой фазе комплексными антигеном или антителами соответственно (см. рис. 5-18). При определении антигенов возбуждителя рекомендовано проведение ИФА в двух вариантах: использование неконкурентного метода на первом этапе и конкурентного как подтверждающего специфичность реакции — на втором (например, использование подтверждающей ИФА тест-системы при выявлении HBsAg).

По сравнению с ранее описанными методами ИФА обладает существенными преимуществами:

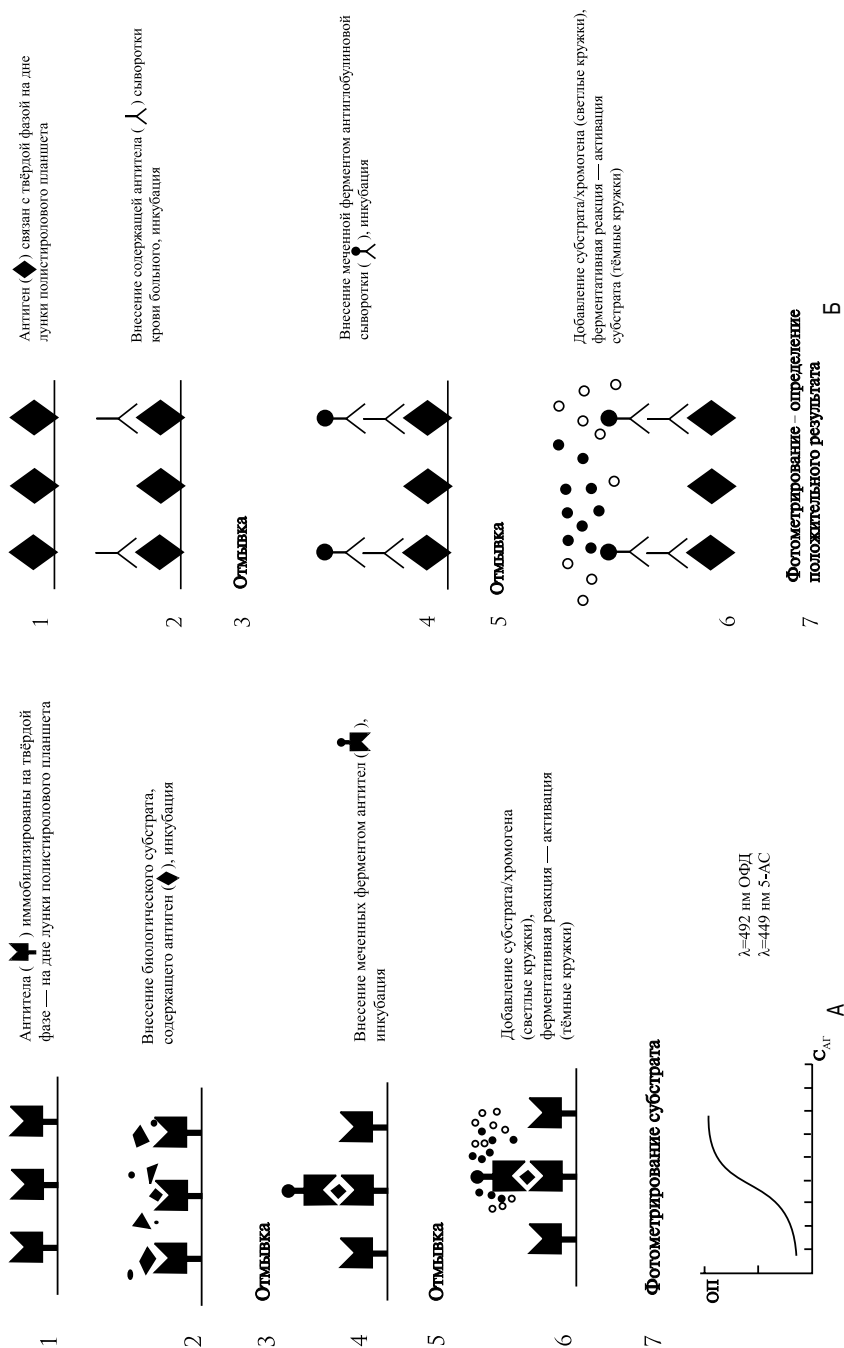
- ♦ высокой чувствительностью, позволяющей выявлять до 0,05 нг/мл антигенного материала;
- ♦ высокой специфичностью за счёт использования моноклональных антител, взаимодействующих со строго определёнными эпитопами анализируемых антигенов;
- ♦ возможностью использования минимального объёма исследуемого материала (1–2 мкл);
- ♦ автоматизации всех этапов проведения исследования.

В настоящее время ИФА широко применяют для диагностики инфекционных болезней бактериальной, грибковой этиологии, протозойных инфекций и гельминтозов. Наиболее важное значение метод имеет в диагностике вирусных инфекций — ВГВ, вирусного гепатита С (ВГС) и вирусного гепатита D (ВГД), ВИЧ-инфекции, герпесвирусной, ротавирусной, аденовирусной инфекции и др. В диагностике ВИЧ-инфекции ИФА играет роль скринингового исследования для выявления суммарных антител к антигенам ВИЧ; положительный результат требует подтверждения методом иммунного блоттинга.

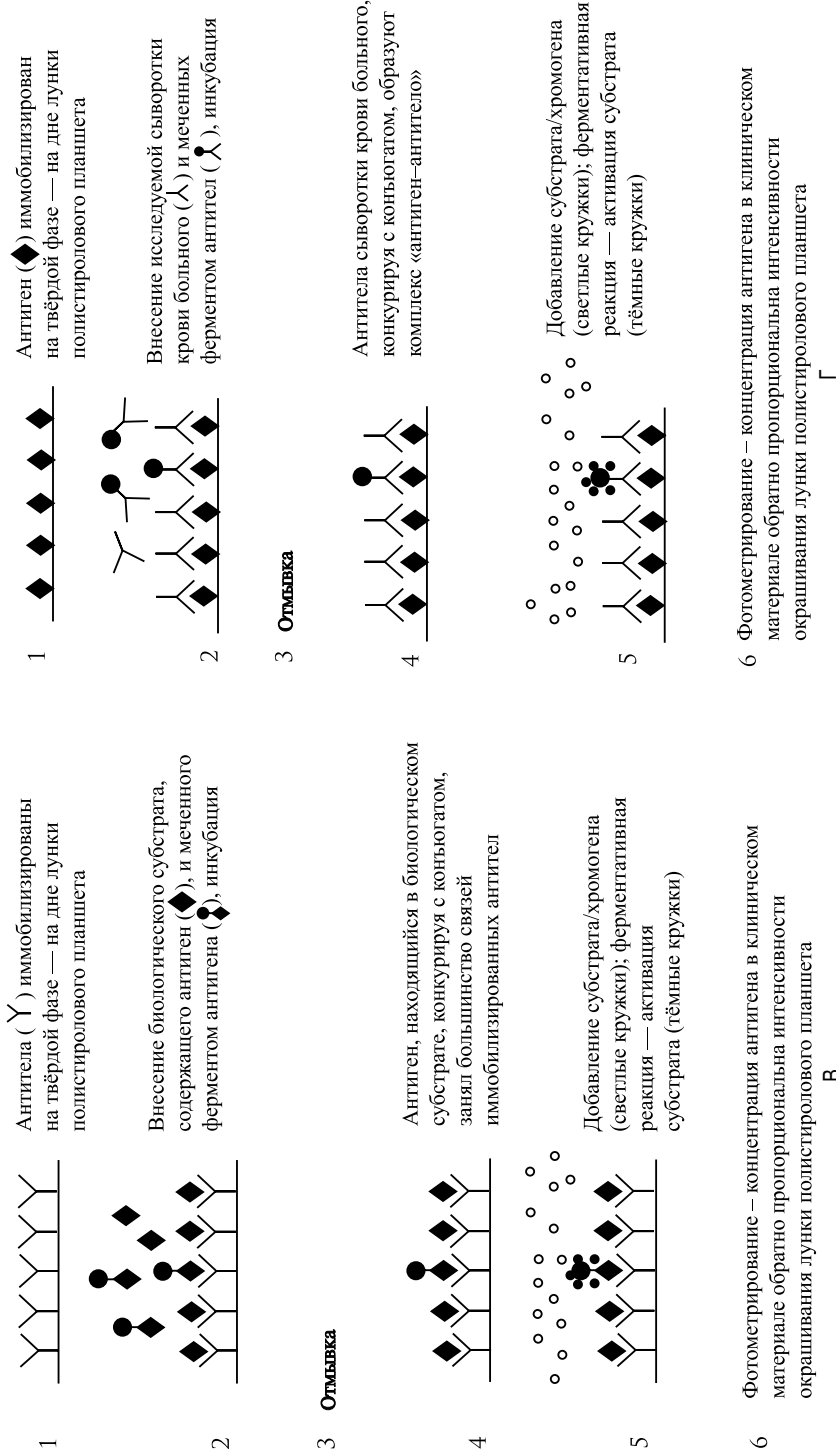
Скрининг — массовое обследование лиц, не считающих себя больными, — проводят для выявления скрытопротекающих заболеваний. Скрининговые исследования обычно выполняют с использованием недорогих иммунологических тестов, результаты которых оценивают, используя параметры достоверности. Критерии достоверности скринингового теста — его чувствительность и специфичность, рассчитываемые с помощью четырёхпольной таблицы сопряжения (табл. 5-4).

Характеристика скринингового теста:

- ♦ чувствительность — вероятность положительного результата у лиц с данной патологией равна  $[a/(a + c)] \times 100\%$ ;
- ♦ специфичность — вероятность отрицательного результата у лиц без патологии равна  $[d/(b + d)] \times 100\%$ ;
- ♦ положительное прогностическое значение — вероятность наличия патологии при положительном результате теста равна  $[a/(a + b)] \times 100\%$ ;
- ♦ отрицательное прогностическое значение — вероятность отсутствия патологии при отрицательном результате теста равна  $[d/(c + d)] \times 100\%$ .



**Рис. 5-18.** Схема проведения иммуноферментного анализа.  $C_{\text{АГ}}$  — концентрация антигена, АГ — антиген, ИФА — иммуноферментный анализ. А — схема проведения прямого твердофазного ИФА (сэндвич-метод), определение антител в биологическом субстрате. Концентрация антигена в клиническом материале прямо пропорциональна интенсивности окрашивания лунки полистиролового планшета. Б — схема проведения прямого твердофазного ИФА (антиглобулиновый метод), определение антител в сыворотке крови больного.



**Рис. 5-18. Окончание. В** — схема проведения конкурентного ИФА, определение антиген в биологическом субстрате. Г — схема проведения конкурентного ИФА, определение антител в сыворотке крови больного.

**Таблица 5-4.** Четырёхпольная таблица для расчёта клинических характеристик диагностического теста

Скрининговый тест	Результат	Болезнь		Всего
		присутствует	отсутствует	
	Положительный	a	b	a+b
	Отрицательный	c	d	c+d
	Всего	a+c	b+d	a+b+c+d

Примечание. a — число истинно положительных результатов; b — число ложноположительных результатов; c — число ложноотрицательных результатов; d — число истинно отрицательных результатов.

Скрининг — это не диагностическая процедура, поэтому необходимо использование подтверждающих тестов.

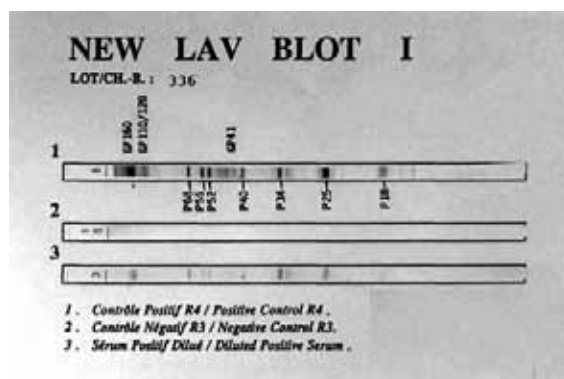
### Иммунный блоттинг

ИБ используют для типирования бактериальных и вирусных антигенов, а также для выявления антител к отдельным антигенным детерминантам возбудителя. ИБ применяют в качестве верифицирующего теста, например, при диагностике ВИЧ-инфекции.

В основе метода — электрофоретическое разделение анализируемого материала в зависимости от молекулярной массы с последующим переносом его на твёрдый носитель. Выпускаемые для практики здравоохранения тест-системы для ИБ содержат полоски-реплики, на которых уже фиксированы антигены ВИЧ. На полоску-реплику наносят исследуемую сыворотку крови, инкубируют её для образования комплекса «антиген-антитело», который визуализируют по принципу ИФА с использованием конъюгата (меченные ферментом антивидовые антитела к иммуноглобулинам человека) и субстрата-хромогена. При наличии в исследуемой сыворотке крови антител к ВИЧ на полоске-реплике в определённых зонах, соответствующих отдельным антигенам, появляются окрашенные полосы (рис. 5-19).

### Иммунохроматографический метод

Иммунохроматографический анализ — экспресс-метод определения веществ (антигена, антител) в биологических материалах (моча, цельная кровь, сыворотка



**Рис. 5-19.** Иммунный блоттинг (определение антител к антигенным детерминантам вируса иммунодефицита человека).

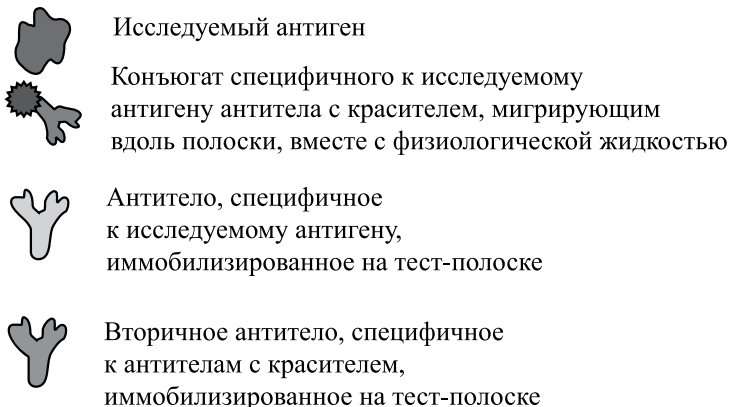
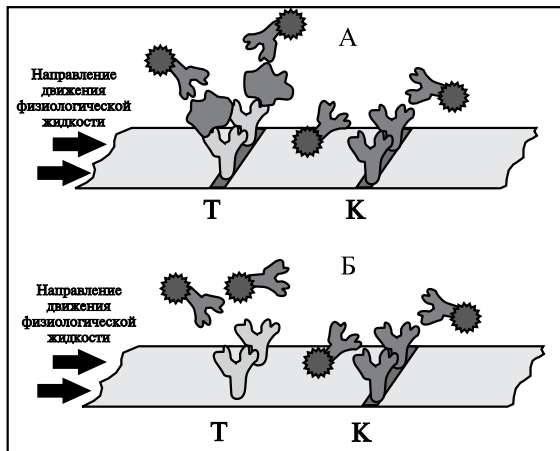
или плазма крови, слюна и др.). Проведение иммунохроматографического анализа не требует специального оборудования, тесты просты в употреблении, имеют широкий диапазон температуры хранения (от 2 до 30 °С). Чувствительность и специфичность тестов достигают 98,8–99,8 и 99,7–100% соответственно.

Анализ материала осуществляют с помощью индикаторных полосок, палочек, панелей, тест-кассет, обеспечивающих быстрое проведение теста. Результат учитывают через 20 мин.

Тест-полоска имеет две зоны: тест-зону и контрольную (рис. 5-20), в которых иммобилизованы антитела к исследуемому антигену или антителу.

В иммунохроматографических тестах используют три типа антител:

- ✦ моноклональные антитела к исследуемому антигену или антителу, конъюгированные («сшитые») с коллоидным золотом — красителем, который можно легко идентифицировать в самых малых концентрациях; эти антитела нанесены вблизи участка погружения тест-полоски в физиологическую жидкость (кровь, моча);
- ✦ поликлональные антитела к исследуемому антигену или антителу, иммобилизованные в тест-зоне полоски;



**Рис. 5-20.** Схема проведения иммунохроматографического анализа (определение антигена в клиническом материале): Т — тест-зона, К — контрольная зона; А — положительный результат — появление двух темных полос в тест-зоне и контрольной зоне; Б — отрицательный результат — появление одной темной полосы в контрольной зоне.



✧ вторичные (антивидовые) антитела к моноклональным антителам, иммобилизованные в контрольной зоне тест-полоски.

Принцип иммунохроматографического теста: физиологическая жидкость при погружении тест-полоски мигрирует вдоль неё по принципу тонкослойной хроматографии вместе с антителами типа 1 (конъюгат). При наличии в клиническом материале исследуемого антигена (инфекционный или онкологический маркер, гормон) происходит его связывание с антителами как типа 1, так и типа 2, фиксированными в тест-зоне полоски. При этом появляется тёмная полоса. Несвязавшийся конъюгат (антитела типа 1) мигрирует далее вдоль полоски и взаимодействует с вторичными антителами (антитела типа 3) в контрольной зоне, где появляется вторая тёмная полоса. Тёмная полоса в контрольной зоне должна проявляться всегда, независимо от присутствия исследуемого антигена в физиологической жидкости (внутренний контроль прохождения реакции). Результаты учитывают визуально или путём компьютерной обработки сканированного изображения.

## Молекулярно-генетические методы

Молекулярно-генетические методы основаны на обнаружении в исследуемом материале родо- или видоспецифических последовательностей дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) или рибонуклеиновой кислоты (РНК) микроорганизма, выявление которых позволяет определить наличие возбудителя в материале от больного.

Двойная спираль ДНК построена из дискретных нитей, соединённых водородными связями между комплементарными основаниями («аденин–тимин», «гуанин–цитозин»). Эти связи непрочные, поэтому *in vitro* двухцепочечная ДНК может быть разделена на отдельные нити нагреванием до 95–100 °С, а при понижении температуры в результате случайных молекулярных взаимодействий комплементарные цепи реассоциируют с образованием двухспиральной молекулы. Этот процесс реассоциации одноцепочечной ДНК с образованием двухспиральной молекулы называется гибридизацией. Гибридизация возможна в системе «ДНК–РНК», «РНК–РНК»; она происходит только между комплементарными нуклеотидными последовательностями. Принцип комплементарности лежит в основе молекулярно-генетических методов диагностики инфекционных болезней.

### Полимеразная цепная реакция

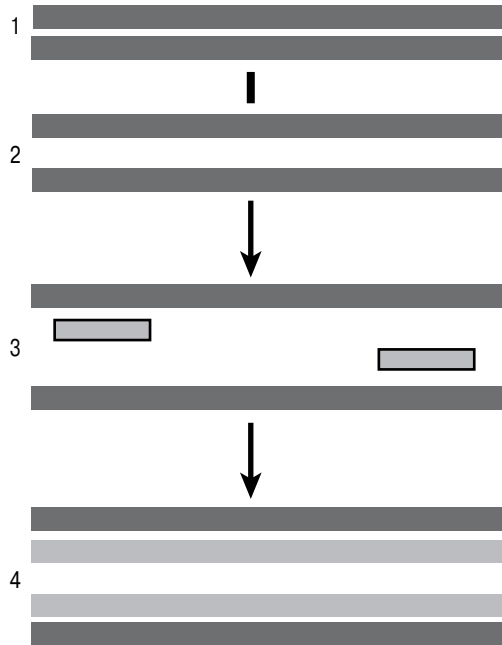
Принцип метода ПЦР состоит в многократном увеличении числа копий специфического участка ДНК возбудителя, катализируемом *in vitro* термостабильной ДНК-полимеразой в автоматическом режиме. Этот процесс называют направленной амплификацией ДНК. В результате амплификации количество копий специфической нуклеотидной последовательности в реакционной пробе возрастает в  $10^6$ – $10^8$  раз, что обеспечивает высокую чувствительность метода. Применение методов детекции продуктов амплификации (ампликонов) позволяет констатировать наличие возбудителя в исследуемой пробе.

ПЦР имеет три технологические стадии:

- ✧ выделение и экстракция ДНК (пробоподготовка);
- ✧ амплификация;
- ✧ регистрация результатов амплификации.

Вторая стадия ПЦР — циклическая амплификация — протекает поэтапно при определённой температуре реакционной смеси (рис. 5-21).

Образовавшиеся в каждом цикле амплификации новые цепи ДНК служат матрицами для последующих циклов, при этом число копий ДНК нарастает в геометрической прогрессии ( $2^n$ , где  $n$  — число прошедших циклов амплификации). Описанные процессы протекают в термочиклере — программируемом термостате,



**Рис. 5-21.** Схема цикла полимеразной цепной реакции: 1 — нативная двухцепочечная ДНК; 2 — денатурация ДНК при температуре 94 °С; 3 — гибридизация (присоединение праймеров при температуре 55 °С); 4 — синтез комплементарной цепи ДНК при температуре 72 °С, образование двухцепочечной ДНК.

по заданной программе осуществляющем смену температур согласно числу циклов амплификации.

Визуализацию результатов ПЦР осуществляют электрофоретическим разделением продуктов реакции в агарозном геле или методом гибридизации ампликонов с комплементарным к определяемой последовательности олигонуклеотидным зондом, меченным флюоресцентной, ферментной или другой меткой. Принципиально новое направление развития регистрационных систем — использование оптических биосенсоров, позволяющих определять в ходе гибридизации в реальном режиме времени пикограммовые количества фрагментов нуклеиновых кислот, иммобилизованных на поверхности оптической кюветы.

**Достоинства ПЦР:**

- ✦ высокая чувствительность метода, позволяющая определять 10–1000 клеток в пробе;
- ✦ высокая специфичность — в исследуемом материале выявляют уникальный для данного возбудителя фрагмент ДНК;
- ✦ универсальность процедуры выявления различных возбудителей, что даёт возможность диагностировать несколько возбудителей в одной биопробе;
- ✦ высокая скорость анализа — унифицированная обработка биоматериала и детекция продуктов реакции, а также автоматизация процесса амплификации дают возможность провести полный анализ за 4–4,5 ч;
- ✦ возможность проводить количественный анализ и определять число копий специфических последовательностей нуклеотидов в пробе, контролируя таким образом вирусемию или бактериемию (например, вирусную нагрузку при вирусных гепатитах или ВИЧ-инфекции);
- ✦ возможность диагностики не только острых, но и латентных инфекций. ПЦР можно эффективно использовать для диагностики труднокультивируемых, некультивируемых и персистирующих форм микроорганизмов, её использование целесообразно для выявления возбудителей с высокой антигенной изменчивостью и внутриклеточных паразитов.

Материалом для постановки ПЦР могут быть кровь, сыворотка крови, лимфоциты, биоптаты, СМЖ, моча. При сборе крови для ПЦР важны следующие условия:

- ✧ нельзя использовать гепарин в качестве антикоагулянта, так как он ингибирует ферменты и снижает чувствительность реакции;
- ✧ для предотвращения свёртывания крови применяют ЭДТА или цитрат натрия;
- ✧ кровь нельзя помещать в холодильник (+4 °С);
- ✧ для определения вирусной нагрузки транспортировку крови следует осуществлять в максимально короткие сроки (до 6 ч) при температуре +18–22 °С.

Метод ПЦР имеет свои ограничения, в частности, для диагностики инфекций, вызванных условно-патогенной микрофлорой. Высокая чувствительность ПЦР создаёт опасность получения ложноположительных результатов за счёт минимальных загрязнений ДНК окружающей среды лабораторий, регулярно выполняющих однотипные исследования. Это формирует строгие требования к режиму проведения анализа.

### Гибридизация нуклеиновых кислот

Метод гибридизации нуклеиновых кислот, как и ПЦР, позволяет идентифицировать возбудителя в пробе без предварительного выделения. Для проведения анализа синтезируют одноцепочечный ДНК- или РНК-зонд, комплементарный специфическим нуклеотидным последовательностям возбудителя. Зонд метят изотопом, ферментом или другой легкораспознаваемой меткой. Исследуемый материал подвергают обработке в целях лизиса находящихся в биопrobe микроорганизмов, выделения и денатурации ДНК. Далее проводят инкубацию зонда с исследуемым образцом и измерение количества меченой ДНК, вступившей в гибридизацию с ДНК, находящейся в исследуемой пробе. Реакция может происходить как на твердофазных сорбентах, так и в растворе, однако обязательна отмывка несвязавшегося меченого зонда. Чувствительность метода уступает ПЦР ( $10^3$  микроорганизмов в пробе), что ограничивает его применение как диагностического теста, тем более что аналогичную чувствительность имеют иммунологические методы, выявляющие микробные антигены.

# Глава 6

## Инструментальные методы исследования

### ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ

#### ЦЕЛЬ

Определение электрической активности миокарда.

#### ПОКАЗАНИЯ

Плановое исследование выполняют всем больным, госпитализируемым в инфекционный стационар. Внеплановое и экстренное исследование проводится при развитии или подозрении на поражение сердечной мышцы токсического, воспалительного или ишемического характера.

#### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

В остром периоде инфекционной болезни противопоказана электрокардиография (ЭКГ) с нагрузкой (стресс-ЭКГ).

#### ПОДГОТОВКА К ИССЛЕДОВАНИЮ

Специальной подготовки не требуется. Пациента укладывают на кушетку на спину. Возможно сбривание волос при обильном волосяном покрове грудной клетки у мужчин для полноценного контакта электродов с кожей.

#### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Используют электрокардиограф с электронными усилителями и осциллографами. Запись кривых производят на движущейся бумажной ленте. Для регистрации ЭКГ отводят потенциалы от конечностей и поверхности грудной клетки. Обычно используют три стандартных отведения от конечностей: I отведение — правая рука и левая рука, II отведение — правая рука и левая нога, III отведение — левая рука и левая нога. Для отведения потенциалов от грудной клетки накладывают электрод к одной из шести точек на грудной клетке по стандартной методике.

#### ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Определяют амплитуду зубцов в мВ, их время в секундах, длину сегментов (участков изопотенциальной линии между соседними зубцами) и интервалов, включающих в себя зубец и прилегающий к нему сегмент.

ЭКГ отображает процессы возникновения возбуждения и его проведения. Зубцы регистрируются, когда между участками возбудимой системы имеется разность потенциалов, т.е. одна часть системы охвачена возбуждением, а другая нет. Изопотенциальная линия возникает при отсутствии разности потенциалов, т.е. когда вся система не возбуждена или, наоборот, охвачена возбуждением. С позиций электрокардиологии сердце состоит из двух возбудимых систем: предсердий и желудочков. Передачу возбуждения между ними осуществляет проводящая система сердца. В силу того что масса проводящей системы мала, возникающие в ней потенциалы при обычных усилениях не улавливаются стандартным электрокардиографом, поэтому ЭКГ отражает последовательный охват возбуждением сократительного миокарда предсердий и желудочков.

В предсердиях возбуждение распространяется от синоатриального узла к атриовентрикулярному. В норме скорость распространения возбуждения по проводящим пучкам предсердий примерно равна скорости распространения по сократительному миокарду предсердий, поэтому охват его возбуждением отображается монофазным зубцом *P*. Распространение возбуждения по миокарду желудочков происходит посредством передачи возбуждения с элементов проводящей системы на сократительный миокард, что обуславливает сложный характер комплекса *QRS*. При этом зубец *Q* соответствует возбуждению верхушки сердца, правой сосочковой мышцы и внутренней поверхности желудочков, зубец *R* — возбуждению основания сердца и наружной поверхности желудочков. Процесс распространения возбуждения в базальных отделах межжелудочковой перегородки, правого и левого желудочков формирует на ЭКГ зубец *S*. Сегмент *ST* отражает состояние полного возбуждения обоих желудочков, в норме находится на изопотенциальной линии, так как отсутствует разность потенциалов в возбудимой системе желудочков. Зубец *T* отражает процесс реполяризации, т.е. восстановления мембранного потенциала покоя клеток миокарда. Этот процесс в различных клетках происходит асинхронно, поэтому возникает разность потенциалов между ещё деполяризованными участками миокарда, обладающими отрицательным зарядом, и участками миокарда, восстановившими свой положительный заряд. Указанная разность потенциалов регистрируется в виде зубца *T*. Этот зубец — самая вариабельная часть ЭКГ. Между зубцом *T* и последующим зубцом *P* регистрируется изопотенциальная линия, так как в это время в миокарде желудочков и предсердий разность потенциалов отсутствует.

Общая продолжительность электрической систолы желудочков (*QRST*) почти совпадает с длительностью механической систолы (механическая систола начинается несколько позже, чем электрическая).

ЭКГ позволяет оценить характер нарушений проведения возбуждения в сердце. Так, по величине интервала *P–Q* (от начала зубца *P* и до начала зубца *Q*) можно судить о проведении возбуждения от миокарда предсердий к миокарду желудочков. В норме это время равно 0,12–0,2 с. Общая продолжительность комплекса *QRS* отражает скорость охвата возбуждением сократительного миокарда желудочков и составляет 0,06–0,1 с.

Процессы деполяризации и реполяризации возникают в разных участках миокарда неодновременно, поэтому разность потенциалов между различными участками сердечной мышцы на протяжении сердечного цикла изменяется. Условную линию, соединяющую в каждый момент две точки, обладающие наибольшей разностью потенциалов, принято называть электрической осью сердца. В каждый момент времени электрическая ось сердца характеризуется длиной и направлением, т.е. является векторной величиной. Изменение направления электрической оси сердца может иметь значение для диагностики.

ЭКГ позволяет детально анализировать изменения сердечного ритма. В норме частота сердечных сокращений составляет 60–80 в минуту, при более редком

ритме — брадикардии — 40–50, а при более частом — тахикардии — превышает 90–100 и доходит до 150 в минуту и более.

При некоторых патологических состояниях сердца правильный ритм эпизодически или регулярно нарушается внеочередным сокращением — экстрасистолой. Если внеочередное возбуждение возникает в синоатриальном узле в тот момент, когда рефрактерный период закончился, но очередной автоматический импульс еще не появился, наступает раннее сокращение сердца — синусовая экстрасистола. Пауза, следующая за такой экстрасистолой, длится такое же время, как и обычная.

Внеочередное возбуждение, возникшее в миокарде желудочков, не отражается на автоматии атриовентрикулярного узла. Этот узел своевременно посылает очередной импульс, достигающий желудочков в тот момент, когда они находятся в рефрактерном состоянии после экстрасистолы и поэтому не отвечают на очередной импульс. По окончании рефрактерного периода желудочки опять могут ответить на раздражение, но проходит некоторое время, пока из синоатриального узла придёт следующий импульс. Таким образом, экстрасистола, вызванная импульсом, возникшим в одном из желудочков (желудочковая экстрасистола), приводит к продолжительной так называемой компенсаторной паузе желудочков при неизменном ритме работы предсердий.

Экстрасистолы могут появиться при наличии очагов раздражения в самом миокарде, в области предсердного или желудочковых водителей ритма. Экстрасистолию могут также вызывать импульсы, поступающие в сердце из ЦНС.

ЭКГ отражает изменения величины и направления потенциалов действия, но не позволяет оценить особенности нагнетательной функции сердца. Потенциалы действия мембраны клеток миокарда представляют собой лишь пусковой механизм сокращения миокарда, включающий определённую последовательность внутриклеточных процессов, заканчивающихся укорочением миофибрилл. Эти последовательные процессы называют сопряжением возбуждения и сокращения.

Поражение миокарда в той или иной степени может наблюдаться при любой генерализованной инфекции и влиять на тяжесть течения и исход болезни. В то же время предполагается, что персистирующие инфекционные агенты, и прежде всего вирусы, могут приводить к развитию хронического поражения сердца. Наиболее клинически значимыми причинами поражения миокарда являются энтеровирусы, вирус Эпштейна–Барр (ЭБВ), цитомегаловирус (ЦМВ), ВИЧ, менингококк,  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А, иерсинии, ботулотоксин, токсин *Corynebacterium diphtheriae* (дифтерия), *Borrelia burgdorferi* (лайм-боррелиоз), *Toxoplasma gondii* (токсоплазмоз) и др.

Несмотря на то что каждая инфекционная болезнь имеет свою этиологию, патогенез и клинические проявления, существуют общие закономерности поражения миокарда и соответствующие им изменения на ЭКГ в остром и отдалённых периодах.

Наиболее часто при инфекционных болезнях на ЭКГ определяются изменения конечной части желудочкового комплекса в виде депрессии или элевации сегмента ST и снижения амплитуды зубца T. О тяжести поражения миокарда могут свидетельствовать нарушения проводимости в виде различных атриовентрикулярных блокад (АВ-блокад), блокады левой ножки пучка Гиса и нарушения возбудимости в виде желудочковой тахикардии или желудочковой экстрасистолии высоких градаций.

ЭКГ-признаки блокад правой ножки пучка Гиса, политопной предсердной экстрасистолии, элевация сегмента ST обычно сопутствуют поражению перикарда и/или увеличению давления в малом круге кровообращения.

Проводящая система сердца при инфекционных болезнях поражается реже, чем сократительный миокард, что проявляется на ЭКГ более редким обнаруже-

нием ЭКГ-признаков нарушения проводимости по сравнению с изменением сегмента *ST*. В случае инфекционной патологии чувствительность ЭКГ оказывается выше, чем у клинического метода обследования.

Критерии клинически значимого поражения миокарда:

- ✧ депрессия сегмента *ST* более 2 мм от изолинии в трёх отведениях и более;
- ✧ любые нарушения проводимости, выявленные впервые;
- ✧ желудочковая экстрасистолия высоких градаций.

Критерии тяжёлого поражения миокарда:

- ✧ нарушения проводимости в виде АВ-диссоциации с идиовентрикулярным ритмом, АВ-блокадой II степени типа Мобитц II, выявленные впервые;
- ✧ желудочковая тахикардия.

## ОСЛОЖНЕНИЯ

При регистрации обычной ЭКГ осложнений нет.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Кечкер М.И. Электрокардиографические заключения и краткое описание изменений ЭКГ. — М.: Оверлей, 2005. — 220 с.

Ющук Н.Д., Филиппов П.Г., Ющук Е.Н., Филиппов М.Г. Поражение сердечно-сосудистой системы при инфекционных болезнях // Сердеч. недостаточность. — 2004. — № 6.

## РЕНТГЕНОГРАФИЯ

### ЦЕЛИ

Рентгенографическое исследование применяют для диагностики специфических поражений при инфекционных болезнях (пневмонии, миокардите, артриты) и их осложнениях, выявления заболеваний органов грудной клетки (лёгких и сердца); по индивидуальным показаниям проводят исследование черепа, позвоночника, суставов, печени, пищеварительных органов и почек.

### ПОКАЗАНИЯ

- Объективное подтверждение поражений лёгких, сердца и других органов.
- Контроль эффективности лечения.
- Контроль правильности установки центрального катетера и эндотрахеальной трубки в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

I триместр беременности (при абсолютных показаниях к исследованию необходимо защитить плод свинцовым фартуком).

### ПОДГОТОВКА К ИССЛЕДОВАНИЮ

Перед рентгенографией больного информируют о необходимости данного исследования, объясняют методику проведения (например, при исследовании органов грудной клетки для улучшения качества полученных снимков необходимо по команде сделать глубокий вдох и задержать дыхание). При проведении рентгенографии органов пищеварения ограничивают приём пищи и питьё, до обследования необходимо проверить, снял ли пациент все металлические украшения, часы и др.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

- Пациента ставят перед рентгеновским аппаратом, усаживают в кресло либо укладывают на специальный стол.
- Если больной интубирован, необходимо убедиться, что трубка и шланги не сместились в процессе укладки.
- Больному запрещают двигаться вплоть до окончания исследования.



- Перед началом рентгенографии медицинскому работнику следует покинуть помещение или место проведения исследования, если в силу различных причин он не может этого сделать, то необходимо надеть свинцовый фартук.
- Снимки выполняют в нескольких проекциях в зависимости от поставленной цели.
- Снимки проявляют и проверяют их качество до того, как пациент покинет рентгенологический кабинет; если необходимо, делают повторный снимок.

## ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

При описании снимков грудной клетки врач оценивает расположение внутренних органов (смещение трахеи, средостения и сердца), целостность рёбер и ключиц, расположение корней лёгкого и их контрастность, различимость главных и мелких бронхов, прозрачность лёгочной ткани, наличие затемнения, его размеры, форму. Все характеристики должны соответствовать возрасту пациента.

При рентгенографии черепа выявляют:

- ✦ переломы костей черепа;
- ✦ выраженную внутричерепную гипертензию с увеличением размеров головного мозга и появлением характерных пальцевых вдавлений на внутренней пластинке черепа;
- ✦ патологию «турецкого седла», обусловленную повышением внутричерепного давления;
- ✦ обызвествлённые опухоли головного мозга (либо судят о наличии внутричерепных объёмных образований по смещению обызвествлённого шишковидного тела относительно срединной полости черепа).

Для постановки диагноза необходимы анализ и сопоставление данных рентгенографического исследования с результатами физикального обследования и функциональных проб.

## АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ

УЗИ, КТ, магнитно-резонансная томография (МРТ).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Бадалян Л.О., Скворцов И.А. Клиническая электронейромиография. — М.: Медицина, 1986. — 368 с.

Гигиенические требования к устройству и эксплуатации рентгеновских кабинетов, аппаратов и проведению рентгенологических исследований. СанПиН 2.6.1.1192-03. — СПб.: ДЕАН, 2003. — 80 с.

Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии). — Таганрог: Изд-во ТРТУ, 1996. — 358 с.

Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1991. — С. 526–612.

Кенетт Л. Руководство по рентгенографии с рентгеноанатомическим атласом укладок. — М.: Интелмедтехника, 2005. — 848 с.

Лабораторные и инструментальные исследования в диагностике: Пер. с англ. В.Ю. Халатова / Под ред. В.Н. Титова. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 960 с.

Основы рентгенодиагностической техники: Учебное пособие для студентов медицинских вузов / Под ред. Н.Н. Блинова. — М.: Медицина, 2002. — 388 с.

Санадзе А.Г., Касаткина Л.Ф. Клиническая электромиография для практических неврологов. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 64 с.

## ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЯ

### ЦЕЛЬ

Оценка электрической активности головного мозга при нейроинфекциях и инфекционных энцефалопатиях.



## ПОКАЗАНИЯ

- Дифференциальная диагностика нейроинфекций с объёмными поражениями ЦНС.
- Оценка степени тяжести поражения ЦНС при нейроинфекциях и инфекционных энцефалопатиях.
- Уточнение локализации патологического процесса при энцефалитах.

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Нарушение жизненно важных функций.
- Судорожный статус.
- Психомоторное возбуждение.

## ПОДГОТОВКА К ИССЛЕДОВАНИЮ

Перед исследованием пациент должен воздержаться от употребления напитков, содержащих кофеин, приёма снотворных и седативных препаратов. За 24–48 ч до электроэнцефалографии (ЭЭГ) больной прекращает приём противосудорожных средств, транквилизаторов, барбитуратов и других седативных препаратов.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Перед обследованием пациента информируют о методике проведения ЭЭГ и её безболезненности, потому что эмоциональное состояние существенно влияет на результаты исследования. ЭЭГ проводят утром до приёма пищи в положении лёжа на спине или полулёжа в кресле в расслабленном состоянии.

Электроды на коже головы располагают в соответствии с Международной схемой.

Сначала при закрытых глазах пациента регистрируют фоновую (базальную) ЭЭГ, затем проводят запись на фоне различных функциональных проб (активации — на открытие глаз, фотостимуляции и гипервентиляции). Фотостимуляцию осуществляют с помощью стробоскопического источника света, мигающего с частотой 1–25 в секунду. При пробе на гипервентиляцию пациента просят быстро и глубоко дышать в течение 3 мин. Функциональные пробы могут выявить патологическую активность, в иной ситуации не выявляемую (в том числе очаг судорожной активности), и спровоцировать у пациента судорожный приступ, который возможен и после исследования, поэтому необходимо уделить особое внимание пациенту, у которого обнаруживают те или иные формы патологической активности.

## ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

ЭЭГ — запись электрических волн, характеризующихся определённой ритмичностью. При анализе ЭЭГ обращают внимание на базальный ритм, симметричность электрической активности мозга, спайковую активность, ответ на функциональные пробы. Диагноз ставят с учётом клинической картины.

К основным ритмам, которые выделяют на ЭЭГ, относят  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\theta$ - и  $\delta$ -ритмы.

- $\alpha$ -Ритм — основной корковый ритм ЭЭГ-покоя (с частотой 8–12 Гц) регистрируют при бодрствовании и закрытых глазах пациента. Максимально выражен в затылочно-теменных областях, имеет регулярный характер и исчезает при наличии афферентных раздражителей.
- $\beta$ -Ритм (13–30 Гц) обычно связан с тревогой, депрессией, применением седативных препаратов и лучше регистрируется над лобной областью.
- $\theta$ -Ритм с частотой 4–7 Гц и амплитудой 25–35 мкВ составляет нормальный компонент взрослой ЭЭГ и доминирует в детском возрасте. В норме у взрослых  $\theta$ -колебания регистрируют в состоянии естественного сна.
- $\delta$ -Ритм с частотой 0,5–3 Гц и разной амплитуды в норме регистрируют в состоянии естественного сна, в бодрствовании встречают лишь при небольшой ампли-

туде и в небольшом количестве (не более 15%) с наличием  $\alpha$ -ритма в 50%. Патологическими считают  $\delta$ -колебания, превышающие амплитуду 40 мкВ и занимающие более 15% общего времени. Появление  $\delta$ -ритма в первую очередь свидетельствует о признаках нарушения функционального состояния мозга.

У пациентов с внутричерепными очагами поражения на ЭЭГ выявляют над соответствующей областью медленные волны. Развитие энцефалопатии (печёночной) вызывает изменения на ЭЭГ, выраженность которых пропорциональна степени нарушения сознания, в виде генерализованной диффузной медленно-волновой электрической активности. Крайнее выражение патологической электрической активности мозга — отсутствие всяких колебаний (прямая линия), что свидетельствует о смерти мозга. При выявлении смерти мозга следует быть готовым оказать моральную поддержку родственникам пациента.

### **ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕЗУЛЬТАТ**

В процессе регистрации отмечают моменты двигательной активности пациента, так как это отражается на ЭЭГ и может быть причиной неправильной её интерпретации.

### **ОСЛОЖНЕНИЯ**

При проведении функциональных проб возможно возникновение судорожного приступа, который необходимо зарегистрировать и быть готовым оказать первую помощь пациенту.

## **ЭЛЕКТРОНЕЙРОМИОГРАФИЯ**

### **ЦЕЛЬ**

Топическая диагностика и оценка поражения различных отделов периферического нейромоторного аппарата и определение эффективности проводимой терапии при нейроинфекциях.

### **ПОКАЗАНИЯ**

- Развитие двигательного дефицита при инфекционном заболевании, связанное (по мнению лечащего врача) с поражением периферических нервов и/или мышц, ранняя доклиническая диагностика двигательного дефицита.
- Оценка эффективности проводимой терапии у больного нейроинфекцией с наличием поражения периферической нервной системы.

### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

Противопоказаний к электронейромиографии (ЭНМГ) нет, но не рекомендуют применять игольчатые электроды у больных с ВИЧ-инфекцией, что связано с высокой опасностью заражения медицинского персонала при проведении исследования.

### **ПОДГОТОВКА К ИССЛЕДОВАНИЮ**

Перед исследованием предупреждают лечащего врача о необходимости прекращения за 8–12 ч до исследования назначения препаратов, влияющих на нервно-мышечную передачу (прозерин).

Исследование проводят утром, до приёма пищи или через 1,5–2 ч. Перед ЭНМГ пациента успокаивают и информируют о методике проведения процедуры, об ощущениях, которые он будет испытывать, в том числе о болезненности проведения электростимуляции.

### **МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ**

Исследование проводят в положении лёжа на спине или полулёжа в кресле в расслабленном состоянии.

В ЭНМГ используют два вида электродов — поверхностные (накожные) и игольчатые. Электромиографическую запись потенциалов действия отдельных нервно-мышечных двигательных единиц осуществляют с помощью игольчатых электродов. Вызванный потенциал мышцы (М-ответ) регистрируют с помощью поверхностных отводящих электродов, которые более объективно, по сравнению с игольчатыми, отражают суммарную активность мышцы. Атравматичность, отсутствие риска инфекции, простота обращения и относительная безболезненность исследования — преимущества поверхностных электродов. Для нахождения точек расположения стимулирующих и отводящих электродов используют руководства и схемы J.A. DeLisa, K. Mackenzie, Б.М. Гехта, Л.О. Бадаляна, И.А. Скворцова.

При проведении ЭНМГ используют стимулирующий биполярный фитильковый и стандартные биполярные накожные регистрирующие электроды. Их накладывают на кожу над областью двигательной точки мышцы: основной — на кожу над брюшком исследуемой мышцы, а индифферентный — на её сухожилие. Кожу перед наложением электрода протирают спиртом, на область кожно-электродного контакта наносят специальный электродный гель. Разность потенциалов с накожных электродов подаётся на вход усилителя ЭНМГ. Между регистрирующим и стимулирующим электродами на кожу исследуемого устанавливают поверхностный электрод заземления. Фетровые фитильки стимулирующего биполярного электрода перед началом исследования смачивают изотоническим раствором хлорида натрия. Катод стимулирующего электрода помещают над двигательной точкой, анод — дистально.

При проведении комплексного электрофизиологического исследования используют стандартные методики стимуляционной ЭНМГ с определением скорости проведения импульса по двигательным волокнам периферических нервов, терминальной латентности и амплитуды мышечного потенциала (М-ответа).

### ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

С помощью ЭНМГ выявляют снижение скорости проведения импульса по нервам и уменьшение амплитуды потенциала действия нерва не только при явных клинических признаках моно- и полинейропатии, но и при их отсутствии. Обнаруженное при полиневритах снижение скорости проведения импульса используют в дифференциальной диагностике вялых параличей, вызванных острыми нейроинфекциями (полиомиелитом или полиневритом).

При ЭНМГ можно различить характер поражения периферических нервов — демиелинизирующий (характерно выраженное снижение скорости проведения импульса) или аксональный (снижение амплитуды М-ответа).

Крайнее выражение патологии периферического нейромоторного аппарата — отсутствие при ЭНМГ М-ответа.

### ОСЛОЖНЕНИЯ

Боль, возникающая при электростимуляции, обычно проходит сразу после исследования.

### АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ

Отсутствуют.

## КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ

### ЦЕЛЬ

Диагностика поражений головного мозга.

### ПОКАЗАНИЯ

- Диагностика поражений головного мозга при нейроинфекциях.
- Дифференциальная диагностика нейроинфекций с объёмными процессами в головном мозге.

- Контроль эффективности лечения при энцефалите, токсоплазмозе, опухолях головного мозга.

### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

Аллергические реакции на йод или контрастное вещество, I триместр беременности, так как введение йодсодержащего раствора может оказать повреждающее действие на плод.

### **ПОДГОТОВКА К ИССЛЕДОВАНИЮ**

Перед контрастной КТ пациент должен воздержаться от приёма пищи в течение 4 ч до исследования.

Перед исследованием пациента информируют о методике проведения процедуры, если предполагается контрастная КТ, больного следует предупредить, что после введения контрастного вещества могут появиться чувство жара и прилива, головная боль, привкус металла во рту, тошнота или рвота.

Пациент должен быть одет в удобную лёгкую одежду, все металлические предметы, находящиеся в поле компьютерного томографа, следует снять. При эмоциональном возбуждении и двигательном беспокойстве назначают седативные препараты.

Врач обязан выяснить и фиксировать в истории болезни наличие у пациента непереносимости йода (морепродуктов), контрастных веществ. При непереносимости йода необходимо профилактически назначить противоаллергические средства или отказаться от контрастирования.

### **МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ**

Пациента укладывают на спину на рентгеновский стол, голову при необходимости фиксируют ремешками и просят пациента не двигаться.

Томографию производят вместе с вращением сканера вокруг головы пациента с шагом 1 см по дуге 180°, получая серию срезов, или сканов. Затем при необходимости внутривенно вводят контрастное вещество и делают другую серию сканов. Информацию о срезах хранят в цифровом виде в компьютере, выводят на дисплей и выдают в виде фотографии.

### **ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ**

С помощью сканов оценивают состояние структур головного мозга по их размерам, форме, расположению и плотности ткани. Учитывают, что на КТ вещество головного мозга имеет различные оттенки серого цвета, кость — белый, а жидкость — чёрный цвет.

### **ОСЛОЖНЕНИЯ**

При выполнении контрастной КТ у пациента иногда отмечают проявления непереносимости контрастного вещества в виде крапивницы, бронхоспазма, головной боли, тошноты, рвоты.

### **АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ**

МРТ.

## **МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ**

### **ЦЕЛЬ**

МРТ проводят для диагностики поражений головного мозга и позвоночника.

### **ПОКАЗАНИЯ**

- Диагностика поражений головного мозга.
- Дифференциальная диагностика нейроинфекций с неинфекционными поражениями головного мозга.
- Контроль эффективности лечения нейроинфекций.

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Наличие имплантированных металлических конструкций (протезы суставов, спицы, клипсы, клапаны сердца, венозный насос или кардиостимулятор).

## ПОДГОТОВКА К ИССЛЕДОВАНИЮ

Перед МРТ пациента информируют о методике проведения процедуры, её безболезненности и отсутствии облучения, если не используют радиоактивное контрастное вещество. При контрастной МРТ больного необходимо предупредить, что после введения контрастного вещества возможно появление чувства жара и прилива, головной боли, привкуса металла во рту, тошноты или рвоты.

Пациент должен быть одет в удобную лёгкую одежду, все металлические предметы, находящиеся в поле томографа, следует снять. При двигательном беспокойстве, состоянии тревоги, а также страдающему клаустрофобией пациенту назначают седативные препараты, так как во время исследования он должен оставаться неподвижным.

Врач должен получить от пациента или его родных письменное согласие на проведение исследования, а также обязан выяснить и отметить в истории болезни наличие у пациента непереносимости йода (морепродуктов) и контрастных веществ. При аллергических реакциях на йод необходимо профилактически назначить антигистаминные препараты или отменить введение контрастного вещества.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводят на столе, который затем вдвигают в цилиндрическое пространство сканера, в положении лёжа на спине.

Врач, проводящий исследование, меняет частоту радиоволн, испускаемых сканером, и регулирует качество изображения с помощью компьютера.

Информацию о срезах хранят в цифровом виде в компьютере, выводят на дисплей и выдают в историю болезни в виде фотографии.

## ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

На МРТ оценивают состояние структур головного мозга по их очертаниям, размерам и плотности ткани. Необходимо учесть, что МРТ отражает плотность тканей в зависимости от содержания в них воды, и поэтому в первую очередь выявляют такие поражения, как отёк-набухание головного мозга (ОНГМ), демиелинизирующие заболевания, опухоли.

## ОСЛОЖНЕНИЯ

При выполнении контрастной МРТ у пациента возможны аллергические реакции на контрастное вещество в виде чувства жара, головной боли, привкуса металла во рту, тошноты или рвоты. После завершения длительного исследования в горизонтальном положении у пациента возможна ортостатическая гипотензия.

## АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ

КТ, УЗИ.

# УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

## ЦЕЛЬ

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) — оценить размеры и структуру внутренних органов, при эхокардиографии (ЭхоКГ) — состояние структур сердца и сократительную способность миокарда.

## ПОКАЗАНИЯ

Диагностика поражений внутренних органов при инфекционных болезнях, дифференциальная их диагностика с другими заболеваниями внутренних органов.

При ЭхоКГ — диагностика поражения сердца при инфекционных болезнях.

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Отсутствуют.

## ПОДГОТОВКА К ИССЛЕДОВАНИЮ

За 2 сут до исследования следует воздержаться от пищи, вызывающей повышенное газообразование. Дополнительно при необходимости можно использовать препараты, уменьшающие газообразование (панкреатин, линекс\* и др.) и пневматоз кишечника (симетикон, активированный уголь, лигнин гидролизный).

Последний приём пищи — не менее чем за 6 ч до исследования.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

**Оборудование** — ультразвуковой аппарат (сканер) с набором мультимастотных датчиков. У инфекционных больных УЗИ проводят по стандартной методике.

При УЗИ брюшной полости выявляют свободную жидкость (асцит при гепатите, перитонит при брюшном тифе, амёбиазе).

При УЗИ печени уточняют размеры органа при вирусных гепатитах, выявляют изменения его структуры, характерные для хронического гепатита, цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы, объёмные образования (абсцессы печени при амёбиазе, эхинококкозе), портальную гипертензию.

При УЗИ селезёнки уточняют размеры органа, выявляют абсцессы и инфаркты селезёнки (сепсис, эндокардит), разрыв селезёнки (инфекционный мононуклеоз).

При УЗИ почек диагностируют разрыв органа (ГЛПС).

При проведении ЭхоКГ выявляют и оценивают характер и тяжесть поражения миокарда при дифтерии, скарлатине, менингококковой и энтеровирусной инфекциях, ВИЧ-инфекции, поражения эндокарда при септическом эндокардите, обнаруживают свободную жидкость в перикарде (септический перикардит).

У грудных детей УЗИ головного мозга также позволяет определить характер поражения (менингит, энцефалит, абсцесс, гидроцефалия и т.д.).

## ОСЛОЖНЕНИЯ

Осложнений при проведении УЗИ не бывает.

## АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ

Рентгенологические исследования, включая КТ и МРТ.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / Под ред. В.В. Митькова. — М.: ВИДАР, 1995–1998.

Ющук Н.Д., Филиппов П.Г., Ющук Е.Н., Филиппов М.Г. Поражение сердечно-сосудистой системы при инфекционных болезнях // Сердеч. недостаточность. — 2004. — № 6.

## ЭЗОФАГОГASTРОДУОДЕНоскопия

### ЦЕЛИ

Выявление поражений слизистых оболочек пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки при острых и хронических инфекционных болезнях, других заболеваниях или осложнений. Выполнение лечебных мероприятий. Оценка эффективности лечения.

## ПОКАЗАНИЯ

Плановая ЭГДС показана:

- ✧ при подозрении на поражение пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки;
- ✧ для оценки эффективности лечения;
- ✧ для проведения лечебных манипуляций;
- ✧ для коррекции проводимой терапии.

Экстренная ЭГДС показана:

- ✧ при кровотечении из верхних отделов ЖКТ;
- ✧ при подозрении на перфорацию пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки;
- ✧ при подозрении на наличие инородного тела в верхних отделах ЖКТ;
- ✧ при стенозах пищевода для проведения зонда в желудок в целях кормления;
- ✧ для дифференциальной диагностики заболеваний желудка и острых хирургических заболеваний.

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Абсолютных противопоказаний к ЭГДС нет.

Заболевания пищевода, при которых невозможно провести эндоскоп в желудок или имеется повышенный риск его перфорации (ожог пищевода, рубцовая стриктура, аневризма аорты и др.). При использовании современных эндоскопов риск меньше, но не исключён. Относительным противопоказанием служит общее тяжёлое состояние больного в связи с основным или сопутствующим заболеванием, представляющим прямую угрозу жизни больного.

## ПОДГОТОВКА К ИССЛЕДОВАНИЮ

Накануне вечером лёгкий ужин (исключая продукты, способствующие газообразованию, — молоко, фрукты, овощи).

При отсутствии стула в течение 3 дней и более накануне исследования необходимо сделать очистительную клизму.

Исследование проводят строго натощак.

Пациенту следует объяснить принцип данной методики и этапы исследования; следует выяснить, нет ли у пациента аллергии к препаратам, которыми предполагается провести обезболивание.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

ЭГДС выполняют по общепринятой методике.

**Оборудование** — фиброгастроскоп (гастрофиброскоп, гастроскоп, фиброскоп) — эндоскоп с гибкой волоконной оптикой.

## ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТА

ЭГДС позволяет провести дифференциальный диагноз с желтухами неинфекционной этиологии, онкологическими процессами в верхних отделах ЖКТ, уточнить характер поражений при ВИЧ-инфекции (кандидоз пищевода, лимфома, саркома Капоши), описторхозе, фасциолёзе, хеликобактериозе и других инфекционных и паразитарных болезнях, выявить варикозно расширенные вены при циррозе печени вирусной этиологии.

## ОСЛОЖНЕНИЯ

Применение фиброгастроскопа обеспечивает практическую безопасность исследования. Однако при нарушении методики исследования возможны повреждения стенок пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки и даже их перфорация. В этих случаях необходимо экстренное хирургическое вмешательство.



Наиболее часто возникают осложнения общего характера, обусловленные непереносимостью препаратов, используемых для премедикации и анестезии.

Иногда возникают кровотечения после биопсии слизистой или после полипэктомии, удаления инородного тела, не требующие хирургического вмешательства.

## АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ

УЗИ, рентгенологическое исследование, включая КТ, МРТ.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Галлингер Ю.И., Клявин Ю.А., Ежова Г.И. Экстренная фиброгастроскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта // Хирургия. — 1975. — № 9. — С. 29–34.

Руководство по клинической эндоскопии / Под общ. ред. В.С. Савельева. — М.: Медицина, 1985. — 395 с.

# РЕКТОРОМАНОСКОПИЯ, КОЛОНОСКОПИЯ

## ЦЕЛИ

Дифференциальная диагностика инфекционных болезней, протекающих с диареей, глистных инвазий с воспалительными (ЯК, болезнь Крона и др.) и онкологическими заболеваниями толстой кишки. Оценка течения репарации слизистой оболочки при инфекционных болезнях, протекающих с деструкцией слизистой.

## ПОКАЗАНИЯ

Ректоромано- и колоноскопия показаны больному инфекционным заболеванием при подозрении на опухоль, ЯК и болезнь Крона, сохранении патологических примесей в испражнениях у больных с диареей.

Исследование используют в неотложных ситуациях при кишечных кровотечениях, кишечной непроходимости, наличии инородных тел.

Эти методы позволяют уточнить данные, полученные при рентгеновском, УЗИ или других исследованиях.

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Крайне тяжёлое состояние больного, поздние стадии сердечной и лёгочной недостаточности, свежий инфаркт миокарда, острое тифопаратифозное заболевание, острый дивертикулит, перитонит, операция на органах брюшной полости, тяжёлые формы язвенного и ишемического колита, молниеносный гранулематозный колит, техническая сложность проведения исследования (рак прямой кишки), беременность.

## ПОДГОТОВКА К ИССЛЕДОВАНИЮ

Подготовка к колоноскопии возможна двумя способами.

**Первый способ.** За 3–4 дня до исследования необходимо перейти на бесшлаковую диету, исключив из рациона свежие овощи и фрукты, бобовые, чёрный хлеб, капусту в любом виде (как свежую, так и прошедшую кулинарную обработку). Накануне исследования в 16:00 необходимо принять 40–60 г касторового масла. После самостоятельного стула необходимо сделать 2 клизмы по 1–1,5 л. Клизмы делают в 20:00 и 22:00. Утром в день исследования необходимо сделать ещё 2 такие же клизмы (в 7:00 и 8:00).

**Второй способ.** Накануне исследования выпить раствор макрогола (фор-транса\*) в 1 л воды в течение часа (с 15:00 до 16:00) по 1 стакану каждые 15 мин. Повторить эту же процедуру ещё 3 раза, т.е. по 1 л раствора каждый час до 19:00–20:00.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводится по общепринятой методике.

**Оборудование** — гибкие эндоскопы (фиброколоноскопы) с набором инструментов для биопсии и взятия материала для бактериологического исследования.

## ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Для **шигеллёза** характерно поражение дистального отдела толстой кишки (проктосигмоидит, сфинктерит). В тяжёлых случаях поражение может распространяться на весь кишечник. Степень выраженности морфологических изменений соответствует тяжести течения болезни. Изменения носят очаговый характер. Возможен катаральный, катарально-геморрагический проктосигмоидит, в более тяжёлых случаях воспаление носит фибринозный характер с образованием эрозий и язв. При этом язвенные дефекты, как правило, неглубокие, с выраженным воспалительным валом, имеющие чёткие контур, размером до 1 см.

При **сальмонеллёзе** поражение толстой кишки обнаруживают при гастроэнтероколитическом варианте болезни, имеется картина катарального проктосигмоидита, в редких случаях — катарально-фолликулярный или геморрагически-некротический колит.

При **кампилобактериозе** изменения в толстой кишке ограничиваются диффузным отёком и гиперемией, иногда с кровоизлияниями, в редких случаях — язвенно-некротические изменения.

При **иерсиниозном** колите могут выявить изъязвления в местах скопления лимфоидной ткани. В подвздошной кишке наблюдают продольные язвы, в толстой — овальные или точечные эрозии. Характерно наличие выраженного отёка в поражённых сегментах.

При **амёбиазе** на слизистой оболочке толстой кишки образуются язвы, которые увеличиваются по периферии и вглубь, достигая мышечного и (реже) серозного слоя. Рубцевание язв сопровождается образованием стриктур. Язвы резко отграничены от окружающей ткани, имеют неровные края. Дно язв покрыто некротическими массами, края подрытые и приподнятые, гиперемия вокруг язв не выражена. Язвы могут быть изолированными и множественными, локализуются преимущественно в слепой кишке. Вторая по частоте локализация — прямая и сигмовидная кишка, реже — ободочная кишка, аппендикс и терминальный отдел подвздошной кишки.

Для **балантидиаза** в начале болезни характерно развитие некротических участков небольших размеров, окружённых мелкими геморрагиями, в ободочной кишке. Затем некрозы переходят в язвы щелевидной формы с зазубренным краем, их размеры достигают 1×2 см. Язвы покрыты мелкозернистой творожистой массой.

## ОСЛОЖНЕНИЯ

Осложнения при колоноскопии встречаются очень редко. Возможна перфорация толстой кишки, кровотечение. В этих случаях необходимо срочное хирургическое вмешательство.

## АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ

Рентгенологические исследования, включая КТ и МРТ.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Маржатка З., Фёдоров Е.Д. Терминология, определения терминов и диагностические критерии в эндоскопии пищеварительного тракта. — 3-е изд., перераб. и доп. (первая публикация на русском языке). — Normed Verlag, 1996. — 141 с.

Marzhatka Z. Terminology, definitions and diagnostic criteria in digestive endoscopy // Scan. J. Gastroenterol. — 1984. — Vol. 19, suppl. 103. — P. 1–74.



# РАЗДЕЛ II

---

## МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

**Глава 7.** Немедикаментозные методы лечения  
инфекционных болезней

**Глава 8.** Фармакотерапия

# Глава 7

## Немедикаментозные методы лечения инфекционных болезней

Наряду с этиотропной терапией режим, диета, физиотерапевтические процедуры и санаторно-курортные мероприятия — неотъемлемые составляющие комплексного подхода к лечению инфекционных болезней.

### РЕЖИМ

При инфекционных болезнях пациентам в зависимости от общего состояния рекомендуют соблюдать четыре основных вида индивидуального режима: строгий постельный (запрещают сидеть), постельный (позволяют двигаться в постели, не покидая её), полупостельный (разрешают ходить по помещению) и общий (двигательную активность больного существенно не ограничивают).

### ДИЕТОТЕРАПИЯ

Диетотерапию пациентов строят на основе общих принципов лечебного питания с учётом патогенеза инфекционного заболевания, сопутствующей патологии. Пациентам необходима оптимально полноценная, щадящая диета с повышенным содержанием витаминов. Основные виды диет, назначаемых при инфекционных болезнях, представлены в табл. 7-1.

В тяжёлых случаях, когда больные не могут самостоятельно принимать пищу (кома, парез глотательных мышц, глубокие нарушения всасывания и переваривания пищи), используют зондовое питание специальными смесями (энпитамы), парентеральное и энтерально-парентеральное питание.

### ФИЗИОТЕРАПИЯ

Физические методы лечения применяют в периоде реконвалесценции острых форм (после исчезновения лихорадки и симптомов интоксикации), при хронических формах и затяжном течении инфекционных болезней. Крайне редко физиотерапию назначают и в лихорадочном периоде, например, аэрозольную терапию используют для купирования стеноза гортани при ОРЗ, а ультрафиолетовое облучение субэритемными дозами — при роже (табл. 7-2).

Таблица 7-1. Диетотерапия при инфекционных болезнях

Диета	Показания	Цель	Характеристика диеты и режим питания	Энергетическая ценность (ккал)
Стол № 0	Брюшной тиф*	Максимально механически и химически щадящая диета	Пища жидкая, используют наиболее легкоусвояемые продукты. Питание дробное (6-разовое)	1050
Стол № 1а, № 1б, № 1	Брюшной тиф*	Ускорение процесса рубцевания язв посредством назначения максимально механически и химически щадящей диеты	Пища жидкая и полужидкая (1а, 1б), протёртая (1), отварная или приготовленная на пару с повышенным содержанием витамина А* и витамина С*. Исключают вещества, возбуждающие желудочную секрецию. Питание дробное (6-разовое)	Стол № 1а — 2000–2100 Стол № 1б — 2600 Стол № 1 — 3000
Стол № 4	Брюшной тиф («без язв»), дизентерия, холера, сальмонеллёз, ПТИ, вирусные гастроэнтериты, кампилобактериоз, эшерихиоз	Обеспечение сбалансированного питания при нарушении пищеварения; уменьшение интенсивности броодильных и гнилостных процессов в кишечнике, уменьшение интоксикации	Диета щадящая. Ограничивают поступление в организм простых углеводов и жиров. Исключают продукты, вызывающие брожение и гниение в кишечнике, усиливающие секреторную функцию желудка, поджелудочной железы, печени. Пища жидкая, протёртая. Питание дробное (5–6-разовое)	2000–2100
Стол № 4б, № 4в	Переход от стола № 4 к рациональному питанию в период реконвалесценции	Обеспечение полноценного питания, способствующего восстановлению и стабилизации функций кишечника и других органов пищеварения	Диета полноценная, умеренно щадящая. Пища отварная, приготовленная на пару или запечённая. Питание 5–6-разовое	3000–3500
Стол № 5а	Острые и хронические (в стадии обострения) вирусные гепатиты; гепатит при сепсисе, лептоспирозе, иерсиниозе, орнитозе и инфекционном мононуклеозе, коксиеллёзе и малярии, амёбиазе и гельминтозах	Нормализация функциональной деятельности печени, жёлчных путей, поджелудочной железы, ограничение механического раздражения желудка и кишечника	Диета с ограничением жиров и высоким содержанием липотропных веществ, витаминов и жидкости. Исключают продукты, богатые пищевыми волокнами, холестерином, экстрактивными веществами, эфирными маслами, жареные блюда. Пища отварная, приготовленная на пару, протёртая. Питание 5–6-разовое	2500–3000
Стол № 5	Переход от стола № 5а к рациональному питанию в стадии выздоровления	Восстановление функций печени, холестеринового и жирового обмена, накопления гликогена в печени; стимуляция желчеотделения	Диета полноценная с некоторым ограничением жиров, повышенным содержанием витаминов, липотропных веществ и жидкости. Исключают те же продукты, что и в столе № 5а. Пища отварная, приготовленная на пару, запечённая (не измельчают). Питание 5–6-разовое	3000–3200

Окончание табл. 7-1

Стол № 7	Острый гломерулонефрит (с развитием ОПН) при малярии, лептоспирозе, вирусных ГП, скарлатине, сыпном тифе и сепсисе	Максимальное ограничение раздражения почек; уменьшение протеинурии, азотемии, снижение выраженности интоксикации	Диета полноценная, гипонатриевая, с умеренным ограничением белка и простых углеводов, повышенным содержанием витаминов С* и В*. Количество жидкости не ограничивают. Пища отварная, запечённая, без соли (на руки соль не выдают). Питание 5-разовое	2800–3200
Стол № 13	Острые инфекционные заболевания различной этиологии	Поддержание гомеостаза, снижение интоксикации, максимальное ограничение раздражения слизистой оболочки органов пищеварения	Диета полноценная с умеренным ограничением белков, жиров и соли, большим количеством углеводов, витаминов и жидкости. Пища отварная, приготовленная на пару (в виде пюре). Питание дробное (6-разовое)	2100–2500
Стол № 15	Инфекционные болезни, не требующие специальных диет; при переходе с других столов на полноценное питание	Обеспечение полноценным питанием в условиях стационара	Диета физиологически полноценная с нормальным содержанием белков, жиров, углеводов и витаминов. Обработка продуктов обычная. Питание 4–5-разовое	3000–3200

\* При обычном течении брюшного тифа назначают стол № 4. На 3-й нед болезни, когда образуются язвы, — диету № 16 (исключают молоко). При кровотечении в первые сутки — голод, на вторые сутки — стол № 0, затем — № 1а и № 1б.

Таблица 7-2. Физioterапевтические методы, используемые для комплексного лечения инфекционных болезней\*

Методы лечения	Показания к применению	Нозологическая форма
Электролечение постоянным током: гальванизация, лекарственный электрофорез	Поражение ЦНС и периферической нервной системы, астеновегетативная дистония, хронические гастриты и колиты, хронический артрит	Менингиты, энцефалиты, менингоэнцефалиты различной этиологии, ЦМВИ, полиомиелит, постгерпетическая невралгия, дифтерия, ботулизм, инфекционный мононуклеоз, кишечные инфекции, бруцеллёз, орнитоз, иерсиниозы, иксодовый клещевой боррелиоз, риккетсиозы
Импульсная электротерапия: электросонотерапия, диадинамотерапия	Астеновегетативный синдром, затяжная пневмония, полиартрит, поражения периферической нервной системы, ЖКТ, половых органов, оториноларингологические заболевания	Имелиты, постгерпетическая невралгия, инфекционный мононуклеоз, дифтерия, орнитоз и другие хламидиозы, микоплазмоз лёгких, коксиеллёз, туляремия, бруцеллёз, иерсиниозы, иксодовый клещевой боррелиоз, риккетсиозы, кишечные инфекции, осложнения ОРЗ и эпидемического паротита
Лечение переменным током: амплипульстерапия, интерференцтерапия, флюктуоризация	Поражение периферической нервной системы с болевым синдромом, хроническая пневмония, поражение суставов, половых органов, кожи	Имелиты, постгерпетическая невралгия, бруцеллёз, иерсиниозы, хламидиозы, иксодовый клещевой боррелиоз, туляремия, рожа, осложнения эпидемического паротита

Окончание табл. 7-2

Токи высокой частоты: ультратонотерапия, дарсонвализация, فرانكينизация; ультравысокочастотная терапия, индуктотермия	Поражение органов дыхания, периферической нервной системы, миокардиодистрофия, энцефалит, гепатит	Орнитоз, пневмохламидиоз, ОРВИ, микоплазмоз лёгких, коклюш, коксиеллёз, туляремия, дифтерия, мононуклеоз, ботулизм, герпес, энцефалиты (клещевой, герпетический), вирусные гепатиты, лептоспироз, сепсис
Лечение электромагнитными излучениями: сверхвысокочастотная терапия, крайне высокочастотная терапия	Поражение органов дыхания, периферической нервной системы, суставов и позвоночника	Орнитоз, пневмохламидиоз, ОРЗ, микоплазмоз лёгких, коксиеллёз, туляремия, ботулизм, бруцеллёз, иерсиниозы, иксодовый клещевой боррелиоз
Лечебное применение механических факторов: ультрафонофорез, ультразвуковая терапия	Поражение суставов (с выраженным болевым синдромом), органов дыхания, мочеполовой системы, оториноларингологические заболевания	Бруцеллёз, иерсиниозы, иксодовый клещевой боррелиоз, микоплазмоз лёгких, орнитоз, пневмохламидиоз, коксиеллёз, коклюш, туляремия, осложнения ОРЗ и эпидемического паротита
Лечение магнитным полем	Поражение периферической нервной системы, опорно-двигательной, дыхательной, сердечно-сосудистой системы и кожи	Полинейропатии, ОРЗ и ОРВИ различной этиологии, бруцеллёз, иерсиниозы, хламидиозы, рожа
Аэрозольтерапия: паровые, тепловлажные, влажные и масляные ингаляции; инсуффляции	Поражение дыхательной системы, отит, синуситы	ОРВИ (парагрипп, респираторно-синцитиальная вирусная инфекция, риновирусная инфекция), ОРЗ и их осложнения (ложный круп, отит, гайморит, фронтит, этмоидит)
Фототерапия: лечение инфракрасными и ультрафиолетовыми лучами	Поражение периферической нервной системы с болевым синдромом, вызывающие раны и язвы, болезни органов дыхания и оториноларингологические заболевания	Постгерпетическая невралгия, нейропатии и невриты, рожа, ОРЗ и их осложнения
Лазеротерапия	Длительно не заживающие раны, артриты, колиты, оториноларингологические заболевания	Рожа, туляремия, бруцеллёз, иерсиниозы, хламидиозы, дифтерия, затяжное течение и осложнения ОРЗ
Водолечение: гидротерапия, бальнеотерапия	Поражение периферической нервной системы, вегетативной нервной системы, ЖКТ, опорно-двигательного аппарата, органов дыхания, длительно не заживающие раны и язвы	Осложения, затяжное или хроническое течение вирусных гепатитов, кишечных инфекций, ОРЗ, рожа, бруцеллёза
Гипербарическая оксигенация	ОДН, сердечно-сосудистая, печёночная недостаточность и ОПН	Тяжёлое течение и осложнения вирусных гепатитов, дифтерии, менингитов и энцефалитов различной этиологии в остром периоде

\* Необходимо учитывать уровень доказательности (А, В, С, D, E) эффекта физического метода лечения, а также общие и индивидуальные противопоказания для его проведения (подробно описаны в руководствах по физиотерапии).



## САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Санаторно-курортное лечение — реабилитационный этап комплексной терапии больного, включающий сочетание природных физических факторов с физиотерапией, лечебной физкультурой (ЛФК), дозированной двигательной активностью и диетическим питанием. В таблице представлены основные показания для санаторно-курортного лечения при инфекционных болезнях с указанием профиля санатория (табл. 7-3).

**Таблица 7-3.** Показания для санаторно-курортного лечения инфекционных больных\*

Группа заболеваний	Заболевание, его признаки или симптомы	Форма, стадия, степень болезни	Профиль курорта или санатория
Заболевания сердечно-сосудистой системы	Инфекционный эндокардит (поражение аортального клапана)	В стадии стойкой ремиссии при недостаточности кровообращения (НК) не выше I стадии, без приступов стенокардии, сопутствующей артериальной гипертензии, нарушений сердечного ритма и проводимости	Местные кардиологические санатории. Климатические курорты: приморские, лесные равнинные
	Инфекционно-аллергический миокардит	По разрешении острых и подострых состояний при НК не выше IIA стадии	Местные кардиологические санатории
		Через 6–8 мес после разрешения острых состояний при компенсации кровообращения или НК не выше I стадии	Местные кардиологические санатории. Климатические курорты: приморские, лесные равнинные. Бальнеотерапевтические курорты с углекислыми, сероводородными, радоновыми, хлоридно-натриевыми и йодобромными водами
	Инфекционная кардиомиопатия	При НК не выше I стадии, без нарушений сердечного ритма и проводимости (допускают наличие редких экстрасистол и частичной блокады ножек пучка Гиса)	Как при инфекционно-аллергическом миокардите
Заболевания печени	Вирусный гепатит	Острый (в стадии выздоровления) и хронический (неактивный, без цирроза) вирусный гепатит с признаками остаточной активности процесса (при наличии незначительных отклонений биохимических показателей)	Местные санатории. Курорты с питьевыми минеральными водами. Курорты с питьевыми минеральными водами и лечебными грязями
Заболевания периферической нервной системы	Поражение тройничного, лицевого нерва, инфекционная полинейропатия	Невралгия тройничного нерва, неврит и невропатии лицевого нерва, синдром Гийена-Барре после перенесенных герпетических инфекций в раннем и позднем восстановительном периодах, включая наличие контрактур	Местные неврологические санатории. Курорты: грязевые, бальнеотерапевтические с сероводородными, радоновыми, йодобромными, хлоридными натриевыми, азотными кремнистыми термальными, мышьяковистыми минеральными водами

Заболевания ЦНС	Вирусные и бактериальные менингиты, энцефалиты и менингоэнцефалиты	Остаточные явления, включая гипоталамический, вегетососудистый синдром с редкими пароксизмами	Как при поражении ПНС (кроме грязевых курортов)
	Отдалённые последствия полиомиелита	В восстановительном, а также резидуальном периоде	Как при поражении периферической нервной системы
Заболевания суставов	Полиартрит	Полиартрит бруцеллёзный, иерсиниозный, хламидийный и некоторые другие состояния при активности процесса не выше II степени	Местные санатории для больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Курорты грязевые с хлоридными натриевыми, сероводородными, азотными кремнистыми термальными, йодобромными водами
Заболевания органов дыхания	Пневмония	Пневмония затяжного течения (длительность процесса — более 8 нед) при бактериальных и вирусных инфекциях, сопровождающаяся астенией, метапневмоническим бронхитом, а также с клиническими и рентгенологическими остаточными изменениями в лёгких, при ДН не выше I степени	Местные санатории. Климатические курорты
Заболевания почек	Нефротический синдром	При вирусных и бактериальных инфекциях в период ремиссии при удовлетворительном состоянии функций почек	Курорты климатические приморские (в тёплое время года)

\* Любое острое (до окончания срока изоляции) и хроническое (в период обострения) инфекционное заболевание — противопоказание для направления на курорты и в санатории.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Журналы «Физиотерапия, бальнеология, реабилитация», «Физиотерапевт», «Вопросы курортологии».

Пономаренко Г.Н. Основы доказательной физиотерапии. — Киев, 2005. — 336 с.

Пономаренко Г.Н. Физические методы лечения: Справочник по физиотерапии для врачей. — СПб., 2006. — 335 с.

Техника и методики физиотерапевтических процедур: Справочник / Под ред. В.М. Боголюбова. — М., 2006. — 403 с.

Улащик В.С., Лукомский И.В. Общая физиотерапия. — Минск, 2003. — 512 с.

Физиотерапия России-2002-2006: Справочники / Под ред. Г.Н. Пономаренко. — СПб.: Мир Медицины, 2002-2006.

Цыркунов В.М., Комар В.И., Васильев В.С. Немедикаментозное лечение инфекционных больных: Справочное пособие. — Минск: Вышэйшая школа, 1996. — 388 с.

Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. — М.: Медицина, 2007. — 1032 с.

# Глава 8

## Фармакотерапия

### АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

В качестве этиотропных средств используют лекарственные препараты, оказывающие антимикробное действие, относящиеся к различным фармакологическим группам (табл. 8-1). В настоящее время наиболее широко используют антибиотики. Антибиотики — вещества, продуцируемые микроорганизмами и способные избирательно подавлять жизнедеятельность других микроорганизмов. Избирательное действие предполагает, во-первых, активность только в отношении микроорганизмов при сохранении жизнеспособности клеток хозяина, во-вторых, действие антибиотиков распространяется только на определённые виды микробов. Помимо антибиотиков существует значительное число препаратов других фармакологических групп, полученных синтетическим путём, которые обладают антимикробным действием. К этим препаратам относят сульфаниламиды, препараты на основе триметоприма, производные нитрофурана, 8-оксихинолина, хиноксалина, фторхинолоны, нитроимидазолы и др. Учитывая повсеместное нарастание лекарственной устойчивости микроорганизмов, особое значение приобретает рациональная тактика использования антимикробных средств, поскольку тактические ошибки, допущенные при проведении этиотропной терапии, способствуют более быстрому формированию устойчивых штаммов. Этиотропная терапия рассматривает такую систему лечения, эффективность которой определяется взаимодействием трёх компонентов: «микроорганизм–лекарственный препарат–макроорганизм». Рациональную этиотропную терапию проводят с равноценным учётом этих трёх компонентов. Выбор антибиотика зависит в первую очередь от особенностей выделенного или предполагаемого возбудителя заболевания, его чувствительности к антибактериальному средству, локализации в организме. Необходимо также учитывать клинико-лабораторные данные, характеризующие особенности состояния больного, тяжесть течения инфекционного процесса, состояние иммунитета, возраст, функции почек и печени и др. Кроме того, успех антибиотикотерапии определяется в большей степени свойствами выбранного препарата, его фармакокинетическими параметрами, способностью к созданию в очаге локализации возбудителя в организме терапевтической концентрации антибактериального средства. Для того чтобы правильно выбрать ЛС из огромного количества препаратов с антибактери-

альным действием, зарегистрированных в России, необходимо отчётливо представлять принадлежность препарата к той или иной фармакологической группе, механизм и спектр его антимикробного действия, характер и частоту побочных явлений и др. Правильному выбору антимикробного препарата способствует точное представление о точке приложения, мишени воздействия того или иного средства на микробную клетку. Цитоплазма всех бактерий содержит ДНК, которая несёт генетическую информацию, рибосомы и гранулы с питательными веществами. Пространственная организация хромосомной ДНК осуществляется с участием ферментов топоизомераз (ДНК-гиразы и топоизомеразы IV). Топоизомеразы — мишень для действия хинолоновых антибактериальных препаратов. Подавляя активность топоизомераз, хинолоны нарушают пространственную организацию бактериальной ДНК и тормозят рост и размножение бактерий. Рибосомы (клеточная структура, в которой происходит синтез белка) — мишень действия других антибактериальных средств, блокирующих метаболические процессы, в результате чего угнетается биосинтез белка. С большой субъединицей рибосом связываются макролидные и линкосамидные антибиотики, а также хлорамфеникол, с малой субъединицей — аминогликозидные и тетрациклиновые антибиотики. При этом антибиотики не затрагивают функции эукариотических 80S-рибосом, этим объясняют избирательность действия антибиотиков.

**Таблица 8-1.** Классификация основных групп антимикробных препаратов

Антибиотики	Синтетические антибактериальные средства	Противогрибковые средства
Бета-лактамы: пенициллины, цефалоспорины, карбопенемы, монобактамы	Сульфаниламиды	Полиены
Аминогликозиды	Хинолоны и фторхинолоны	Азолы
Макролиды	Нитроимидазолы	Ингибиторы синтеза глюканов
Линкозамиды	Нитрофураны	Аллиламины
Гликопептиды	Производные хиноксалина	Флюоропиримидины
Оксазолидиноны	Производные 8-оксихинолина	—
Тетрациклины	Диаминопиридамы	ЛС других групп
Рифамицины	—	—
Полимиксины	—	—
Фузидины	—	—
Фениколы	—	—
Фосфомицин	—	—
Спектиномицин	—	—

Между внутренним содержимым бактериальной клетки и внешней средой имеется физический, осмотический и метаболический барьер — цитоплазматическая мембрана, представленная фосфолипидным бислоем и содержащая большое количество белков, которые выполняют, прежде всего, транспортную функцию. Непосредственно с внешней средой контактирует клеточная стенка, структура

и состав которой у различных бактерий разный, что определяет их способность по-разному воспринимать антимикробные препараты. У грамотрицательных бактерий существует дополнительная наружная мембрана снаружи от пептидогликанового слоя, в состав которой, помимо фосфолипидов, входят молекулы липополисахарида (ЛПС). ЛПС практически непроницаем для экзогенных гидрофильных соединений, к которым относят большинство питательных веществ и антибиотиков. Транспорт этих соединений внутрь клетки осуществляется через пориновые каналы — воронкообразные белковые структуры, встроенные в слой ЛПС. Гидрофобные соединения (из антибиотиков к ним относятся хинолоны, макролиды и тетрациклины) способны диффундировать через слой ЛПС. Входящие в состав внешней мембраны грамотрицательных микроорганизмов молекулы ЛПС, напротив, препятствуют проникновению сравнительно высокомолекулярных гидрофильных соединений (природных пенициллинов и гликопептидов). Этим и объясняют природную устойчивость грамотрицательных микроорганизмов к указанным антибиотикам.

### КЛАССИФИКАЦИЯ

Существующие классификации антибактериальных препаратов построены на основании механизма их действия, химического строения, противомикробного спектра, типа действия на микробную клетку.

- По механизму действия:
  - ✧ ингибиторы синтеза клеточной стенки микроорганизмов (пенициллины, цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы, гликопептиды, бацитрацин, циклосерин);
  - ✧ антибиотики, нарушающие молекулярную организацию и функции клеточных мембран (фосфомицин, полимиксин, нистатин, леворин, амфотерицин В);
  - ✧ антибиотики, подавляющие синтез белка и нуклеиновых кислот: ингибиторы синтеза белка на уровне рибосом (хлорамфеникол, тетрациклины, макролиды, линкомицин, клиндамицин, аминогликозиды), ингибиторы РНК-полимеразы (рифампицин).
- По химическому строению:
  - ✧  $\beta$ -лактамы (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы, ингибиторы  $\beta$ -лактамаз), аминогликозиды, макролиды, тетрациклины, хлорамфеникол, линкозамыны, гликопептиды, оксазолидиноны, рифамицины, полимиксины, фузидины и др.
- По спектру противомикробного действия:
  - ✧ препараты, действующие преимущественно на грамположительные и грамотрицательные кокки (стафилококки, стрептококки, менингококки, гонококки) и некоторые грамположительные палочки (коринобактерии, клостридии, листерии и др.). К ним относят бензилпенициллин, феноксиметилпенициллин, бициллины, пенициллиназоустойчивые пенициллины (оксациллин, диклоксациллин®), цефалоспорины I поколения, макролиды, ванкомицин, линкомицин;
  - ✧ антибиотики широкого спектра действия, активные в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: хлорамфеникол, тетрациклины, аминогликозиды, полусинтетические пенициллины широкого спектра действия (ампициллин, карбенициллин, азлоциллин), цефалоспорины II поколения (цефуроксим, цефтриаксон и др.);
  - ✧ антибиотики с преимущественной активностью в отношении грамотрицательных бактерий (полимиксины, цефалоспорины III поколения, монобактамы);

- По типу действия на микробную клетку:
  - ✧ бактерицидные (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы, комбинированные с ингибиторами  $\beta$ -лактамаз препараты, аминогликозиды, гликопептиды, рифампицин, полимиксины и др.);
  - ✧ бактериостатические (макролиды, тетрациклины, линкомицин, хлорамфеникол и др.).

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

### **$\beta$ -Лактамные антибиотики**

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

#### **Пенициллины**

Классификация пенициллинов

- Природные:
  - ✧ бензилпенициллин (пенициллин натриевая и калиевая соль\*), бензилпенициллина прокаин (новокаиновая соль пенициллина\*), бензилпенициллина бензатин, феноксиметилпенициллин.
- Полусинтетические:
  - ✧ изоксазолилпенициллины (оксациллин, флоксациллин®, диклоксациллин®);
  - ✧ аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин);
  - ✧ карбоксипенициллины (карбенициллин, тикарциллин);

- ✧ уреидопенициллины (азлоциллин, пиперациллин);
- ✧ ингибиторозащищённые пенициллины (амоксиклав + клавулановая кислота, ампициллин + сульбактам, тикарциллин + клавулановая кислота, пиперациллин + тазобактам).

Основа химической структуры пенициллинов — 6-аминопенициллановая кислота. Несмотря на появление новых антибиотиков и других ЛС с антимикробным действием пенициллины продолжают широко использовать в клинической практике, поскольку они имеют ряд преимуществ. Препараты этой группы действуют бактерицидно, обладают низким уровнем токсичности, позволяющим использовать широкий диапазон дозировок, и сравнительно дешёвы. Однако эти препараты высоко аллергогенны и имеют перекрёстную аллергию между собой. Природные пенициллины образуются в процессе роста грибов (бензилпенициллин, его соли и эфиры, феноксиметилпенициллин), полусинтетические пенициллины получают путём модификации молекулы природных пенициллинов.

### **Природные пенициллины**

Спектр антимикробного действия одинаков у бензилпенициллина и феноксиметилпенициллина. Эти препараты активны в отношении грамположительных кокков (стрептококков, пневмококков, стафилококков), однако необходимо учитывать, что большинство штаммов стафилококков в настоящее время приобрели устойчивость к бензилпенициллину, так как вырабатывают  $\beta$ -лактамазу, под влиянием которой происходит разрыв  $\beta$ -лактамного кольца молекулы пенициллина. Это приводит к потере его антимикробной активности. Чувствительны к пенициллину также грамотрицательные кокки, нейссерии, грамположительные палочки (возбудители дифтерии, сибирской язвы, листериоза), спирохеты, а также анаэробы: спорообразующие — клостридии (возбудители столбняка и газовой гангрены) и неспорообразующие (пептострептококки, фузобактерии, актиномицеты).

Феноксиметилпенициллин, в отличие от бензилпенициллина, не разрушается соляной кислотой, поэтому его можно применять внутрь. Природные пенициллины назначают при заболеваниях, вызванных чувствительной флорой: ангине, скарлатине, внебольничной пневмонии, роже, септическом эндокардите, менингококковом и пневмококковом менингитах, гнойных инфекциях кожи и мягких тканей, сифилисе, гонорее, анаэробных клостридиальных (газовой гангрене, столбняке) и неклостридиальных инфекциях, вызванных неспорообразующими анаэробами, актиномикозе. Противопоказания — аллергические реакции на пенициллины или препараты, входящие в состав лекарственной формы.

### **Полусинтетические пенициллины**

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

Спектр антимикробного действия изоксазолилпенициллинов близок к бензилпенициллину и отличается от него лишь активностью в отношении пенициллиназообразующих стафилококков. В связи с этим основное показание для назначения оксациллина и других препаратов этой группы — стафилококковая инфекция (пневмония, бронхит, абсцесс лёгкого, уретрит, простатит, пиелонефрит, инфекции кожи и мягких тканей, сепсис, септический эндокардит, остеомиелит и др.). Однако в 5–15% случаев выделяют стафилококки, устойчивые к оксациллину. В этом случае клинического эффекта можно добиться, увеличивая суточную дозу антибиотиков или комбинируя их с аминогликозидами. Пенициллины, резистентные к пенициллиназе, кислотоустойчивы, их можно назначать внутрь.



Для аминопенициллинов характерен широкий спектр антимикробного действия. Они активны в отношении тех микробов, на которые действуют природные пенициллины, при этом несколько активнее в отношении энтерококков (*Enterococcus faecalis*), стрептококков, которые часто вызывают хронические инфекции мочевыводящих путей, септический эндокардит. Они слабее действуют на другие стрептококки, пенициллинчувствительные стафилококки, спирохеты, анаэробы, но сильнее, чем оксациллин. Аминопенициллины воздействуют на ряд грамотрицательных бактерий: кишечную палочку, индолположительные штаммы протей (*P. mirabilis*), сальмонеллы, шигеллы, *H. influenzae*, однако не активны в отношении штаммов, продуцирующих  $\beta$ -лактамазы (15–30% штаммов кишечной палочки и протей, 25–40% штаммов гемофильной палочки, 80–90% штаммов клебсиеллы).

Ампициллин не активен в отношении синегнойной палочки, клебсиеллы, индолположительных штаммов протей, серрации, стафилококков, образующих пеницилиназу. Устойчив в кислой среде, плохо проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), выводится с мочой и жёлчью. Возможны аллергические реакции, диспептические расстройства, дисбактериоз, в 5–10% случаев возникает «ампициллиновая сыпь», не связанная с аллергией на пенициллины, особенно часто возникающая при лечении инфекционного мононуклеоза.

Амоксициллин — производное ампициллина, близкий к нему по спектру активности. Имеет лучшие фармакокинетические показатели: при приёме внутрь лучше всасывается, биодоступность составляет 95% и не зависит от приёма пищи, даёт более высокие и стабильные концентрации в крови, лучше проникает в некоторые ткани (в частности, в бронхолёчную), диарея возникает значительно реже, чем при лечении ампициллином. Имеет более длительный период полувыведения, поэтому его применяют с интервалом в 8 ч. В нижних отделах ЖКТ концентрации препарата низкие, в связи с чем он неприменим для лечения кишечных инфекций. В настоящее время амоксициллин считают оптимальным средством в амбулаторной практике при лечении инфекций ЛОР-органов, дыхательных и мочевыводящих путей.

Карбоксипенициллины (карбенициллин, тикарциллин) и уреидопенициллины (азлоциллин, пиперациллин) имеют широкий спектр антимикробного действия, близкий к ампициллину, но значительно менее активны против грамположительных кокков. Основное достоинство этих препаратов состоит в том, что они проявляют активность против синегнойной палочки, а также против некоторых ампициллиноустойчивых грамотрицательных бактерий (энтеробактер, цитробактер, серрация, клебсиелла, индолположительные штаммы протей, морганелла и др.). Разрушаются пеницилиназой стафилококков. Основное показание для назначения препаратов этих групп — синегнойная инфекция, чаще в сочетании с амногликозидами, а также тяжёлая инфекция мочевыводящих путей, брюшной полости и малого таза, жёлчных путей, вызванных чувствительными микроорганизмами, в том числе и бактероидами. Разрушаются в кислой среде, поэтому назначаются только парентерально. Азлоциллин превосходит карбенициллин по антисинегнойной активности, действует на некоторые штаммы *P. aeruginosa*, устойчивые к карбенициллину. Пиперациллин по спектру активности аналогичен азлоциллину, но более активен против синегнойной, кишечной палочек, клебсиеллы, энтеробактера, серрации. Наиболее частые побочные эффекты при лечении пенициллинами — гипернатриемия, гипокалиемия, кровоточивость, особенно при лечении карбоксипенициллинами.

#### **Комбинации пенициллинов и ингибиторов $\beta$ -лактамаз (ингибиторозащищённые пенициллины)**

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



Клавулановая кислота, сульбактам, тазобактам — соединения, которые, так же как и пенициллин, содержат в своей структуре  $\beta$ -лактамное кольцо. Они обладают очень слабым антибактериальным эффектом, однако способны инактивировать  $\beta$ -лактамазы многих бактерий. Действие комбинированных препаратов, содержащих пенициллины широкого спектра действия и ингибиторы  $\beta$ -лактамаз, основано на том, что ингибиторы  $\beta$ -лактамаз связывают ферменты, продуцируемые бактериями, и защищают содержащиеся в составе этих препаратов пенициллины широкого спектра от действия  $\beta$ -лактамаз. В результате резистентные к ампициллину (амоксциллину) или тикарциллину (пиперациллину) штаммы микроорганизмов становятся чувствительными к комбинации этих препаратов с ингибиторами  $\beta$ -лактамаз.

Показания для назначения этих препаратов — инфекции различных локализаций (дыхательных, мочевыводящих, желчевыводящих путей), интраабдоминальные и тазовые инфекции, сепсис, инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов, особенно при высоком риске наличия возбудителей, продуцирующих  $\beta$ -лактамазы (хронические инфекции, внутрибольничная инфекция и т.д.). Наиболее широким спектром антимикробной активности обладает пиперациллин + тазобактам. Выявлена его высокая эффективность при лечении тяжёлых госпитальных инфекций, а в сочетании с аминогликозидами — при лечении инфекций в реанимационных отделениях и больных с лихорадкой и агранулоцитозом.

### Цефалоспорины

Цефалоспорины — препараты, имеющие широкий спектр антимикробного действия, бактерицидный механизм действия, низкий уровень токсичности и хорошую переносимость, в том числе при использовании максимальных доз. В зависимости от спектра антимикробной активности различают цефалоспорины I, II, III и IV поколений. Каждое последующее поколение цефалоспоринов отличается от предыдущего более широким спектром антимикробного действия и большей устойчивостью к  $\beta$ -лактамазам. Кроме того, цефалоспорины принято разделять на пероральные и парентеральные, а также на препараты по преимущественной активности, например, цефалоспорины с антисинегнойной активностью. К нежелательным реакциям применения цефалоспоринов относят аллергические реакции, в том числе перекрёстные с пенициллином, гипопротромбинемию, геморрагический синдром, диспептические явления, флебиты при парентеральном применении.

Цефалоспорины I поколения: для парентерального применения — *цефазолин*, *цефалотин*; для приёма внутрь — *цефрадин*, *цефалексин*, *цефадроксил*.

Цефалоспорины I поколения наиболее активны в отношении грамположительных кокков (стафилококков, пневмококков) и некоторых грамотрицательных бактерий (кишечной палочки, клебсиелл). Слабо действуют на гемофильную палочку и моракселлу. Препараты нестабильны к действию  $\beta$ -лактамаз грамотрицательных бактерий, но устойчивы к пенициллиназе, вырабатываемой стафилококками. Эти препараты выводятся преимущественно с мочой, хорошо проникают через гистиоцитарные барьеры, кроме ГЭБ, поэтому их не используют для лечения менингитов. Препараты этой группы представляют альтернативу пенициллинам в лечении различных инфекций, вызванных грамположительными бактериями. Назначают при инфекциях дыхательных, мочевыводящих и желчевыводящих путей, инфекциях кожи, мягких тканей, костей и суставов, а также для профилактики послеоперационных осложнений.

Цефалоспорины II поколения: для парентерального применения — *цефамандол*, *цефокситин*, *цефотетан*®, *цефметазол*®, *цефуроксим*; для приёма внутрь — *цефуроксим*, *цефаклор*.

Цефалоспорины II поколения обладают более высокой активностью в отношении грамотрицательных бактерий и более широким спектром действия (по

сравнению с препаратами I поколения) в отношении различных штаммов протей, гемофильной палочки, моракселлы, клебсиеллы, кишечной палочки, сальмонеллы, шигеллы. По действию на грамположительные бактерии и анаэробы сходны с цефалоспорином I поколения. Так же как и цефалоспорины I поколения, не действуют на синегнойную палочку, кампилобактер, индолположительные штаммы протей. Препараты этой группы используют в клинической практике для лечения инфекций различной локализации: дыхательных, мочевыводящих и желчевыводящих путей, кожи и мягких тканей (в том числе и внутрибольничных), сепсиса, интраабдоминальных и тазовых инфекций и с профилактической целью в хирургической практике.

Цефалоспорины III поколения: для парентерального применения — *цефотаксим*, *цефоперазон*, *цефтриаксон*, *цефтизоксим*, *цефтазидим*, *цефиксим*, *цефоперазон*, *цефтазидим*; для приёма внутрь — *цефтибутен*, *цефподоксим*®.

Цефалоспорины III поколения обладают особенно высокой активностью против грамотрицательных бактерий из семейства *Enterobacteraceae*, включая множество устойчивых госпитальных штаммов нейссерий, гемофильной палочки. В отношении грамположительных кокков, особенно стафилококков, их активность несколько ниже, чем у цефалоспоринов I–II поколений. Среди цефалоспоринов III поколения различают препараты, действующие на синегнойную палочку, и препараты, обладающие слабой антипсевдомонадной активностью. Преимущество цефалоспоринов III поколения — активность в отношении некоторых типичных госпитальных патогенов и большая устойчивость к действию β-лактамаз, недостаток — незначительная антистафилококковая активность. В основном их применяют в качестве резервных (при отсутствии эффекта от других антибиотиков) при внутрибольничной грамотрицательной инфекции любой локализации: госпитальные инфекции, вызванные множественно устойчивой грамотрицательной флорой, и тяжёлые формы инфекций нижних дыхательных и мочевыводящих путей, менингите, интраабдоминальных и тазовых инфекциях, сепсисе, инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов. В тяжёлых случаях, при смешанных инфекциях сочетают с аминогликозидами, метронидазолом. Выраженной антианаэробной активностью обладает цефокситин.

Цефалоспорины IV поколения: *цефпиром*®, *цефепим*.

Цефалоспорины IV поколения характеризуются более широким спектром антибактериальной активности, чем цефалоспорины III поколения. Высокоактивны в отношении большинства грамотрицательных бактерий, в том числе продуцирующих β-лактамазы. Цефалоспорины IV поколения стабильны по отношению к действию различных β-лактамаз. Практически для всех цефалоспоринов характерно отсутствие активности в отношении энтерококков.

Работы по химической модификации цефалоспоринов позволили внедрить в медицинскую практику оральные цефалоспорины. Существенное преимущество оральных цефалоспоринов перед природными и полусинтетическими пенициллинами — устойчивость к гидролизу стафилококковыми β-лактамазами, поскольку 80% стафилококков продуцируют этот фермент. Основные показания для применения этой группы антибиотиков прежде всего инфекции лёгкой и средней тяжести. Эти препараты используют при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей (отит, синусит, фарингит, пневмония и др.), хотя цефалоспорины для приёма внутрь не перекрывают весь спектр потенциальных возбудителей инфекций этой локализации. Рекомендуют все цефалоспорины, применяемые для приёма внутрь, кроме цефалексина, который неактивен в отношении гемофильной палочки и слабоактивен в отношении пневмококков. Хламидии, микоплазмы, легионеллы и коксиеллы, на которые не действуют оральные цефалоспорины, встречаются достаточно редко (не более 10%). Оральные цефалоспорины эффективны также при инфекциях мочевыводящих путей, поскольку три ведущих этиологических

агента (кишечная палочка, протей и клебсиелла) чувствительны к этой группе препаратов. При этом лучше использовать цефалоспорины III поколения, поскольку они обладают максимальной активностью в отношении грамотрицательной микрофлоры. Исключение составляют случаи, когда заболевания вызваны энтерококками, на которые цефалоспорины не действуют. В большинстве случаев негоспитальных инфекций кожи и мягких тканей (фурункулы, абсцессы, пиодермии и др.) причина заболевания — стафилококки и стрептококки, в связи с этим целесообразно использование оральных цефалоспоринов I и II поколения. Эти препараты рекомендуют также назначать через 3–4 дня после лечения парентеральными антибиотиками при появлении клинического эффекта.

### **Комбинации цефалоспоринов и ингибиторов $\beta$ -лактамаз**

#### *Цефоперазон + сульбактам*

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

### **Карбапенемы**

#### *Имипенем, меропенем, эртапенем*

Карбапенемы относят к группе  $\beta$ -лактамных антибиотиков. Обладают самым широким спектром антимикробного действия среди всех применяющихся в настоящее время  $\beta$ -лактамных антибиотиков, охватывающим грамположительные и грамотрицательные аэробные и анаэробные бактерии, включая штаммы, устойчивые к цефалоспорины III поколения. Эти препараты — оптимальные ЛС для эмпирической терапии тяжёлых госпитальных инфекций, в том числе вызванных микроорганизмами, устойчивыми к цефалоспорином и фторхинолонам. В отличие от цефалоспоринов активны в отношении *L. monocytogenes*. Оксациллинрезистентные штаммы стафилококков устойчивы к карбапенемам, как и к другим  $\beta$ -лактамам.

Имипенем высокоактивен в отношении некоторых грамположительных кокков (стрептококки, пневмококки), большинства грамотрицательных палочек (семейства кишечной группы, гемофильной палочки, синегнойной палочки, клебсиеллы, моракселлы, гонококков, менингококков, легионелл и др.), анаэробов, включая *B. fragilis*, актиномицетов. Умеренно активен в отношении стафилококков и энтерококков, листерий; не активен в отношении резистентных стафилококков, хламидий, микоплазм. Действует бактерицидно. Характеризуются более высокой устойчивостью к действию микробных  $\beta$ -лактамаз. Недостаток имипенема — его выраженная инактивация в организме вследствие гидролиза  $\beta$ -лактамного кольца энзимом почек — дегидропептидазой. Вследствие этого с мочой выделяется лишь 5–40% введённой дозы. Для предупреждения метаболизма имипенема в почках его применяют вместе со специфическим ингибитором почечной дегидропептидазы — цилостатином, не обладающего антибактериальной активностью. В результате экскреция с мочой неизменённого имипенема увеличивается до 70%.

Имипенем — антибиотик резерва, назначаемый при тяжёлых внутрибольничных инфекциях, особенно вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов, а также при смешанных инфекциях дыхательных и мочевыводящих путей, интраабдоминальных и тазовых инфекциях, сепсисе, эндокардите, инфекциях кожи, мягких тканей, костей и суставов.

Меропенем имеет сходный с имипенемом спектр действия, но превосходит его по активности в отношении грамотрицательных бактерий, несколько уступая ему в отношении стафилококков. Меропенем стабилен к почечной дегидропептидазе, поэтому применяется без цилостатина. Кроме того, меропенем не обладает нейро-

токсическим действием, в связи с чем его можно применять для лечения инфекций ЦНС (использование имипенема может сопровождаться развитием судорог и поэтому не рекомендуется для лечения менингитов). Меропенем высокоактивен в отношении синегнойной палочки. Эртапенем не обладает активностью против синегнойной палочки. В отношении стафилококков и стрептококков эртапенем и имипенем более активны, чем меропенем.

### **Монобактамы**

*Азтреонам.* Обладает активностью только в отношении аэробных грамотрицательных бактерий (кишечной палочки, сальмонелл, шигелл, энтеробактера, клебсиелл, протей, синегнойной палочки, серрации, гемофильной палочки, цитробактера, провиденции и др.), высокой устойчивостью к действию  $\beta$ -лактамаз и мощным бактерицидным эффектом. Азтреонам способен действовать на госпитальные штаммы грамотрицательной инфекции, устойчивые к аминогликозидам, пенициллинам с антисинегнойной активностью и цефалоспорины III поколения. Применяют при сепсисе, инфекциях дыхательных и мочевыводящих путей, интраабдоминальных и тазовых инфекциях (в сочетании с антиаэробными препаратами), инфекциях кожи, мягких тканей, костей и суставов.

### **Аминогликозиды**

Препараты этой группы имеют широкий спектр антимикробного действия, мощное и более быстрое, чем у  $\beta$ -лактамных антибиотиков, бактерицидное действие, редко вызывают аллергические реакции, однако уровень токсичности этих препаратов значительно выше. Спектр активности включает грамположительные и грамотрицательные бактерии, в большей степени к аминогликозидам чувствительны грамотрицательные. Аминогликозиды II–III поколений действуют на синегнойную палочку. Стрептококки, в том числе и энтерококки, а также гонококки, менингококки умеренно чувствительны к этим препаратам. Стрептомицин и канамицин воздействуют на микобактерию туберкулёза. Анаэробы не чувствительны к аминогликозидам. В зависимости от спектра антимикробной активности различают аминогликозиды I, II, III и IV поколений. Каждое последующее поколение аминогликозидов отличается от предыдущего более широким спектром антимикробного действия и большей устойчивостью к  $\beta$ -лактамазам. Аминогликозиды относятся к ингибиторам синтеза белка на стадии связывания с 30S-субъединицей бактериальной рибосомы. Аминогликозиды не всасываются в ЖКТ, их назначают внутрь для деконтаминации кишечника. Хорошо всасываются при введении внутримышечно. По сравнению с  $\beta$ -лактамами хуже проходят через различные тканевые барьеры: ГЭБ, в бронхиальный секрет, жёлчь. В печени не метаболизируются, выводятся с мочой в неизменённом виде. Показания для применения — тяжёлые, главным образом внутрибольничные инфекции, вызванные грамотрицательными аэробными бактериями (сепсис, эндокардит, пиелонефрит, перитонит). При синегнойной инфекции используют часто в комбинации с карбокси- или уреидопенициллинами, при стафилококковой инфекции — в сочетании с  $\beta$ -лактамами, при инфекции, вызванной энтерококками — в сочетании с пенициллином или ампициллином. Применяют при туберкулёзе, чуме, туляремии, бруцеллёзе. К нежелательным реакциям относят ото- и нефротоксичность, нервно-мышечную блокаду. Имеют узкий коридор безопасности, т.е. небольшой разрыв между терапевтическим и неблагоприятным действием, в связи с чем при использовании препаратов этой группы следует предпринимать меры безопасности (фармакокинетический контроль в целях обеспечения на эффективном и безопасном уровнях концентраций аминогликозидов в крови, контроль функций почек, слуха и вестибулярного аппарата). Аминогликозиды имеют выраженный постантибиотический эффект, длительность которого при однократном введении суточной дозы составляет 5–7 ч (при введении 3 раза в сутки продолжительность постантибиотического

эффекта составляет 1–2 ч). Исследования, проведённые в последние годы, показывают, что при однократном введении больным суточной дозы аминогликозидов риск развития нефротоксического действия препарата существенно снижается без уменьшения выраженности клинического эффекта, что объясняют меньшей кумуляцией аминогликозидов в корковом слое почек.

Аминогликозиды I поколения: *стрептомицин, неомицин, канамицин, мономицин*<sup>\*</sup>.

Использование препаратов I поколения в настоящее время резко ограничено из-за их высокой токсичности и широкой распространённости устойчивых к их действию штаммов. В клинической практике используют стрептомицин (например, при лечении туберкулёза, чумы), неомицин и мономицин<sup>\*</sup> для деконтаминации кишечника в предоперационном периоде, при печёночной коме. Парентеральное использование этих препаратов запрещено. Канамицин наименее токсичный аминогликозид I поколения. В отличие от аминогликозидов II и III поколений действует на микобактерию туберкулёза, но уступает им по активности по отношению к пневмококку, энтерококку и госпитальным штаммам грамотрицательных бактерий. Не действует на синегнойную палочку. Применяют парентерально при системных инфекциях различной локализации, включая туберкулёз.

Аминогликозиды II поколения: *гентамицин, тобрамицин, сизомицин*.

В отличие от аминогликозидов I поколения действуют на синегнойную палочку. Тобрамицин и сизомицин в отношении неё более активны, чем гентамицин, однако нередко отмечают перекрёстную устойчивость микрофлоры ко всем трём препаратам.

Аминогликозиды III поколения: *нетилмицин, амикацин*.

Эти препараты — наиболее мощные аминогликозиды. Они действуют на штаммы, устойчивые к аминогликозидам I и II поколений, и некоторые штаммы, резистентные к нетилмицину. Используют для лечения наиболее тяжёлых форм инфекций, вызванных полирезистентными грамотрицательными бактериями.

### Тетрациклины

*Тетрациклин, окситетрациклин, доксициклин*. Препараты широкого спектра антимикробного действия, обладающие бактериостатической активностью в отношении грамположительных (стафилококки, в том числе пенициллиназообразующие, стрептококки, пневмококки, клостридии, листерии, палочка сибирской язвы), а также грамотрицательных бактерий (кишечная палочка, шигелла, сальмонелла, клебсиелла, гонококки, менингококки и др.), анаэробов (клостридий, фузобактерий), микоплазм, хламидий, риккетсий, холерного вибриона, спирохет, актиномицетов, в высоких концентрациях — в отношении некоторых простейших. Механизм действия состоит в подавлении синтеза белка в бактериальной клетке на уровне 30S-рибосом. Тетрациклины не действуют на синегнойную палочку, протей, серрации. Недостатки этих антибиотиков — бактериостатический механизм антимикробного действия и высокий риск побочных реакций (желудочно-кишечные нарушения, фотосенсибилизация, окрашивание зубов у детей в коричневый цвет, псевдомембранозный колит и др.), а также распространение устойчивых штаммов различных бактерий (около 50% стафилококков, 70% *B. fragilis*), которое сформировалось в результате широкого применения этих антибиотиков в клинической практике. Появление более эффективных и безопасных антибиотиков привело к сужению показаний к назначению тетрациклинов, и в настоящее время они остаются средством выбора при лечении инфекций, вызванных хламидиями, риккетсиями, микоплазмами (атипичные пневмонии, неспецифические уретриты и другие генитальные инфекции), а также используются при лечении орнитоза, легионеллёза, системного клещевого боррелиоза, иерсиниоза, бруцеллёза, туляремии, холеры, трахомы и др. Доксициклин в настоящее время считают опти-

мальным антибиотиком тетрациклиновой группы. Он обладает наиболее высокой антибактериальной активностью, хорошо всасывается в ЖКТ, длительное время циркулирует в организме, в связи с чем может применяться 1 раз в сутки, переносится лучше, чем все другие тетрациклины.

### Макролиды

Спектр действия макролидов сходен с природными пенициллинами. Макролиды активны в отношении грамположительных кокков (стрептококков, стафилококков, пневмококков), микоплазмы, легионеллы, уреаплазмы, хламидий, спирохет, гоно- и менигококков, кампилобактера, а также возбудителя коклюша, дифтерии. Характеризуются бактериостатическим механизмом антибактериального действия, хотя при высоких концентрациях в отношении некоторых видов микроорганизмов возможен бактерицидный механизм. Для макролидов характерен низкий уровень токсичности, минимальное количество противопоказаний. В связи с отсутствием перекрёстной аллергии с  $\beta$ -лактамами могут назначаться при их непереносимости. Макролиды входят в группу MLS-антибиотиков (макролиды, линкозамы и стрептограмины), имеющих одинаковый механизм действия. Наблюдают обратимое связывание с различными доменами каталитического пептидил-трансферазного центра 50S-субъединицы рибосом. В результате этого нарушаются процессы транслокации/транспептидации и преждевременно отщепляется растущая тРНК-полипептидная цепочка, что приводит к прекращению сборки белковой молекулы.

Природные макролиды: *эритромицин*, *джозамицин*, *мидекамицин*, *спирамицин*.

Эритромицин можно использовать при аллергии к пенициллинам и как препарат выбора при инфекциях верхних дыхательных путей (фарингите, тонзиллите; синусите, отите), нижних дыхательных путей (бронхите, пневмонии), при кампилобактериозе, дифтерии, коклюше, скарлатине, роже, стафилококковой инфекции. Эритромицин хорошо проникает в ткани и клетки организма, поэтому высокоактивен в отношении внутриклеточно расположенных микроорганизмов, показан при хламидийной и микоплазменной инфекциях, при легионеллёзе. Наиболее частыми нежелательными эффектами являются симптомы со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, понос).

Полусинтетические макролиды: *азитромицин*, *klarитромицин*, *рокситромицин*.

Новые макролиды по спектру активности близки к эритромицину, но значительно более активны в отношении грамотрицательных бактерий, особенно гемофильной палочки и *M. catarrhalis*. Кроме того, азитромицин обладает лучшими фармакокинетическими характеристиками, хорошо всасывается в ЖКТ, имеет более длительный период полувыведения, чем эритромицин, в связи с чем может назначаться 1 раз в сутки и сохранять лечебный эффект в течение 5 суток после отмены. Концентрация препарата в тканях в десятки раз превышает концентрацию в крови. Азитромицин проникает внутрь клеток, способен накапливаться в лейкоцитах, которые транспортируют его в очаги воспаления. Выделяется из организма преимущественно с жёлчью, в меньшей степени — с мочой. Реже, чем при лечении эритромицином, отмечают побочные реакции со стороны ЖКТ.

Новые макролиды назначают амбулаторным и стационарным больным по тем же показаниям, что и эритромицин.

### Линкозамиды

*Линкомицин*, *клиндамицин*. Препараты с узким спектром антимикробного действия активны главным образом в отношении грамположительных кокков (стафилококков и стрептококков, кроме энтерококков) и неспорообразующих анаэробов. Действуют на микоплазмы, гемофильную палочку, возбудителя сибирской язвы. В отличие от макролидов неэффективны в отношении гоно- и менигококков.



Действуют бактериостатически. Механизм действия состоит в обратимом связывании с пептидилтрансферазным центром 50S(23S)-субъединицы рибосом. В результате этого нарушается сборка белковой молекулы. ЛС, угнетающие синтез белков микробной клетки, обладают выраженным постантибиотическим эффектом в отношении чувствительных микроорганизмов. Это, вероятно, обусловлено их фиксацией в течение определённого времени в местах связывания на рибосомах. Хорошо накапливаются в костной ткани. Отсутствует перекрёстная аллергия к пенициллинам. Нежелательные эффекты — тошнота, рвота, диарея, наиболее опасен псевдомембранозный колит, развивающийся в результате подавления неспорообразующих анаэробов кишечника и размножения *C. difficile*, продуцирующий энтеротоксин. Являются препаратами резерва при стафилококковых и стрептококковых инфекциях, а также инфекции, вызванной неспорообразующими анаэробами: инфекции дыхательных путей, кожи, мягких тканей, костей, суставов, интраабдоминальные и тазовые инфекции, сепсис. При тяжёлых интраабдоминальных и тазовых инфекциях необходимо сочетать эти препараты с аминогликозидами или другими антибиотиками, действующими на грамотрицательные бактерии.

### Гликопептиды

**Ванкомицин, тейкопланин®.** Препараты с узким спектром антимикробного действия активны главным образом в отношении грамположительных кокков и бактерий (стафилококков, стрептококков, пневмококков и энтерококков), а также возбудителей дифтерии, сибирской язвы и клостридий (включая *Cl. difficile*). В настоящее время являются базовыми ЛС для лечения госпитальных инфекций, вызванных полирезистентными стафилококками и энтерококками. Действуют бактериостатически на энтерококки, коагулазонегативные стафилококки, некоторые стрептококки группы *Viridans*, на другие микроорганизмы — бактерицидно. Механизм действия состоит в нарушении синтеза клеточной стенки в результате блокады образования пептидогликана (гликопептиды и β-лактамы воздействуют на разные этапы синтеза пептидогликана). Кроме того, гликопептиды нарушают структуру и функцию цитоплазматической мембраны и синтез РНК на уровне рибосом. Не всасываются при местном применении. Ванкомицин при внутримышечном введении оказывает местное раздражающее действие, основной путь введения — внутривенно капельно, струйное введение приводит к развитию коллапса и синдрома «красного человека». Через ГЭБ проникает при воспалении оболочек мозга. Выводится почками. Особенно важна возможность использования при аллергии к пенициллину. Препарат гемо-, нефро- и ототоксичен, особенно при длительном применении. Ванкомицин используют для лечения тяжёлых инфекций, часто угрожающих жизни больного, вызванных резистентными стафилококками или энтерококками (пневмония, сепсис, абсцесс мозга и лёгких, перитонит, менингит, остеомиелит, эндокардит). Препарат показан лицам с нарушенным иммунитетом и при нейтропении. Внутрь назначают при псевдомембранозном энтероколите.

### Оксазолидиноны

**Линезолид.** Первый антибиотик из класса оксазолидинонов нового класса синтетических антибиотиков за последние 30 лет. Активен в отношении грамположительных возбудителей (стафилококков, энтерококков, в том числе устойчивых к ванкомицину, пневмококков, различных стрептококков групп А, В, С, а также *Viridans*), анаэробных кокков, клостридий. Грамотрицательные аэробы природно устойчивы к линезолиду, за исключением нейссерий, гемофильной палочки, легионелл, возбудителя коклюша, которые к линезолиду умеренно чувствительны. Механизм действия связан с ингибированием синтеза белка в рибосомах

бактериальной клетки, но, в отличие от других антибиотиков, ингибирующих синтез белка, линезолид действует на ранних этапах трансляции (необратимое связывание 30S- и 50S-рибосом), в результате чего нарушается процесс образования 70S-комплекса и формирование пептидной цепи. В результате особенностей воздействия на микробную клетку не формируется перекрёстной устойчивости к линезолиду и другим антибиотикам, действующим на рибосомы (макролиды, линкозамиды, стрептограммины, аминогликозиды, тетрациклин и хлорамфеникол). Применяют внутрь и парентерально при стафилококковой инфекции любой локализации, в том числе при стафилококковом менингите, эндокардите, при энтерококковых инфекциях.

### Полимиксины

*Полимиксин В, полимиксин М.* Препараты с узким спектром антимикробного действия, высокоактивны в отношении большинства грамотрицательных бактерий: кишечной палочки, сальмонеллы, шигеллы, гемофильной и синегнойной палочки, бруцеллы, иерсинии, клебсиеллы, энтеробактера. К полимиксинам устойчивы микробы группы протей, грамположительные микроорганизмы и анаэробы. Действуют бактерицидно. Нарушают осмотическую целостность клеточных мембран путём взаимодействия с ЛПС и фосфолипидами наружной мембраны. Они конкурентно вытесняют двухвалентные катионы (кальций и магний) из фосфатных групп мембранных липидов. Нарушение клеточных барьеров приводит к выведению внутриклеточных барьеров и её гибели. Не всасываются в ЖКТ и при местном применении. При парентеральном введении плохо проникают через тканевые барьеры, не проходят через ГЭБ. Выводятся почками. Нефро- и нейротоксичны, могут вызывать нервно-мышечную блокаду, гематологические сдвиги, диарею. В связи с высокой токсичностью применение полимиксина В в настоящее время ограничено случаями синегнойной инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, устойчивой ко всем остальным антибактериальным средствам (уреидопенициллинам, цефалоспорином, аминогликозидам, фторхинолонам), или тяжёлой грамотрицательной инфекцией (кроме протейной), вызванной множественно устойчивыми госпитальными штаммами. Полимиксин М не всасывается в ЖКТ, его можно применять при кишечных инфекциях.

### Фениколы

*Хлорамфеникол, тиамфеникол.* Хлорамфеникол — природный антибиотик, тиамфеникол — его синтетический аналог. Имеют широкий спектр антимикробного действия, обладают преимущественно бактериостатической активностью в отношении грамположительных (преимущественно стрептококков и пневмококков), а также грамотрицательных бактерий (гемофильной и кишечной палочки, шигеллы, сальмонеллы, гоно- и менингококков, *M. catarrhalis*), риккетсий, анаэробов. Большинство штаммов энтерококков и около 30% стафилококков устойчивы к хлорамфениколу. Механизм действия — нарушение синтеза белка бактерий на уровне рибосомы 70S. Хорошо всасывается при приёме внутрь, проникает через ГЭБ, гематоофтальмический барьер. Побочные эффекты — гематологические сдвиги (анемия, тромбоцитопения), диспептические явления, гепато- и нейротоксичность, дисбактериоз. Учитывая высокий уровень токсичности, показания к назначению хлорамфеникола ограничены несколькими нозологиями: брюшной тиф и паратифы, генерализованный сальмонеллёз, гемофильная инфекция, гнойные менингиты, анаэробная неспорообразующая инфекция (абсцесс мозга, интраабдоминальные и тазовые инфекции), иерсиниоз.



## Рифамицины

**Рифампицин.** Препарат широкого спектра антимикробного действия, активен в отношении грамположительных бактерий, преимущественно стрептококков (кроме энтерококков) и стафилококков, а также клостридий, сибиреязвенных палочек. В целом антимикробный эффект рифампицина значительно выше в отношении грамположительных бактерий, а среди грамотрицательных практический интерес может представлять активность рифампицина в отношении бактериоидов, бруцелл, иерсиний. Действует на легионеллы, хламидии, микоплазмы. Высокоактивен в отношении микобактерий туберкулёза, противолепрозный препарат. Характеризуется бактерицидным механизмом действия. Подавляет ДНК-зависимый синтез РНК-полимеразы с формированием стабильного комплекса «антибиотик–фермент». Хорошо всасывается при приёме внутрь, проникает через ГЭБ, эффективен в отношении расположенных внутриклеточно возбудителей. Побочные эффекты — гематологические изменения (анемия, тромбоцитопения), диспептические явления, гепатотоксичность, гриппоподобный синдром. Применяют преимущественно при лечении туберкулёза, при стафилококковой инфекции, часто в сочетании с аминогликозидами, линкозамидами, при бруцеллёзе, сибирской язве, хламидиозе, легионеллёзе, иерсиниозе, бактериальных менингитах.

## Фузидины

**Фузидовая кислота.** Препарат с узким спектром антимикробного действия, высокоактивен в отношении стафилококков (в том числе устойчивых к действию других антибиотиков), стрептококков и *Cl. difficile*. Действует на микробную клетку бактериостатически, ингибирует синтез белка на уровне рибосом. Хорошо всасывается при приёме внутрь, накапливается в костях, суставах. Плохо проникает через ГЭБ. Малотоксична, но может вызывать диспептические расстройства. Показание к применению — стафилококковая инфекция (сепсис, эндокардит, остеомиелит, пневмонии, инфекции кожи и мягких тканей), особенно при аллергии к  $\beta$ -лактамам и при выделении устойчивого к ним возбудителя. Фузидовая кислота показана также при псевдомембранозном колите.

## Сульфаниламиды

В настоящее время применяют препараты короткого действия — *сульфадимидин*, среднего действия — *сульфадиазин*, длительного действия — *сульфадиметоксин*, сверхдлительного действия — *сульфален*. Изначально были активны в отношении многих грамположительных (стафилококков, пневмококков и др.) и грамотрицательных (гонококков, менингококков, гемофильных и кишечных палочек, протей, сальмонелл, шигелл и др.) бактерий, действуя на них бактериостатически. Однако многолетнее массовое применение сульфаниламидов привело к появлению большого числа устойчивых штаммов микроорганизмов. Кроме того, сульфаниламиды плохо переносятся и имеют серьёзные побочные эффекты. В связи с этим использование препаратов этой группы с 1980-х гг. резко сократилось или было прекращено. В настоящее время используют лишь для лечения токсоплазмоза, нокардиоза, малярии, пневмохламидиоза. Сульфацилнатрий (сульфацил-натрий\*) применяют в виде 10–30% раствора в качестве глазных капель, для местного применения используют сульфадиазин серебра. Соединения сульфаниламидов с 5-аминосалициловой кислотой (сульфасалазин, месалазин, салазодиметоксин\*) применяют при ЯК.

### Комбинированные препараты, содержащие сульфаниламид в сочетании с триметопримом

Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм) активен в отношении многих грамположительных (стафилококка, пневмококка, некоторых штаммов

стрептококка и др.), грамотрицательных (менингококка, моракселлы, кишечной и гемофильной палочек, клебсиеллы, цитробактера, энтеробактера, сальмонеллы, шигеллы и др.) аэробных бактерий, нокардий и пневмоцист, действует на них бактерицидно. Сульфамониметоксин + триметоприм (сульфатон\*) — отечественный препарат этой группы. Данные препараты используют при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, мочевыделительной и желчевыделительной систем, кишечных и стафилококковых инфекциях, при нокардиозе и токсоплазмозе, бруцеллёзе, пневмоцистной пневмонии и заболеваниях, передающихся половым путём.

### Хинолоны и фторхинолоны

*Хинолоны.* Первый представитель группы нефторированных хинолонов, относящийся к I поколению, — налидиксовая кислота. Этот препарат активен в отношении грамотрицательных бактерий (кроме синегнойной палочки) и используется при лечении заболеваний мочевыводящих путей. Так же как и другие препараты этой группы (оксолиновая кислота, пипемидовая кислота), имеет ограниченное клиническое применение в связи с узким спектром антимикробного действия и появлением большого количества резистентных штаммов. В 1980-е гг. для клинической практики были предложены фторхинолоны — препараты II поколения, полученные путём включения одного или нескольких атомов фтора в структуру налидиксовой кислоты, благодаря чему удалось повысить антимикробную активность и значительно расширить спектр антимикробного действия полученных соединений.

*Фторхинолоны* — вторая по значимости группа антибактериальных средств после цефалоспоринов и карбапенемов. Ингибиторы ДНК-гиразы норфлоксацин, пефлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, левофлоксацин, разрешённые для применения в России, обладают бактерицидным действием, высокой биодоступностью, хорошо проникают в различные ткани и клетки, хорошо переносятся больными. Всё это определяет высокую эффективность фторхинолонов при лечении тяжёлых инфекций разной локализации — отитов и синуситов (в том числе вызванных полирезистентными штаммами), внутрибольничной пневмонии, легионеллёза, кишечных инфекций (брюшного тифа, иерсиниоза, холеры), инфекций мочевыводящих путей, менингитов, вызванных грамотрицательными бактериями, сепсиса, при инфекциях у больных с нейтропенией, при туберкулёзе в качестве препаратов второго ряда.

### Нитрофураны

*Нитрофураны* (нитрофурантоин, фуразидин) относят к группе уросептиков, их применяют для лечения инфекций мочевыводящих путей (цистита, хронического пиелонефрита). Препараты имеют широкий спектр антимикробного действия, действуют бактериостатически. К ним не чувствительны синегнойная палочка, анаэробы. Фуразолидон, в отличие от других препаратов этой группы, плохо всасывается в ЖКТ. Поэтому его назначают при кишечных инфекциях (дизентерия, лямблиоз).

### Производные 8-оксихинолина

*Нитроксалин* обладает широким спектром бактериостатического действия. Применяется при инфекциях мочевыводящих путей. Большинство комбинированных препаратов, в состав которых входит производное 8-оксихинолина (энтеро-сидив®, энтеросептол®, интестопан®, мексаформ®), в настоящее время не применяют для лечения кишечных инфекций в связи с нежелательными реакциями (полиневриты, атрофия зрительного нерва).

## Нитроимидазолы

Метронидазол, тинидазол, орнидазол, секнидазол®. Оказывают бактерицидный эффект в отношении простейших (трихомонады, лямблии, лейшмании, амёбы, балантидии) и неспорообразующих анаэробов (бактероиды, включая *B. fragilis*, пептококки, пептострептококки, фузобактерии), а также против клостридий и кампилобактеров, включая *Helicobacter pylori*. В настоящее время метронидазол считается препаратом выбора при лечении анаэробных или смешанных аэробно-анаэробных инфекций любой локализации: заболеваний полости рта, аспирационной пневмонии, абсцесса лёгкого, инфекций, локализованных в брюшной полости, в том числе в малом тазе. Показанием к назначению являются также протозойные инфекции, псевдомембранозный колит, неспецифический вагинит, острый язвенный гингивит. Метронидазол входит в состав комбинированной терапии, применяемой для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки с целью эрадикации *Helicobacter pylori*.

## Производные хиноксалина

Гидроксиметилхиноксалиндиоксид (диоксидин\*). Синтетический антимикробный препарат широкого спектра действия, применяют только по жизненным показаниям (в связи с высокой токсичностью) для лечения тяжёлых форм аэробной или аэробно-анаэробной инфекции, вызванной полирезистентными штаммами, в случае неэффективности других антибиотиков (гнойный плеврит, эмпиема или абсцесс лёгкого, интраабдоминальные инфекции, инфекции кожи, мягких тканей и суставов). Действует бактерицидно. Биологическая активность диоксидина\* связана с наличием в молекуле двух NO-групп, которые способны активировать в анаэробных условиях свободнорадикальные процессы, вызывая нарушение синтеза ДНК микробной клетки и процесса её деления. Активация свободнорадикальных процессов происходит, вероятно, и в макроорганизме, вызывая токсические эффекты.

Приведённая краткая характеристика основных групп антибиотиков должна помочь в решении одной из основных задач — в выборе наиболее эффективного и безопасного антибактериального средства. В этом залог успешной этиотропной терапии.

Стратегию и тактику этиотропного лечения следует строить с учётом основных принципов, лежащих в основе рациональной антибактериальной терапии.

## ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ

- Определение показаний к проведению антибактериальной терапии.
- Обоснованный выбор антибактериальных средств.
- Определение оптимального режима антибиотикотерапии (дозы, частоты и метода введения антибактериального препарата).
- Определение оптимальной продолжительности курса антибактериальной терапии.

Специфическое противомикробное лечение абсолютно показано в случаях тяжёлого течения бактериальной инфекции (документированной или предполагаемой). Наиболее частая ошибка при назначении антимикробных препаратов — постановка знака равенства между лихорадкой и наличием инфекционного процесса бактериальной этиологии. В значительной части случаев причина лихорадочного состояния — вирусная инфекция, системный неинфекционный процесс, онкологические заболевания и др. Таким образом, лихорадочное состояние неуточнённой этиологии не должно быть поводом для назначения антимикробных препаратов. Исключение составляют тяжёлое состояние больного и случаи, когда дифференциальная диагностика не позволяет исключить вероятность бактериальной инфекции. Нецелесообразно назначение антимикробных средств при ОРВИ

и других вирусных инфекциях (кроме тех случаев, когда заболевание протекает на фоне тяжёлого сопутствующего заболевания — хронической пневмонии, хронического лимфолейкоза, сахарного диабета, особенно у пожилых людей, и др.). Иногда антимикробные препараты назначают при отсутствии инфекционных болезней, но в целях профилактики при высоком риске их возникновения: при оперативных вмешательствах, агранулоцитозе и др. Необходимо помнить, что взятие биологических субстратов для проведения бактериологического исследования (крови, мочи, СМЖ, кала и др.) необходимо проводить до начала специфического противомикробного лечения, поскольку на фоне проводимой антибактериальной терапии частота высева возбудителя из исследуемых материалов резко снижается. В тех случаях, когда из исследуемого субстрата удаётся выделить возбудителя, необходимо определить его чувствительность к различным антибактериальным препаратам и при назначении специфических антимикробных препаратов учитывать полученные лабораторные данные, хотя не всегда данные об антибиотикорезистентности, полученные *in vitro*, совпадают с данными *in vivo*. В некоторых случаях уже при проведении микроскопии исследуемого образца (в течение 1–2 ч после взятия материала) врачу-лаборанту удаётся высказать предположение об идентификации возбудителя. Эти данные оказывают существенную помощь при выборе оптимального антимикробного средства, поскольку проведение бактериологического исследования, позволяющего выделить возбудителя из определённого биологического субстрата, требует значительно большего времени (от 2 сут и более); кроме того, определённый запас времени необходим и для определения чувствительности выделенного микроба к антибактериальным средствам. Однако назначение антибактериальных препаратов чаще всего носит неотложный характер, поэтому выбирать антибактериальное средство врачу приходится, как правило, не дожидаясь результатов бактериологического исследования. В этом случае врачу при выборе антимикробного препарата необходимо ориентироваться на наиболее вероятную этиологию предполагаемого заболевания. Так, внебольничную пневмонию чаще всего вызывает пневмококк. Поэтому в качестве эмпирической антибактериальной терапии могут быть использованы препараты, эффективные в отношении *Streptococcus pneumoniae* — пенициллины, макролиды и др. При менингококковой инфекции препарат выбора — пенициллин; при острых инфекциях почек и мочевыводящих путей целесообразнее всего выбрать цефалоспорины II–III поколений, ингибиторозащищённые пенициллины или фторхинолоны, поскольку наиболее часто выделяемым возбудителем при данной патологии является *E. coli* (применявшийся прежде ампициллин утратил свою эффективность в связи с появлением большого числа штаммов *E. coli*, резистентных к ампициллину).

При тяжёлом течении заболевания, в том случае, если его этиология неясна, а оно может быть вызвано различными возбудителями (пневмония, сепсис, менингит и др.), необходимо назначить неотложную антибактериальную терапию с использованием нескольких антимикробных средств. В дальнейшем, после выделения возбудителя, можно перейти на моноэтиотропную терапию. Комбинированную этиотропную терапию используют также при ассоциации двух или более возбудителей, при наличии слабочувствительных штаммов микроорганизмов, когда антибиотики сочетают в расчёте на синергидное действие и усиление бактерицидного эффекта. Смена антибактериального препарата в связи с его неэффективностью возможна не ранее 2–3 полных суток лечения, поскольку об эффективности проводимой антимикробной терапии нельзя судить раньше этих сроков.

При выборе антимикробного средства необходимо учитывать локализацию патологического процесса. В том случае, если воспалительный очаг расположен за биологическим барьером (ГЭБ, гематоофтальмический барьер и др.), необхо-

димо, чтобы препарат хорошо проникал через биологический барьер, создавая необходимую концентрацию в очаге поражения. Например, применение хлорамфеникола или ко-тримоксазола даже в обычной суточной дозе позволяет создать терапевтическую концентрацию антимикробного средства в СМЖ. Для того чтобы достичь нужной концентрации пенициллинов, фторхинолонов, цефалоспоринов III поколения или меропенема, необходимо использование максимальных дозировок этих препаратов; макролиды, аминогликозиды, цефалоспорины I поколения и линкозамиды плохо проникают через ГЭБ даже при наличии воспаления в мозговых оболочках. Поэтому, несмотря на чувствительность некоторых возбудителей гнойных менингитов к этим антибиотикам, применение их для лечения гнойных менингитов нецелесообразно. При бронхите лучше назначать препараты, хорошо проникающие в мокроту (например, амоксициллин создает в мокроте гораздо более высокие и стабильные концентрации, чем ампициллин, а аминогликозиды проникают в мокроту недостаточно хорошо).

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

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

В случае если этиотропную терапию проводят кормящей матери, необходимо учитывать возможность проникновения антимикробных средств в грудное молоко и дальнейшее их попадание в организм вскармливаемого ребёнка. Кормление грудью следует прекратить, если женщина получает лечение сульфаниламидами, тетрациклинами, метронидазолом, хинолонами, хлорамфениколом и др.

Следует учитывать, что возраст пациента также имеет значение при выборе того или иного антимикробного средства, поскольку у лиц пожилого возраста имеет место снижение функций почек, иногда даже при отсутствии видимой патологии со стороны органов мочевого выделения. В результате этого в сыворотке крови больного может существенно увеличиваться концентрация тех антибиотиков, которые выводятся из организма преимущественно с мочой. У новорождённых нередко отмечают незрелость выделительной функции почек и ферментативных систем печени, участвующих в метаболизме ЛС. Кроме того, почечная и печеночная недостаточность могут быть сопутствующими заболеваниями, на фоне которых проводят этиотропную терапию, или являться проявлениями или осложнениями основного заболевания. В результате происходит замедление метаболизма и выведения антибактериальных средств, их избыточное накопление в организме. В этих условиях значительно возрастает риск токсического воздействия антибактериальных средств. Поэтому применение антимикробных препаратов при развитии почечной или печёночной патологии (табл. 8-2), так же как и в крайних возрастных группах (у лиц пожилого возраста или у новорождённых), требует либо уменьшения суточной дозы, либо увеличения интервала между введением препарата, либо отказа от использования некоторых препаратов (табл. 8-3).

Таблица 8-2. Применение антимикробных препаратов у больных с нарушенной функцией печени

Применение		
безопасное	возможно после корректировки дозы	нежелательно
Аминогликозиды	Азлоциллин	Азитромицин
Амоксициллин	Азтреонам	Амфотерицин В
Ампициллин	Ванкомицин	Гризеофульвин
Бензилпенициллин	Моксифлоксацин	Доксициклин
Имипенем	Оксациллин	Изониазид
Левифлоксацин	Пиперациллин	Итраконазол
Меропенем	Тетрациклин	Кетоконазол
Норфлоксацин	Флуконазол	Кларитромицин
Офлоксацин	Фузидовая кислота	Клиндамицин
Цефалексин	Ципрофлоксацин	Ко-тримоксазол
Цефокситин	–	Метронидазол
Цефуроксим	–	Миконазол
Цефтриаксон	–	Нитрофурантоин
Цефотаксим	–	Пефлоксацин
Цефтазидим	–	Пиразинамид
–	–	Протионамид
–	–	Рифампицин
–	–	Рокситромицин
–	–	Спирамицин
–	–	Сульфаниламиды
–	–	Хлорамфеникол
–	–	Цефоперазон
–	–	Эритромицин

Таблица 8-3. Выведение антимикробных средств

Преимущественно почками	Преимущественно с жёлчью или метаболизируются в печени
Азтреонам	Доксициклин
Аминогликозиды	Итраконазол
Ванкомицин	Клиндамицин
Имипенем	Линкомицин

Кетоконазол	Макролиды
Линезолид	Метронидазол
Меропенем	Миконазол
Нитрофураны	Пефлоксацин
Пенициллины	Рифампицин
Полимиксин	Сульфаниламиды
Спектиномицин	Фузидовая кислота
Тетрацилин (кроме доксициклина)	Хлорамфеникол
Триметоприм	Цефоперазон
Флуконазол	–
Фосфомицин	–
Фторхинолоны (кроме пефлоксацина)	–
Цефалоспорины (кроме цефоперазона)	–

Основная задача этиотропной терапии — создание терапевтической концентрации антимикробного средства в зоне локализации возбудителя в организме больного, поэтому большое значение имеет правильно выбранная доза ЛС, ритм и пути его введения. Антибактериальные средства можно вводить внутрь (если нет рвоты или пареза кишечника), внутримышечно, внутривенно, интраторакально. Необходимо помнить, что при выраженных расстройствах микроциркуляции всасывание препарата из места введения затруднено, например, при ИТШ. В таком случае препараты следует вводить только внутривенно. Для быстрого создания необходимой концентрации в месте локализации патологического очага целесообразно максимально приблизить место введения антимикробного препарата к очагу поражения, для этого ЛС вводят в полость сустава, внутрь плевры, в спинномозговой канал, в желудочки мозга и т.д. Антибактериальные средства следует вводить в течение суток с равными промежутками времени, чтобы достигнутая концентрация препарата поддерживалась на определённом уровне. Возможно проведение ступенчатой терапии, например, при лечении пневмонии, при которой антибактериальные препараты используют в два этапа: вначале препарат вводят внутривенно, а при наступлении клинического и лабораторного улучшения (при уменьшении кашля и других респираторных симптомов, нормализации температуры тела, количества лейкоцитов в периферической крови и др.) переходят на приём лекарства внутрь. В последние годы предложена прогрессивная схема использования некоторых антимикробных средств, например, рекомендовано однократное введение всей суточной дозы аминогликозидов. Это позволяет уменьшить риск токсических эффектов при сохранении аналогичной клинической эффективности.

Длительность курса антибактериальной терапии различна. Она зависит от особенностей течения патологического процесса, его тяжести и др. Так, применение этиотропной терапии при септическом эндокардите следует продолжать в течение нескольких месяцев. При некоторых инфекционных болезнях разработаны определённые схемы антибиотикотерапии (например, при менингококковой инфекции антибиотики отменяют только после санации СМЖ). В большинстве



случаев длительность лечения определяют индивидуально на основании клинико-лабораторных критериев (лихорадка, симптомы данной инфекции, картина крови, рентгенологические данные, эрадикация возбудителя и др.). При этом необходимо помнить, что длительный приём антибактериальных препаратов может способствовать селекции устойчивых штаммов микроорганизмов и способствовать развитию токсических эффектов ЛС, а неоправданно короткий курс — риску развития рецидива заболевания.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бартлетт Дж. Антимикробная терапия: Карманный справочник. — М.: Практика, 2007. — 440 с.
- Навашин С.М., Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия: Справочник. — М.: Медицина, 1982. — 496 с.
- Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. — Смоленск: МАКМАХ, 2007. — 464 с.
- Рациональная антимикробная фармакотерапия: Руководство для практикующих врачей / Под общ. ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. — М.: Литтерра, 2003. — С. 188–194.
- Современные клинические рекомендации по антимикробной терапии / Под ред. Л.С. Страчунского, А.В. Дехнича. — Вып. 1. — Смоленск: МАКМАХ, 2004. — 384 с.
- Современные клинические рекомендации по антимикробной терапии / Под ред. Р.С. Козлова, А.В. Дехнича. — Вып. 2. — Смоленск: МАКМАХ, 2007. — 607 с.
- Стандарты антибактериальной терапии: Справочник: Пер с англ. / ВОЗ. — М.: Медицинская литература, 2005. — 288 с.
- Таточенко В.К. Антибиотико- и химиотерапия инфекций у детей: Справочник. — М., 1996.
- Шабалов Н.П., Маркова И.В. Антибиотики и витамины в лечении новорождённых. — СПб.: Сотис-Технобалт, 1993. — 106 с.
- Яковлев С.В., Яковлев В.П. Современная антимикробная химиотерапия в таблицах // Consilium medicum. — 2007. — Т. 9, № 1. — С. 4–74.

## ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Противогрибковые препараты (антимикотики) — препараты, обладающие специфической активностью в отношении микроскопических грибов (микромикетов). Антимикотики относят к разным химическим соединениям, их различают по спектру активности, фармакокинетическим параметрам. Выделяют системные антимикотики и антимикотики для местного применения. В зависимости от химической структуры их разделяют на несколько групп.

### КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

- Полиены:
  - ✧ нистатин;
  - ✧ леворин;
  - ✧ натамицин;
  - ✧ амфотерицин В;
  - ✧ амфотерицин В липосомальный;
  - ✧ липидный комплекс амфотерицина В.
- Азолы.
  - ✧ Для системного применения:
    - кетоконазол;
    - флуконазол;
    - итраконазол;
    - вориконазол.
  - ✧ Для местного применения:
    - клотримазол;
    - миконазол;



- бифоназол;
- эконазол;
- изоконазол.
- Ингибиторы синтеза глюкана:
  - ✧ каспофунгин.
- Флюоропиримидины:
  - ✧ флуцитозин.
- Аллиламины.
  - ✧ Для системного применения:
    - тербинафин.
  - ✧ Для местного применения:
    - нафтифин.
- Противогрибковые лекарственные препараты разных групп.
  - ✧ Для системного применения:
    - гризеофульвин;
    - калия йодид.
  - ✧ Для местного применения:
    - аморолфин;
    - циклопирокс;
    - хлорнитрофенол.

## Полиены

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

### МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

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

### СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ

К амфотерицину В чувствительно большинство возбудителей микозов человека, включая *Candida spp.*, *C. neoformans*, *Aspergillus spp.*, возбудителей эндемичных микозов (*H. capsulatum*, *B. dermatitidis*, *P. brasiliensis*, *C. immitis* и др.). Чувствительность возбудителей зигомикоза (*Mucor spp.*, *Rhizopus spp.* и др.) к амфотерицину В снижена. К амфотерицину В устойчивы дерматомицеты (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.* и *Epidermophyton spp.*), *C. lusitaniae*, *A. terreus*, *A. nubilans*, *A. conicus*, *Trichosporon spp.*, *P. boydii*, *S. proliferans*, *M. fortuitum*, *Fusarium spp.*

При местном применении полиены действуют преимущественно на *Candida spp.*, их используют в основном для лечения поверхностного кандидоза кожи и слизистых оболочек.

### ФАРМАКОКИНЕТИКА

Полиены практически не всасываются при приёме внутрь и при местном применении. При внутривенном введении амфотерицин В очень быстро проникает в ткани (лёгкие, печень, почки, надпочечники, мышцы и др.). Концентрация

амфотерицина В в СМЖ низкая. Амфотерицин В медленно выводится почками, высокотоксичен. Липидные формы амфотерицина В создают более высокие пиковые концентрации в крови, менее нефротоксичны, имеют более выраженные кумулятивные свойства.

### ПОКАЗАНИЯ

Нистатин, леворин:

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

Натамицин:

- ✦ кандидоз кожи, полости рта и глотки, кишечника;
- ✦ кандидозный вульвовагинит, баланопостит;
- ✦ трихомонадный вульвовагинит;
- ✦ микоз наружного слухового прохода.

Амфотерицин В:

- ✦ инвазивные микозы (кандидоз, аспергиллёз, криптококкоз, бластомикоз, кокцидиоидоз паракокцидиоидоз, гистоплазмоз, трихоспороноз, фузариоз, споротрихоз, зигомикоз, феогифомикозы);
- ✦ кандидоз пищевода при неэффективности азольных антимикотиков;
- ✦ эмпирическая противогрибковая терапия;
- ✦ кандидоз кожи и слизистых оболочек (местно);
- ✦ лейшманиоз, амёбный менингоэнцефалит, вызванный *N. fowleri*.

### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

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

### НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

При использовании амфотерицина В внутривенно могут возникать лихорадка, озноб, головная боль, тошнота, рвота, гипотензия. Местно — флебит, тромбофлебит, боль в месте инъекции. Нарушение функций почек (олигоурия, повышение концентрации креатинина) и печени, нарушение электролитного баланса, анемия, лейкопения, тромбоцитопения, боли в животе, анорексия, тошнота, рвота, диарея, головная боль, головокружение, парезы, нарушение чувствительности, тремор, судороги, аллергические реакции (сыпь, зуд, бронхоспазм).

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

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

### ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТОВ

Амфотерицин В усиливает нефротоксический эффект некоторых лекарств (например, аминогликозидов, противоопухолевых средств и др.). Глюкокортикоиды могут усугублять вызванную амфотерицином В потерю калия; следует избегать назначения амфотерицина В вместе с обычными (не сберегающими калий и магний) диуретиками.

## Азолы

Азолы — наиболее многочисленная группа синтетических антимикотиков (для системного применения — флуконазол, вориконазол, итраконазол; для местного при-

менения — бифоназол, изоконазол, клотримазол, миконазол, оксиконазол, эконазол; кетоконазол применяют как при системных, так и при местных поражениях).

## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Фунгистатическое действие азолов вызвано угнетением образования эргостерола — основного компонента грибковой мембраны — за счёт ингибирования цитохром Р450-зависимой 14- $\alpha$ -деметилазы, катализирующей превращение ланостерола в эргостерол.

## СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ

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

## ФАРМАКОКИНЕТИКА

Азолы системного применения хорошо всасываются в ЖКТ, флуконазол, вориконазол и итраконазол применяют внутрь и парентрально, кетоконазол — только внутрь. Кетоконазол и итраконазол нерастворимы в воде, в кислой среде желудка превращаются в растворимые гидрохлориды, поэтому на всасывание этих препаратов оказывает влияние кислотность желудочного сока. Всасывание этих препаратов существенно ухудшается, если препараты принимают совместно или после приёма средств, подавляющих желудочную секрецию. Всасывание флуконазола и вориконазола рН желудочного сока не влияет. Препараты создают высокие концентрации в различных органах, тканях и секретах. Флуконазол и вориконазол хорошо проникают через ГЭБ и гематоофтальмический барьер, кетоконазол и итраконазол — плохо. Итраконазол проникает в основном в ткани с повышенным содержанием жира (печень, почки и др.), накапливается в коже, ногтевых пластинках, лёгочной ткани, мочеполовых путях, где его концентрация почти в 7 раз выше, чем в крови. Все системные азолы, кроме флуконазола, который выводится почками, метаболизируются в печени и выводятся преимущественно через ЖКТ.

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

## ПОКАЗАНИЯ

Кетоконазол:

- ✦ кандидоз кожи, пищевода, кандидозная паронихия, вульвовагинит (системно и местно);
- ✦ отрубевидный лишай (системно и местно);
- ✦ дерматомикозы (местно);
- ✦ себорейная экзема (местно);
- ✦ паракокцидиоидоз.

Флуконазол:

- ✦ инвазивный кандидоз;
- ✦ кандидозный вульвовагинит, кандидоз слизистых оболочек полости рта, пищевода, мочевыводящих путей, кандидоз кожи, ногтей;
- ✦ системные поражения, вызванные грибами *Cryptococcus spp.*, включая менингит, инфекции лёгких и кожи, в том числе и у пациентов с различными формами иммунодефицита;

- ✧ микозы кожи, стоп, тела, ногтей, волосистой части головы, обусловленные дерматомицетами;
- ✧ отрубевидный лишай;
- ✧ трихоспороз;
- ✧ некоторые эндемичные микозы (бластомикоз, кокцидиоидоз, паракокцидиоидоз);
- ✧ эмпирическая терапия;
- ✧ первичная профилактика микозов у реципиентов трансплантатов печени, недоношенных новорождённых с массой тела менее 1500 г, хирургических больных, первичная и вторичная профилактика микозов при трансплантации стволовых клеток, цитостатической терапии.

#### Итраконазол:

- ✧ обусловленные дерматомицетами микозы кожи, ногтей, волосистой части головы, отрубевидный лишай;
- ✧ кандидоз пищевода, кожи и слизистых оболочек, ногтей, кандидозная паронихия;
- ✧ вульвовагинит;
- ✧ криптококкоз (в том числе криптококковый менингит);
- ✧ системный аспергиллёз;
- ✧ споротрихоз;
- ✧ эндемичные микозы (бластомикоз, гистоплазмоз, кокцидиоидоз, паракокцидиоидоз, пенициллез);
- ✧ первичная и вторичная профилактика микозов при трансплантации стволовых клеток, цитостатической терапии;
- ✧ вторичная профилактика микозов при СПИДе.

#### Вориконазол:

- ✧ аспергиллёз;
- ✧ инвазивный кандидоз;
- ✧ кандидоз пищевода;
- ✧ фузариоз, сседоспориоз, другие инвазивные микозы при неэффективности или непереносимости другого лечения;
- ✧ профилактика «прорывных» грибковых инфекций у лихорадящих больных группы высокого риска.

#### Азолы для местного применения:

- ✧ кандидоз кожи, полости рта и глотки, кандидозный вульвовагинит;
- ✧ микозы кожи, обусловленные дерматомицетами при ограниченных поражениях;
- ✧ отрубевидный лишай;
- ✧ эритразма.

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Аллергия на препараты группы азолов, беременность, кормление грудью, тяжёлые нарушения функции печени (для кетоконазола и итраконазола), сердечная недостаточность (итраконазол), возраст до 16 (итраконазол), до 2 лет (вориконазол).

## НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

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

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТОВ

Азолы способны нарушать метаболизм в печени одновременно принятых других ЛС. Например, при сочетании с пероральными антидиабетическими средствами возможно развитие гипогликемии, с антикоагулянтами группы кумарина — кровотечения. Концентрации азолов снижаются при одновременном приёме рифампицина и изониазида. Под влиянием азолов повышаются концентрации хинидина, повышая риск тяжёлых фатальных желудочковых аритмий.

## Ингибиторы синтеза глюкана

Эта группа представлена каспофунгином.

### МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Антимикотическое действие связано с блокадой синтеза 1,3-b-D-глюкана — важного компонента клеточной стенки грибов.

### СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ

Каспофунгин активен в отношении *Aspergillus spp.* (включая резистентные к амфотерицину В), *Candida spp.* (в том числе резистентные к азолам), *P. carinii*. Препарат действует также на такие редкие виды грибов, как *Acremonium spp.*, *Curvularia spp.*, *Bipolaris spp.* Возбудители зигомикозов, *Cryptococcus spp.*, *Scedosporium spp.*, *Fusarium spp.* не чувствительны к каспофунгину. У ингибиторов синтеза глюкана нет перекрёстной резистентности с другими классами антимикотиков.

### ФАРМАКОКИНЕТИКА

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

### ПОКАЗАНИЯ

- Инвазивный кандидоз, кандидоз пищевода.
- Инвазивный аспергиллёз при рефрактерности к другим антимикотикам или их плохой переносимости.
- Эмпирическая терапия у больных с фебрильной нейтропенией.

### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к каспофунгину или компонентам препарата.

### НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Каспофунгин хорошо переносится, так как 1,3-b-D-глюкан отсутствует в организме человека, нежелательные явления минимальны, возможны лихорадка, головная боль, флебит, тошнота, диарея, сыпь, зуд, повышение активности АЛТ и АСТ, снижение гемоглобина и гематокрита.

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТОВ

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

## Флюоропиримидины

Единственный представитель этой группы — флуцитозин.

### МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

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

### СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ

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

### ФАРМАКОКИНЕТИКА

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

### ПОКАЗАНИЯ

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

### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Аллергические реакции на флуцитозин.

### НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

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

### ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТОВ

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

## Аллинамины

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

### МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

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

### СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ

Аллинамины активны только против дерматомицетов (*Trichophyton*, *Microsporum spp.* и *Epidermophyton spp.*).

### ФАРМАКОКИНЕТИКА

Хорошо всасываются при приёме внутрь. Создают высокие концентрации в роговом слое эпидермиса, в ногтевых пластинках, волосах. Метаболизируются в печени, выводятся почками. При местном применении создают в различных слоях кожи высокие концентрации, превышающие минимальную подавляющую концентрацию для большинства возбудителей дерматомикозов.

## ПОКАЗАНИЯ

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

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Аллергия на препараты группы аллиламинов, беременность, кормление грудью, возраст до 2 лет.

## НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

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

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

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТОВ

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

## Противогрибковые лекарственные препараты разных групп

Для системного (гризеофульвин, калия йодид) и для местного (аморолфин, циклопирокс) применения.

## ГРИЗЕОФУЛЬВИН

Природный антимикотик.

### Механизм действия

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

### Спектр действия

Активен только против дерматомицетов (*Trichophyton*, *Microsporum spp.* и *Epidermophyton spp.*).

### Фармакокинетика

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

### Показания

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

### Противопоказания

Аллергия на гризеофульвин, беременность, нарушение функции печени, системная красная волчанка, порфирия.

**Нежелательные явления**

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

**Взаимодействие препаратов**

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

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

**КАЛИЯ ЙОДИД****Механизм действия**

Неизвестен.

**Спектр действия**

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

**Фармакокинетика**

Хорошо всасывается в ЖКТ, распределяется в щитовидной железе, накапливается в слюнных железах, слизистой оболочке желудка, молочных железах. Выводится почками.

**Показания**

- Споротрихоз.

**Противопоказания**

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

**Нежелательные явления**

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

**АМОРОЛФИН**

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

**Механизм действия**

Нарушение структуры цитоплазматической мембраны клетки гриба.

**Спектр действия**

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

**Фармакокинетика**

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

**Показания**

- Онихомикоз, вызванный дерматомицетами, дрожжевыми и плесневыми грибами.



- Комбинированное лечение онихомикоза.
- Профилактика онихомикоза.

### **Противопоказания**

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

### **Нежелательные явления**

Жжение, зуд, раздражение кожи вокруг ногтя.

### **Взаимодействие препаратов**

Системные микотики усиливают действие аморолфина.

### **ЦИКЛОПИРОКС**

Синтетический антимикотик для местного применения.

### **Механизм действия**

Не установлен.

### **Спектр действия**

Чувствительны дерматомицеты (*Trichophyton*, *Microsporum spp.* и *Epidermophyton spp.*), *Candida spp.*, *M. furfur*, *Cladosporium spp.* и др.

### **Фармакокинетика**

При местном применении создаёт в различных слоях кожи высокие концентрации.

### **Показания**

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

### **Противопоказания**

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

### **Нежелательные явления**

Жжение, зуд, раздражение, гиперемия кожи.

### **Взаимодействие препаратов**

Системные микотики усиливают действие циклопирокса.

### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

Веселов А.В. Системные антимикотики: состояние и перспективы // Клини. микробиол. антимикроб. химиотер. — 2007. — Т. 9. — № 1. — С. 72–79.

Климко Н.Н. Противогрибковые препараты // Consilium Medicum. — 2007. — Т. 9, № 1. — С. 79–86.

Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под общ. ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. — Смоленск: МАКМАХ, 2007. — С. 157–175.

## ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Вирусные инфекции по распространённости не уступают бактериальным. Они представляют большую опасность для лиц с ситуационными, ятрогенными и генетически обусловленными специфическими иммунодефицитами. Некоторые вирусы исполняют роль пускового фактора возникновения системных аутоиммунных, аллергических и онкологических заболеваний. Число потенциальных потребителей противовирусных препаратов даже по самым скромным подсчётам может составлять около сотни миллионов в год.

Современные противовирусные препараты предназначены для лечения и профилактики различных вирусных заболеваний. Приводим наиболее распространённую классификацию противовирусных препаратов.

### **Классификация противовирусных препаратов.**

- Химиопрепараты:
  - ✧ местного действия;
  - ✧ системного действия.
- Интерфероны (эндогенного происхождения и полученные генно-инженерным путём, их производные и аналоги):
  - ✧ местного действия;
  - ✧ системного действия.
- Индукторы синтеза интерферона (интерфероногены):
  - ✧ местного действия;
  - ✧ системного действия.
- Иммуномодуляторы:
  - ✧ местного действия;
  - ✧ системного действия.

## Химиопрепараты

Противовирусные химиопрепараты — наиболее изученные и широко применяемые противовирусные средства. Механизм их действия заключается в избирательном подавлении этапов размножения вирусов без существенного нарушения жизнедеятельности клеток организма. Некоторые противовирусные химиопрепараты обладают способностью усиливать образование эндогенного интерферона. Используемые в клинической практике противовирусные химиопрепараты представлены в табл. 8-4.

К недостаткам химиопрепаратов относят узкий спектр противовирусной активности (иногда в пределах одного штамма вирусов) и быстрое формирование резистентных штаммов. Лекарственная устойчивость развивается в результате изменений наследственных свойств вирусов, как правило, при многократном использовании препаратов.

Таблица 8-4. Противовирусные химиопрепараты

МНН препарата	Показания к применению	Механизм действия	Фармакокинетика	Противопоказания	Нежелательные реакции	Лекарственные формы	Схемы применения
1	2	3	4	5	6	7	8
<b>Производные аномальных нуклеозидов</b>							
Зидовудин	ВИЧ-инфекция, ВГВ, ВГД и ВГС	Ингибирует обратную транскриптазу (ревертазу), встраиваясь в формирующуюся цепь вирусной ДНК, что приводит к замедлению репликации вирусов	Всасывается в кишечнике, проникает в большинство тканей и жидкостей. $T_{1/2}$ составляет 1,1 ч	Гиперчувствительность, нейтропения, анемия, миопатия, жировая дистрофия печени	Милосупрессия, боль в животе, диспепсия, лихорадка, парестезии, миалгии, сыпь	Капсулы 100 мг; таблетки 300 мг	Внутрь по 200 мг 6 раз в сут. Поддерживающая доза: 1 г в сут в 4–5 приёмов
Ламивудин	ВИЧ-инфекция, хронический ВГВ		Биодоступность — 85%. При приёме внутрь $C_{max}$ — через 1 ч. Проходит через ГЭБ и в СМЖ	Гиперчувствительность, беременность (I триместр)	Головная боль, инфекции дыхательных путей, нейтропения, анемия, сыпь, алопеция, лихорадка, тошнота, рвота	Таблетки 100 мг; флаконы 240 мл	Внутрь по 100 мг в сутки однократно
Залцитабин	ВИЧ-инфекция, профилактика при риске ВИЧ-инфицирования			Гиперчувствительность, нейтропения, тяжёлые нарушения функции печени и почек, беременность	Периферическая нейропатия, заболевания ЖКТ, ССС, органа зрения	Таблетки 75 мг	Монотерапия: внутрь по 75 мг 3 раза в сут
Абакавир	ВИЧ-инфекция			Гиперчувствительность	Реакции ГЗТ	Таблетки 300 мг; флаконы 240 мл	Внутрь, строго по часам по 300 мг в сутки в таблетках или по 15 мл раствора 2 раза в сут
Ставудин				Гиперчувствительность, тяжёлые нарушения функции печени	Периферические неврологические расстройства, угнетение кроветворения, аллергические реакции	Капсулы 15, 20, 30, 40 мг; порошок для приёма внутрь 1 мг/мл; флаконы 260 мл	По 30–40 мг 2 раза в сут длительно

Продолжение табл. 8-4

1	2	3	4	5	6	7	8
Диданозин	ВИЧ-1 инфекция		Биодоступность — 33–89%. При приёме внутрь $C_{\text{max}}$ — через 1 ч. Не аккумулирует	Гиперчувствительность, резистентность, алкоголизм, подагра, панкреатит, беременность, сердечно-сосудистая недостаточность	Диспепсия, острый панкреатит, гепатит, периферическая полинейропатия, анемия, агранулоцитоз, сыпь	Капсулы 125, 200, 250, 400 мг; порошок 2, 4 г	Внутрь, натощак, по 125, 250, 375 мг 2 раза в сут
Пенцикловир	Опоясывающий лишай, постгерпетическая невралгия, рецидивирующий генитальный герпес	Тормозит синтез ДНК и репликацию вируса	Быстро адсорбируется в ЖКТ. Биодоступность — 77%. $C_{\text{max}}$ в плазме — через 45 мин	Гиперчувствительность, беременность	Головная боль, тошнота, аллергические реакции	Таблетки 250 мг	Внутрь по 250 мг 3 раза в сут, в течение 1 нед. При невралгии назначают по 500 мг 3 раза в сут
Фамцикловир				Гиперчувствительность		Таблетки 125, 250 и 500 мг	По 250, 500 или 750 мг в сутки 7 дней
Ацикловир	Герпетическая инфекция (ВПГ 1–5 типов), герпетический кератит	Блокирует синтез вирусной ДНК	Всасывается частично (20%). При приёме внутрь $C_{\text{max}}$ — через 1,5–2 ч	Гиперчувствительность	Головная боль, неврологические нарушения, лихорадка, диарея, аллергические реакции	Таблетки 200 и 400 мг; флаконы 250 мг; мазь глазная 3% в тубах; 5% крем в тубах	В/в по 5 мг/кг 3 раза в сут капельно или по 200 мг 5 раз в сут после еды в течение 5 дней. Для профилактики назначают по 200 мг 4 раза в сут в течение 5 дней
Валацикловир	Герпетическая инфекция (ВПГ 1–6 типов)	Ингибирует вирусную ДНК-полимеразу	Биодоступность — 54%. При приёме внутрь $C_{\text{max}}$ — через 1–2 ч	Гиперчувствительность	Поражение нервной системы и органов чувств, ЖКТ, мочеполовой системы, аллергические реакции, почечная недостаточность, анемия, тромбоцитопения	Таблетки 500 мг	Опоясывающий лишай: по 1 г 3 раза в сут в течение 7 дней. Простой герпес: по 500 мг 2 раза в сут до 10 дней

Продолжение табл. 8-4

1	2	3	4	5	6	7	8
Ганцикловир (валганцикло- вир)	Герпетическая инфекция (ВПГ 1–3 типов), вторич- ные иммунодефи- цитные состояния, профилактика ЦМВ- инфекции после трансплантации, химиотерапии зло- качественных ново- образований, тяжёлые системные инфекции (герпети- ческий энцефалит, неонатальный гер- пес и др.)	Тормозит синтез вирусной ДНК (кон- курентно ингибирует ДНК-полимеразы и прекращает элонга- цию вирусной ДНК)	Всасывается медленно. Биодоступность — 10%	Гиперчувствительность, выра- женная нейтропения (менее 500 нейтрофилов в 1 мкл), беременность, детский воз- раст (до 12 лет)	Инфекционные ослож- нения, нейтропения и тромбоцитопения, поражение ЦНС, почек, аллергические реакции	Таблетки 450 мг; лиофилизат для приготовления рас- твора для инфузий 500 мг	Внутрь во время приёма пищи и в/в из расчёта 5 мг/кг 2 раза в сут на протяжении 14–21 дней. Поддерживающий курс: 6 мг/кг 5 раз в нед, продолжи- тельность индиви- дуальная
Рибавирин	ВГА, ВГВ, герпетическая инфекция (ВПГ 1–3 типов), корь, грипп А, В и РС-инфекция, комбинированное лечение хрониче- ского ВГС, ТОРС, ГЛПС, геморраги- ческой лихорадки Ласса, КГЛ, ЛЗН и др., РНК-вирусных опухолей	Ингибирует дегидро- геназу инозинмоно- фосфата, что приво- дит к селективному подавлению синтеза вирусной ДНК и РНК. Подавляет реплика- цию новых вирионов (снижается вирусная нагрузка)	Быстро и почти полностью всасы- вается. Биодоступность — до 65%. C <sub>пер</sub> — через 0,5–1 ч	Гиперчувствительность, острые заболевания печени и почек, патология щитовидной железы, беременность, корм- ление грудью	Гипотензия, нару- шение функции щитовидной железы, анемия, лейкопения, аллергические реак- ции	Капсулы и таблетки 200 мг; концентрат для приготовления раствора для инфу- зий 100 мг/мл	Грипп и другие ОРВИ: по 200 мг 3–4 раза в сут для приготовления раствора для инфу- зий 100 мг/мл ВГС: по 1000– 1200 мг в день в 2 приёма (утром и вечером) во время еды

Продолжение табл. 8-4

1	2	3	4	5	6	7	8
Цитарабин	Герпетические поражения кожи, глаз и слизистых оболочек (ВПГ 1–3 типов), герпетический и аденовирусный (типы 2, 3, 7, 12) энцефалиты	Ингибирует ДНК-полимеразу и синтез ДНК Тормозит пролиферацию миелобластов, лимфобластов и лимфоцитов	При приеме внутрь быстро метаболизируется. Не проходит ГЭБ. $T_{1/2}$ составляет 4–6 ч	Гиперчувствительность, аплазия костного мозга, недостаточность функции печени и почек, острые инфекционные заболевания, беременность, кормление грудью	Угнетение функции костного мозга, тромбоз, бифлебит, кровоотечение в ЖКТ, нарушение деятельности ЦНС, печени, почек, «цитарабиновый синдром»	Раствор для инъекций 20 и 50 мг/мл; лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 100 мг	Внутривенно, подкожно, интралимбально 0,1 г/м <sup>2</sup> поверхности тела в сут, 4–7 курсов с интервалом 10–14 дней
<b>Производные адамантана</b>							
Амантадин	Профилактика и лечение ранних стадий гриппа $A_{2'}$ , аденовирусных конъюнктивитов, комплексное лечение вирусного хронического ВГС	Угнетает адсорбцию вируса на клетке, ингибирует проникновение вируса в клетку и «депротенизацию» вирусного генома	$C_{\max}$ — через 4 ч. $T_{1/2}$ составляет 15 ч	Острые и хронические заболевания почек, беременность. Необходимо осторожно назначать препарат при психических заболеваниях и тиреотоксикозе	Диспепсические расстройства, головная боль, бессонница	Таблетки 100 мг; раствор для инфузий 0,4 мг/мл	Внутрь по 100 мг 2 раза в сут 4–5 дней, после еды. Профилактика: по 100 мг в сут 10–12 дней
Римантадин	Профилактика и раннее лечение гриппа А ( $A_0$ , $A_1$ , $A_2$ ), антиоксическое средство при гриппе В	Угнетает адсорбцию вируса на клетке и проникновение его в клетку, «депротенизацию» вирусного генома и сборку полных вирионов. Оказывает антиоксическое действие	Быстро и достаточно полно всасывается в ЖКТ. Метаболизируется в печени	Острые заболевания печени и почек, беременность, тиреотоксикоз, детский возраст (до 12 лет)	Боли в эпигастрии, сыпь, тремор	Таблетки 50 и 139 мг; субстанция порошков аморфных; сироп для детей 2 мг/мл	Лечение гриппа: в первые сутки назначают 300 мг однократно, во вторые — по 200 мг 2 раза, 3–4 сут — по 50 мг 3 раза в после еды

Продолжение табл. 8-4

1	2	3	4	5	6	7	8
Тромантадин	Герпетическая инфекция (ВПГ 1–3 типов) кожи и слизистых оболочек и кератит	Подавляет «депротенизацию» вирусного генома и сборку полноценных вирионов	Местное действие	Гиперчувствительность	Аллергический контактный дерматит, жжение	Гель для наружного применения 1%	Местно на пораженную область 3–5 раз в сут
<b>Производные дезоксиуридина</b>							
Идоксуридин	Кератиты, вызванные ВПГ-1, вирусом вакцины	Нарушает синтез нуклеиновых кислот, включаясь в структуру вирусной ДНК и становясь субстратом вирусной ДНК-полимеразы	Быстро всасывается. Местное действие	Гиперчувствительность	Раздражение, зуд, воспаление, отёк	Капли глазные 0,1%	Начинают в каждый конъюнктивальный мешок по 2 капли каждый час днём и через 2 ч ночью, не более 3 нед
<b>Синтетические аминокислоты</b>							
Амбенония хлорид	Полиомиелит, грипп, вирусные энцефалиты	Нарушает цикл репликации вирусов и образование новых вирионов. Повышает способность лейкоцитов отвечать на выработку интерферонов	Плохо проходит через гистогематические барьеры. $C_{max}$ — через 0,5–1,5 ч, $T_{1/2}$ — 5–10 ч	Эпилепсия, бронхиальная астма, стенокардия, брадикардия, атеросклероз, беременность	Гиперсаливация, усиление перистальтики, тошнота, миоз, частое мочеиспускание	Таблетки 1, 5 и 10 мг; субстанция-порошок	Внутрь назначают по 5–10 мг 1–2 раза в сут ежедневно или через 1–2 дня, курс составляет 15–20 приёмов. При гриппе назначают по 5 мг 2 раза в сут 3–4 дня

Продолжение табл. 8-4

1	2	3	4	5	6	7	8
Аналоги пиррофосфата							
Фоскарнет натрия	Герпетическая инфекция (ВПГ 1-6 типов), ВГА, ВГВ, ЦМВИ у больных СПИДом (активны в отношении резистентных к ганцикловиру штаммов (препарат резерва)), заболевания, вызванные онкогенными вирусами	Блокирует вирусную ДНК-полимеразу, прекращает элонгацию вирусной ДНК и репликацию вируса (статический эффект). Подавляет обратную транскриптазу ВИЧ и ДНК-полимеразу HBV	Быстро и достаточно полно всасывается. $C_{max}$ — через 1-2 ч. $T_{1/2}$ составляет 6-8 ч	Беременность, болезни печени и почек	Нефротоксичность и местные реакции	Субстанция-порошок; крем для наружного применения 3,13%	Вначале назначают в/в по 60 мг/кг 3 раза в сут, затем — по 90-120 мг/кг (поддерживающая терапия). Крем накладывают на поражённые участки 6 раз в сут
Прочие синтетические препараты							
Невиралапин	ВИЧ-1 инфекция	ННИОТ ВИЧ. Блокирует РНК- и ДНК-зависимые реакции ДНК-полимеразы за счёт разрушения каталитического центра фермента	Высокая биодоступность	Гиперчувствительность	Аллергические реакции, гепатит, лихорадка, боли в животе, гранулоцитопения	Таблетки 200 мг; суспензия для приёма внутрь 50 мг/5 мл	Первые 14 дней назначают по 200 мг в сут, однократно, затем — в комбинации с другими антиретровирусными препаратами
Саквинавир	ВИЧ-инфекция	Подавляют протеазу ВИЧ, в результате чего образуются незрелые вирионы	$C_{max}$ — через 45-50 мин. Среднее время нахождения в организме — 7 ч		Поражение нервной системы, ССС, ЖКТ, почек, дерматиты, лихорадка	Таблетки 500 мг; капсулы 200 мг	Внутрь по 1200 мг 2 раза в сут



Окончание табл. 8-4

1	2	3	4	5	6	7	8
Индинавир	Те же	Тот же	$C_{max}$ через 45–50 мин. $T_{1/2}$ составляет 5 ч	Те же	Диарея, тошнота, боли в животе, нейтропения, сыпь	Капсулы 200 и 400 мг	Внутрь по 800 мг 3 раза в сут после еды
Нелфинавир			Быстро и полно всасывается в ЖКТ. $C_{max}$ достигается через 2–4 ч	» »		Таблетки 250 мг; порошок для приема внутрь 50 мг/г	Внутрь по 750 мг 3 раза в сут
Ампренавир			Быстро и хорошо всасывается в ЖКТ. $C_{max}$ — через 1–2 ч	» »	Поражение ЖКТ, нервной системы и органов чувств, сыпь, повышение активности трансаминаз и уровня триглицеридов сыворотки крови, синдром Стивенса–Джонсона	Раствор для приема внутрь 150 мг/г; капсулы 150 мг	Внутрь по 1200 мг (капсулы) или 1400 мг (раствор) 2 раза в сут при массе тела более 50 кг. Детям от 4 до 12 лет — 30 мг/кг 2 раза в сут

Примечания: МНН — международное непатентованное название; ГЭТ — реакции гиперчувствительности замедленного типа.

## Интерфероны

Интерфероны обладают универсально широким спектром противовирусной активности и не вызывают формирование резистентных форм вирусов. Система интерферонов выполняет контрольно-регуляторную функцию в сохранении гомеостаза.

### Основные биологические свойства интерферонов:

- ✧ универсальность;
- ✧ выраженная тканевая специфичность;
- ✧ внутриклеточная активность с дистанционным характером действия;
- ✧ нечувствительность к антителам против вирусов, их индуцирующих;
- ✧ последствие.

Интерфероны обладают противовирусной, антибактериальной, антипролиферативной (в том числе противоопухолевой), иммуномодулирующей и радиопротективной активностью.

### Медицинские препараты интерферона по составу:

- ✧ Интерферон альфа (альфа-1, альфа-2);
- ✧ Интерферон бета;
- ✧ Интерферон гамма.

Интерферон альфа — белок, который преимущественно вырабатывают В-лимфоциты периферической крови и лимфобласты. Интерферон бета и интерферон гамма — гликопротеины, которые вырабатывают лимфобласты и Т-лимфоциты периферической крови. Интерфероны подразделяют на природные человеческие лейкоцитарные — интерфероны I поколения, и рекомбинантные — интерфероны II поколения (табл. 8-6).

Показания для применения и эффективность препаратов интерферона при различных вирусных инфекциях представлена в табл. 8-5.

### Побочные эффекты при использовании интерферона:

- ✧ гриппоподобный синдром;
- ✧ поражение отдельных органов и систем (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, ишемический колит, отслойка сетчатки, снижение слуха, импотенция, аутоиммунные заболевания, угнетение кроветворения, гемолитическая анемия, сепсис, депрессия);
- ✧ кожные высыпания, зуд, алопеция, местные воспалительные проявления.

Побочные эффекты возникают редко (в 1,5% случаев), обратимы и дозозависимы.

**Таблица 8-5.** Эффективность интерферона при различных вирусных инфекциях

Заболевания	Эффект лечения
ВГВ, ВГС, ВГД	Выраженный клинический эффект. В тяжёлых случаях отмечают уменьшение интенсивности и продолжительности интоксикации. Снижение смертности до 60%, исчезновение маркёров вирусной инфекции [ $\text{Hb}_s\text{Ag}$ , $\text{Hb}_e\text{Ag}$ , ДНК (РНК) вируса], нормализация активности аминотрансфераз. Хорошо сочетаются с ацикловиром и преднизолоном
<i>Herpes genitalis</i> , <i>Herpes zoster</i>	Сокращение продолжительности высыпаний, уменьшение боли. Увеличение межрецидивных периодов у больных, получающих иммунодепрессанты на фоне терапии интерфероном
Кератиты и кератоконъюнктивиты (герпетические и аденовирусные)	Местное применение препаратов интерферон альфа и интерферон бета сокращает продолжительность заболеваний и улучшает его течение

ОРВИ, грипп, грипп птиц	Ингаляции интерферона альфа (особенно у детей и пожилых) используют для экстренной профилактики. При респираторно-синцитиальной инфекции детям раннего возраста рекомендовано внутривенное введение интерферона альфа. Капли и спрей интерферона гамма используют для лечения и профилактики
Генитальные бородавки и остроконечные кондиломы	Полное исчезновение бородавок через 6–10 нед после начала лечения отмечают в 50–100% случаев (эффект более выражен у женщин)
Папилломатоз гортани	Полное выздоровление наблюдают у 70% больных после хирургического удаления папиллом и длительного лечения интерфероном (до 1,5 лет)
Папилломавирусные инфекции (папилломы, конъюнктивиты, мочевого пузыря, бородавки)	Достоверный клинический эффект (исчезновение папиллом) при местном применении интерферона альфа
Подострый склерозирующий панэнцефалит	Клиническое улучшение при введении интерферона альфа в спинномозговой канал и желудочки головного мозга
ВИЧ-инфекция	Нормализация иммунологических показателей, снижение остроты течения инфекции у 50% больных. Эффект при саркоме Капоши составляет 32–50%. Показана комбинированная терапия
ЦМВИ	Профилактика ЦМВ пневмоний, гепатитов

## Индукторы синтеза интерферона

Они стимулируют образование в организме эндогенного интерферона, обладают широким диапазоном противовирусной, антибактериальной, иммуномодулирующей, противовоспалительной, антиметастатической, антимутагенной, противоопухолевой и радиозащитной активностью.

### Преимущества индукторов интерферона перед препаратами экзогенного интерферона:

- ✦ не обладают антигенностью;
- ✦ не дают нежелательных реакций;
- ✦ синтез индуцированного интерферона сбалансирован;
- ✦ однократное введение индукторов интерферона приводит к длительной выработке интерферона в терапевтических дозах;
- ✦ обладают способностью избирательно способствовать образованию интерферона определёнными популяциями клеток;
- ✦ при сочетании с различными ЛС (противовирусными, антибактериальными и др.) отмечают синергидный эффект;
- ✦ дешевле препаратов интерферона.

Индукторы интерферона, рекомендованные для клинического применения на территории РФ, представлены в табл. 8-7.

Таблица 8-6. Препараты интерферона

МНН препарата	Фармакокинетика	Противопоказания	Лекарственные формы	Схемы применения
1	2	3	5	5
Интерферон лейкоцитарный человеческий	$C_{max}$ — через 4–8 ч. Период полувыведения составляет 4–12 ч	Гиперчувствительность к антибиотикам и куриным белкам	Раствор для инъекций (100, 500; 1,3 и 6 млн МЕ/мл); лиофилизат для интраназального введения (1 тыс. МЕ); суппозитории (30, 40 тыс. МЕ)	В/м, п/к и интраназально. Схемы, дозы и продолжительность лечения зависят от нозологии
Интерферон бета	$C_{max}$ — через 3–15 ч. Период полувыведения — 10 ч	То же	Лиофилизат для в/м введения 1 млн МЕ	Парентерально 2–5 млн МЕ в сутки. Продолжительность и доза зависят от нозологии
Интерферон альфа-2	$C_{max}$ — через 2–3 ч, снижается через 12 ч		Суппозитории ректальные (150, 500 тыс.; 1 и 3 млн МЕ); мазь и гель для наружного применения; капли назальные (10 тыс. МЕ/мл)	По 1 свече 2 раза в сут 5 дней; повторные курсы проводят с интервалом 5 дней. Хронические ВГВ и ВГС: по 3 млн МЕ 2 раза в сут 6–12 мес. Назальные капли: по 3–4 капли в оба носовых хода 2–3 раза в сут 5–7 дней. Гель: наносят на пораженный участок 5–7 дней
Интерферон альфа-2a	$C_{max}$ — через 3–12 ч и сохраняется до 48 ч		Раствор для в/м и п/к введения (3; 4,5; 6; 9 и 18 млн МЕ)	Дозы и схемы подбирают в зависимости от гепатита: 2–6 млн МЕ 3 раза в нед 12 мес. При генитальном герпесе: 6–18 млн МЕ п/к 1–3 дня
Интерферон альфа-2b	$C_{max}$ — через 3–12 ч и сохраняется до 48 ч		Раствор для инъекций (1, 3, 5, 10 и 15 млн МЕ) и лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения (500 тыс., 1, 3, 5 млн МЕ) и для интраназального введения (50 тыс. МЕ)	Дозы и схемы подбирают индивидуально в зависимости от нозологии: 2,5–5 млн МЕ п/к или в/м 3 раза в нед 6 мес и более
Пегинтерферон альфа-2a	$C_{max}$ — через 30–120 ч и сохраняется в течение 7 дней		Раствор для п/к введения (0,135; 0,18; 0,27 и 0,36 мг/мл)	Дозу подбирают индивидуально, препарат вводят п/к 1 раз в нед 6–12 мес
Пегинтерферон альфа-2b	$C_{max}$ достигается через 15–44 ч		Раствор для п/к введения (0,1, 0,12 и 0,15 мг; 50 и 80 мкг)	

Окончание табл. 8-6

1	2	3	5	5
Интерферон бета-1a	$C_{\text{max}}$ — через 3–15 ч и сохраняется в течение 4–7 дней		Лιοφιλизат для приготовления раствора для в/м введения (30 мкг); раствор для подкожного введения (22 и 44 мкг)	В/м по 30 мкг 1 раз в нед, продолжительность курса определяет врач
Интерферон бета-1b	$C_{\text{max}}$ — через 40–124 ч и сохраняется в течение 7 дней		Лιοφιλизат для приготовления раствора для подкожного введения (9,6 млн МЕ)	П/к по 0,25 мг через день, продолжительность курса определяет врач
Интерферон гамма	$C_{\text{max}}$ — при парентеральном введении через 2–3 ч, сохраняется 1–2 сут	Беременность	Лιοφιλизат для приготовления раствора для в/м, подкожного введения (100, 500 тыс.; 1 и 2 млн МЕ); лιοφιλизат для приготовления раствора для интраназального введения (100 тыс. МЕ)	Содержимое флакона растворяют в 5 мл воды для инъекций. Интраназально: для лечения (по 2–3 капли в каждый носовой ход 5–6 раз в сут; курс — 1–5 дней); для профилактики (по 2–3 капли в каждый носовой ход 2 раза в сут; курс — 5–7 дней); при сезонном подьёме заболеваемости (в соответствии с возрастной дозировкой, утром, через 1–2 дня). При ОГВ: по 10 тыс. МЕ/кг 1 раз в сутки, курс — 7–10 дней, затем — 5 тыс. МЕ/кг 1 раз в 2 сут, курс — 3 нед

Таблица 8-7. Индукторы интерферона, рекомендуемые для клинического применения

Препараты	Показания к назначению	Механизм действия	Фармакокинетика	Противопоказания	Нежелательные реакции	Лекарственные формы	Схемы применения
1 Полиадениловая кислота + полиуридиловая кислота (полудан*)	2 Вирусные заболевания глаз (аденовирусные и герпетические конъюнктивиты, кератиты, кератоконъюнктивиты, кератоувеиты, кератоиридоциклиты, стромальные кератиты, иридоциклиты и хориоириты)	3 Противовирусная, иммуномодулирующая и противовоспалительная активность. Поликлональная иммуностимуляция. Увеличение количества кровотоков. Стимуляция синтеза ИЛ-1	4 Интерферон-индуцирующая активность невысокая (преимущественно стимулирует образование интерферона альфа, в меньшей степени — интерферон бета и интерферон гамма). Интерферон определяют в сыворотке крови и слезной жидкости через 3 ч	5 Нет	6 Нет	7 Ампулы лиофилизованного порошка (200 мкг)	8 Закапывают в глаза 6–8 раз в сут, при улучшении состояния — 3–4 раза в сут; курс — 15–20 дней. Для инъекций под конъюнктиву: по 0,5 мл (100 мкг) ежедневно или через день (только в стационаре), курс — 15–20 инъекций
Натрия рибонуклеат (ридостин*)	Профилактика гриппа, ОРВИ. Лечение герпеса, хламидиоза, вирусных заболеваний кожи и слизистых оболочек, кератоконъюнктивитов, ВГС. Лечение и профилактика арбовирусных и рабовирусных заболеваний	Противовирусная, иммуномодулирующая, антибактериальная, противовоспалительная и радиозащитная активность	Стимулирует образование раннего интерферона альфа и интерферон бета. Максимальное накопление интерферона в крови происходит через 6–8 ч после парентерального введения. Высокий уровень интерферона создаётся в лёгких и селезёнке	Беременность, аллергические заболевания, тяжёлые заболевания печени, почек и крови	Лихорадка, лейкопения, тромбоцитопения, анемия, повышение уровня глюкозы	Ампулы лиофилизованного порошка (8 мг)	При местной аппликации (1 раз в 2 дня, 2 нед). Парентерально: по 8 мг в сут (первые 2 дня ежедневно, затем 1 раз в 4–5 дней, курс — не более 3–4 нед)

Продолжение табл. 8-7

1	2	3	4	5	6	7	8
Тилорон (амиксин*)	Лечение и профилактика гриппа и других ОРВИ. Комплексная терапия герпеса, вирусных энцефаломиелитов (рассеянного склероза, лейкоэнцефалитов, увеозенцефалитов и др.), ВГА, ВГВ и ВГС, энтеровирусных инфекций, энцефалита и бешенства	Выраженное иммуномодулирующее действие, в меньшей степени — противовирусное и противоопухолевое	Вызывает образование поздних интерферона альфа и интерферона бета, в меньшей степени — интерферона гамма при любом пути введения, включая оральный и ректальный. В крови пик концентрации интерферона отмечают через 12–18 ч; максимальный уровень интерферона создаётся в кишечнике и печени		Диспепсические явления	Таблетки (125 мг)	Внутрь после еды. Лечение: 1–2 таблетки 1 раз в сут в течение 2 дней, затем по 1 таблетке через 48 ч 2–3 раза в сут. Для профилактики гриппа и ОРВИ — по 1 таблетке в нед в течение 4–6 нед
Меглюмина акридонацетат (циклоферон*)	Комплексная терапия ВИЧ-инфекции (стадии 2А–3В), нейротропных инфекций (серозный менингит, энцефалит, клещевой боррелиоз, рассеянный склероз, арахноидит), острого и хронического ВГА, ВГВ, ВГС, ВГД, герпетических инфекций	Прямое противовирусное, иммуномодулирующее, противовоспалительное и противоопухолевое действие	Стимулирует выработку раннего интерферона альфа. Высокая концентрация интерферона создаётся в селезёнке, печени, лёгких и головном мозге	Беременность и период кормления грудью	Нет	Ампулы (12,5% 2 мл), таблетки (0,15 г)	В/м по 2 мл (250 мг) 1 раз в день по схеме: 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26 и 29-е сут; 0,6 г (4 таблетки) 1 раз в день по той же схеме

Окончание табл. 8-7

1	2	3	4	5	6	7	8
Оксидигидроакридин-лацетат натрия (неовир*)	Профилактика и лечение респираторных инфекций. Первичные и рецидивирующие формы герпетических инфекций. Острый и хронический ВГВ и ВГС. Инфекции иммунной системы (в том числе ВИЧ-инфекция). Вирусные энцефалиты и энцефаломиелиты		Стимулирует выработку раннего интерферона альфа и интерферона бета. Активность интерферона сохраняется в течение 16–18 ч после парентерального введения	Тяжёлые нарушения функции почек, цирроз печени	Лихорадка, ломота в суставах	Ампулы (125 мг/мл)	Острая герпетическая инфекция: по 250–500 мг каждые 16–24 ч, курс повторяют 2 раза через 48 ч. ХГВ: по 25 мг 3 раза в нед 3–6 мес. Лечение ОРВИ: 2 мг с интервалом 16–24 ч, курс — 3 инъекции. Профилактика: 2 мг каждые 2–3 дня 2 нед
Кагоцел*	Грипп и другие ОРВИ, вирусные ВГА, ВГВ, ВГС, ВГД и ВГЕ	Противовирусное, антибактериальное, радиозащитное, антиметастатическое, противоопухолевое, антимутагенное действие. Выраженный иммуномодулирующий эффект	Стимулирует пролонгированный синтез позднего интерферона альфа и интерферона бета (в течение 1 нед). Высокая концентрация интерферона создаётся в кишечнике, печени, селезёнке, лимфатических узлах, тимусе	Нет	Нет	Таблетки (12 мг)	Перорально для лечения гриппа и ОРВИ: по 2 таблетки 3 раза в сут 3 дня, затем по 1 таблетке 3 раза в сут 4 дня; для профилактики: по 2 таблетки 1 раз в сут 2 дня, затем через 5 дней курс повторяется от 1 нед до нескольких мес. Для лечения герпеса: по 2 таблетки 3 раза в сут 5 дней



## Иммуномодуляторы

Иммуномодуляторы — иммуностропные ЛС, улучшающие нарушенные функции иммунцитов. Понятие «иммуномодуляторы» достаточно неопределённое, так как способностью воздействовать на различные звенья иммунитета обладают множество соединений, не имеющих «иммунологических точек действия».

**Группы иммуномодуляторов природного и синтетического происхождения:**

- ✧ эндогенные [интерлейкины (ИЛ), фактор некроза опухоли (ФНО), интерферон, эритропоэтин, миелопептиды, колониестимулирующие факторы активации макрофагов и др.];
- ✧ экзогенные (различные виды микроорганизмов и выделенные из них фрагменты: бактериальные и вирусные вакцины, эндотоксины, зимозан\*, продигозан\*, пирогенал\*, ЛПС, рибомунил\* и др.);
- ✧ синтетические высоко- и низкомолекулярные (полифосфаты, поликарбосилаты, аналоги нуклеиновых кислот, адаптогены, левамизол, димочифон и др.).

Некоторые из них, помимо иммуномодулирующего действия, обладают способностью усиливать выработку эндогенного интерферона.

В настоящее время из огромного числа известных препаратов с иммуномодулирующими свойствами только около 70 прошли контролируемые клинические испытания и разрешены к применению Фармакологическим комитетом Минздравсоцразвития России. Наиболее часто применяемые в практическом здравоохранении иммуномодуляторы описаны в табл. 8-8.

Наилучшие результаты в лечении больных с вирусными инфекциями можно достигнуть только при комплексном использовании этиотропных и патогенетических средств.

Таблица 8-8. Иммуномодуляторы, разрешённые для лечения вирусных заболеваний на территории Российской Федерации

Препараты	Показания к назначению	Механизм действия	Фармакокинетика	Противопоказания	Нежелательные реакции	Лекарственные формы	Схемы применения
1	2	3	4	5	6	7	8
Синтетические							
Влияющие на функцию макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов							
Азоксимер (полиоксидоний*)	Грипп и другие ОРВИ, герпетическая инфекция, ВГВ, ВГС, ВГД, ВИЧ-инфекция	Стимуляция фагоцитоза, естественных киллеров, выработки цитокинов и антиоксидантной активности. Усиление кооперации Т- и В-лимфоцитов. Стимуляция пролиферации Т-лимфоцитов и активности макрофагов	Высокая биодоступность. $C_{max}$ — через 1 ч после ректального и через 40 мин после в/м введения. $T_{1/2}$ — 25–30 мин (быстрая фаза), 36 ч при ректальном, в/м введении и 25 ч — при в/в введении (медленная фаза). Экскретируется почками	Гиперчувствительность, беременность, кормление грудью. Ограничения к применению: детский возраст до 6 мес, ОПН	Для инъекционных форм — болезненность в месте в/м введения	Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения (3 и 6 мг); суппозитории для ректального и вагинального введения (6 и 12 мг); таблетки (12 мг)	В/м или в/в капельно, 3–6 мг, первые 2 дня ежедневно, затем 1 раз в сут с интервалом 3–4 дня, курс — 5–10 инъекций. Свечи после очищения кишечника назначают 1 раз в сут первые 3 дня, затем через день, курс — 10–15 суппозиторий. Таблетки назначают перорально, сублингвально: по 12 или 24 мг, ежедневно 1–3 раза в сут в зависимости от диагноза и тяжести заболевания

Продолжение табл. 8-8

1	2	3	4	5	6	7	8
Инозин Пранобекс (изопринозин*)	ОРВИ, риновирусные инфекции, корь, герпетическая инфекция, бешенство, вирусные энцефалиты, подострый склерозирующий панэнцефалит, папилломатоз гортани, вирусный отит, вирусные гепатиты	Стимуляция Т-клеточного звена иммунитета и образование позднего интерферона гамма. Ускорение дифференцировки предшественников Т-лимфоцитов и пролиферации активированных Т-лимфоцитов, усиление выработки антител. Повышение цитотоксичности Т-лимфоцитов и фагоцитарной активности макрофагов	Быстро абсорбируется из ЖКТ. Выводится из организма почками в виде метаболитов	Гиперчувствительность, подагра, почечная недостаточность, нефро- и уролитиаз, экстрастинозия, аутоиммунные заболевания, беременность, кормление грудью	Со стороны нервной системы, органов чувств, ЖКТ (тошнота, рвота, диарея), переходящая гиперурикемия, аллергические реакции, артралгии	Субстанция-порошок, таблетки (500 мг)	Внутрь 50 мг/кг (при необходимости — 100 мг/кг) в 3–4 приёма; курс — 5–10 дней, в тяжёлых случаях — до 15 дней. При необходимости курс повторяют. Длительное лечение проводится под контролем врача
Левамизол (декарис*, левамизола гидрохлорид*)	Рецидивирующая герпетическая инфекция (ВПГ 1–3 типов). ХГВ	Нормализация функции Т-лимфоцитов и фагоцитов. Стимуляция ЕК, выработки эндогенного интерферона	Быстро абсорбируется из ЖКТ. $S_{\text{max}}$ — в плазме через 1–2 ч. Метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ — 4 ч. Полностью выделяется через 2 дня	Гиперчувствительность, агранулоцитоз, детский (до 14 лет) возраст, беременность, грудное вскармливание	Со стороны ЖКТ, периферической нервной системы и ЦНС, почек (гематурия, цилиндродурия), периферитальный отёк, кровотечения, агранулоцитоз, аллергические реакции	Таблетки (50 и 150 мг)	Внутрь во время еды 150 мг в сут однократно в течение 3 дней с последующими двухнедельными перерывами или по 150 мг в сут 1 раз в нед (при регулярном контроле количества лейкоцитов в крови)

Продолжение табл. 8-8

1	2	3	4	5	6	7	8
Аминодигидрофталазиндион натрия (галавит*)	Вирусные гепатиты, острые кишечные инфекции вирусной этиологии, урогенитальные заболевания вирусной этиологии. Профилактика и лечение вторичных иммунодефицитных состояний, про- филактика оппортунистических инфекций (вирусных и бактериальных) после химио- и лучевой терапии	Активизация моноцитарно-макрофагального звена иммунного ответа. Регуляция синтеза ИЛ-1, 2, 6, ФНО-α и др., пролиферативной активности ЕК и Т-лимфоцитов, синтеза антител. Стимуляция фагоцитоза, активности нейтрофилов и образования интерферона	Выводится из организма преимущественно через почки. T <sub>1/2</sub> — 15–30 мин. Основные фармакологические эффекты в течение 72 ч	Гиперчувствительность, беременность, кормление грудью	Аллергические реакции	Порошок для приготовления раствора для в/м введения (50 и 100 мг); суппозитории ректальные (100 мг)	Дозу и продолжительность лечения определяют индивидуально в зависимости от тяжести и длительности заболевания. Порошок растворяют в 2–3 мл воды для инъекций или 0,9% растворе натрия хлорида. В остром периоде начальная разовая доза — 200 мг, затем назначают по 100 мг 2–3 раза в сут каждые 4–6 ч. При хронических заболеваниях назначают по 100 мг 2 раза в сут, курс — до 10 дней

Продолжение табл. 8-8

1	2	3	4	5	6	7	8
Модифицированные аналоги гормонов тимуса и другие биорегуляторы							
Аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин (имунофан*)	Профилактика и лечение гриппа, ОРВИ, герпес- и папилломавирус- ной инфекций, ЦМВ инфекции, ВГВ, ВГС, ВГД	Стимуляция актив- ности Т-лимфоцитов, макрофагов и выра- ботки ИЛ-1, 8. Активация окислительно- восстановительных процессов	Действие начинае- тся в течение 2–3 ч (быстрая фаза) и про- должается до 4 мес (средняя и медленная фазы)	Беременность, осложнённая резус-конфликтом	Индивидуальная непереносимость	Раствор для в/м и п/к введения (50 мкг/мл); спрей назальный дозиро- ванный (50 мкг/доза); суп- позитории ректаль- ные (0,1 мг)	П/к или в/м, курсами, разовая суточная доза — 50 мг. При оппортуни- стических инфекциях: по 50 мг 1 раз в 2 сут, курс — 10–15 инъекций. В комплексной терапии СПИДа назначают по 50 мг в сутки в течение 10–15 дней, повторный курс при необходимости проводят через 2–4 нед. При хроническом вирусном гепатите и бруцеллёзе: по 50 мг 1 раз в 3 сут, 8–10 инъекций; для предотвра- щения рецидива назначают повторный курс через 4–6 мес

Продолжение табл. 8-8

1	2	3	4	5	6	7	8
Треонил-глутамил-лизил-лизил-аргинил-треонил-глутамил-треонил-валил-глутамил-аргинил-глутамил-лизил-глутамат (репон*)	Грипп и другие ОРВИ (в том числе осложнённые). Острые и рецидивирующие формы герпес- и папилломавирусной инфекций. Вторичные иммунодефицитные состояния. Острые кишечные инфекции вирусной этиологии. Острые и хронические ВГА, ВГВ, ВГД	Прямое и опосредованное иммуноотропное действие. Активация фагоцитоза, факторов неспецифической резистентности, ЕК и образования антител. Стимуляция противовоспалительной способности нейтрофилов. Усиление выработки интерферона альфа, интерферона бета, интерферона гамма. Прямое противовирусное действие на этапе образования белков вирусов	Не изучено	Повышенная чувствительность к препарату, детский возраст (до 12 лет)	Не выявлены	Лиофилизат для приготовления раствора для приёма внутрь и наружного применения (1, 2 мг); субстанция-порошок	Внутрь 10 мг 1 раз в сут или местно 1–2 мг в виде 0,02–0,04% раствора для обработки слизистых оболочек и кожи, 1 раз в сут. Лечение оппортунистических инфекций при ВИЧ-инфекции или при других иммунодефицитах: ежедневно по 10 мг в сут, внутрь, курс — 1–3 мес
Модификаторы биологического ответа							
Глутамил-цистеинил-глицин динария (глутосим*)	Грипп и другие ОРВИ, герпетическая инфекция. Комбинированная терапия вирусных ВГВ, ВГС, миксегепатитов. Вторичные иммунодефицитные состояния различного генеза	Усиление активности системы цитокинов и гемопозитических факторов. Активация процессов апоптоза инфицированных клеток, фагоцитоза, пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов	После парентерального введения биодоступность превышает 90%. С <sub>max</sub> после в/в введения — через 2–5 мин, после в/м — через 7–10 мин. Выводится почками	Гиперчувствительность, беременность, кормление грудью	Субфебрилитет, болезненность в месте введения	Раствор для инъекций (5, 10 и 30 мг/мл); субстанция-порошок	В/в, в/м, п/к по 5–40 мг (в зависимости от характера и тяжести заболевания) ежедневно, курс — 10 дней. При необходимости через 1–6 мес проводят повторный курс. Профилактика: в/м 5–10 мг в сутки 10 дней

1	2	3	4	5	6	7	8
<b>Животного происхождения</b>							
Пептидные иммуномодуляторы							
Тимуса экстракт (тималин*)	Острые и хронические вирусные инфекции, пневмонии, хронические вирусные гепатиты	Регуляция количества и соотношения Т- и В-лимфоцитов, а также их субпопуляций. Стимуляция реакций клеточного иммунитета, фагоцитоза, процессов регенерации и кроветворения. Улучшение течения процессов клеточного метаболизма	Детально не описана	Повышенная чувствительность к белкам коровьего молока, беременность	Аллергические реакции, боль в месте инъекции	Лизофилизат для приготовления раствора для в/м введения (10 мг)	В/м, предварительно растворяют в 1–2 мл изотонического раствора хлорида натрия, 5–20 мг (в зависимости от тяжести) 1 раз в сут в течение 3–10 дней. Повторный курс проводят при необходимости через 1–6 мес. Для профилактики назначают 5–10 мг 1 раз в сут 5 дней
Тимуса экстракт (тактивин*). Близкими к тималину* и тактивину* считают тимоптин* и тимактид*	Комплексная терапия рецидивов вирусных форм герпетической инфекции (в том числе офтальмогерпеса, вирусных гепатитов). Иммунодефицитные состояния с преимущественным поражением клеточного звена иммунитета	Нормализация количественных и функциональных показателей Т-клеточного иммунитета. Стимуляция выработки лимфокинов (в том числе интерферона)		Атопическая форма бронхиальной астмы, беременность		Раствор для инъекций (0,01%)	П/к 1 раз в сутки (на ночь) 40 мг/м <sup>2</sup> поверхности тела, курс — 5–7 дней. При офтальмогерпесе: 10 мг/м <sup>2</sup> п/к через день 10–14 дней; при необходимости курс повторяют

Продолжение табл. 8-8

1	2	3	4	5	6	7	8
Альфа-глутамил-триптофан (тимоген*)		Усиление дифференцировки лимфоидных клеток, неспецифической резистентности, выработки интерферона, функции ЕК и гуморального иммунитета. Восстановление количества и соотношения CD4 <sup>+</sup> и CD8 <sup>+</sup> лимфоцитов		Индивидуальная непереносимость, беременность, период вскармливания	Аллергические реакции	Раствор для в/м введения (0,1 мг/мл); лиофилизат для приготовления раствора для интраназального введения (0,3 мг) и спрей назальный дозированный (0,025 мг/мл)	В/м по 100 мкг 1 раз в сут, курс — 3–10 дней. Повторный курс проводят при необходимости через 1–6 мес
Тимальфазин (задаксин*)	Хронический вирусный ВГВ и ВГС	Стимуляция дифференцировки стволовых Т-клеток по пути Th <sub>1</sub> , активности ЕК, CD4 <sup>+</sup> , CD8 <sup>+</sup> , CD45 <sup>+</sup> лимфоцитов, выработки интерферона гамма, ИЛ-2. Снижение апоптоза Т-лимфоцитов и выработки ИЛ-4	Легко абсорбируется. C <sub>max</sub> в плазме — через 1,5–2 ч (дозозависимая). Т <sub>1/2</sub> — примерно 2 ч. Не аккумулирует		Не обнаружены	Лиофилизат для приготовления раствора для п/к введения (1,6 мг)	П/к 2 раза в неделю не менее 6 мес
Картофеля ростков экстракт (иммуномакс*)	Острые и рецидивирующие формы герпеса, папиллома- и парвовирусной инфекций. Кондиломы, бородавки	Усиление цитолитической активности NK-клеток, нейтрофилов, тканевых макрофагов, выработки цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-1β, ФНО-α) и образования антител	Не изучена	Повышенная чувствительность к препарату, детский возраст (до 12 лет), беременность, кормление грудью	Не обнаружены	Лиофилизат для приготовления раствора для в/м введения (100 и 200 ЕД)	В/м 100–200 ЕД 1 раз в сут в зависимости от тяжести заболевания по схеме: 1, 2, 3, 8, 9, 10 дни лечения



Продолжение табл. 8-8

1	2	3	4	5	6	7	8
Препараты дезоксирибонуклеиновой кислоты							
Дезоксирибонуклеат натрия (деринат*)	ОРВИ, вирусные инфекции уrogenитального тракта	Стимуляция В-лимфоцитов, фагоцитоза. Активация CD4 <sup>+</sup> лимфоцитов. Антиоксидантная активность	Быстро абсорбируется. После в/м введения C <sub>max</sub> — через 5 ч. Проникает через ГЭБ. T <sub>1/2</sub> при в/м введении — 72 ч. Выводится почками и через кишечник	Повышенная чувствительность к препарату	Лихорадка (редко)	Раствор для в/м и п/к введения (15 мг/мл); раствор для наружного применения (2,5 мг/мл); субстанция-раствор (6 мг/мл)	Лечение ОРВИ: по 3–5 капель 1 раз в ч. Поражение слизистой оболочки полости рта: полоскание 4–6 раз в сут, курс 5 дней. Профилактика ОРВИ: по 2–3 капли 2–4 раза в сут в каждый носовой ход. При поражении уrogenитального тракта: интраватгинальное введение тампонов, смоченных раствором, 3–4 раза в сут с одновременным закапыванием в нос, 4–10 дней. В/м медленно по 5 мл через 24–72 ч, курс — 5–10 инъекций
<b>Бактериального происхождения</b>							
Глюкозаминил мурамилдипептид (ликопид*)	Профилактика гриппа и ОРВИ. Офтальмогерпес, ЦМВИ, папиллома-вирусная инфекция	Стимуляция фагоцитоза, функциональной активности Т- и В-лимфоцитов, выработки IgM, А, G. Усиление цитотоксической активности в отношении опухолевых и инфицированных вирусом клеток, синтеза воспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО, колониестимулирующего фактора, интерферона гамма)	Биодоступность при пероральном приеме — 7–13%. Активных метаболитов не образуется. C <sub>max</sub> — через 1,5 ч. T <sub>1/2</sub> <sup>max</sup> — 4,3 ч. Выводится из организма почками	Повышенная чувствительность к препарату, беременность, лактация, аутоиммунный тиреоидит в фазе обострения, лихорадка выше 38 °С	Возможно кратковременное повышение температуры тела	Таблетки (1 и 10 мг)	При герпетической инфекции в лёгкой форме: по 2 мг 1–2 раза в сут сублингвально 6 дней; при тяжёлой форме: по 10 мг 1–2 раза в сут 6 дней. При офтальмогерпесе: внутрь по 10 мг 2 раза в сут 3 дня, курс повторяют через 3 дня. При поражении шейки матки вирусом папилломы: по 10 мг 1 раз в сут 10 дней

Продолжение табл. 8-8

1	2	3	4	5	6	7	8
Глюкозаминил мурамилдипептид (ликопид*)	Рецидивирующие формы герпетической инфекции (ВПГ 1-3 типов), затяжные формы ВГВ, эндотенных инфекций, сопровождающихся снижением иммунологической реактивности организма	Стимуляция неспецифической резистентности, клеточного звена иммунитета. Усиление фагоцитоза, выработки интерферона	Не исследована	Беременность, лихорадочные состояния, артериальная гипертония	Сильный озноб, лихорадка, головная боль, рвота, боль в пояснице	Раствор для инъекций (0,1 мг/мл); раствор для инъекций (10, 25 и 50 мг)	В комплексной терапии: в/м 1 раз в сут через 2-3 ч, курс 25-30 инъекций; перерыв между курсами — 2-3 мес
Продиглиозан*				Поражение ЦНС, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда		Раствор для в/м введения (50 мг/мл); субстанция-порошок аморфный	В/м 25-30 мг однократно через 4-7 дней, курс до 6 инъекций. При заболевании органов дыхания назначают ингаляции

**Растительного происхождения**

Эхинацей пурпурной травы сок (иммунал*, гербион эхинацея*, эхинация гексал*)	Грипп, ОРВИ, герпетическая инфекция	Стимуляция фагоцитоза, активности ЕК, выработки интерферона, образования антител (в том числе повышение уровня сывороточного IgA), функциональной активности CD3 <sup>+</sup> , CD4 <sup>+</sup> лимфоцитов	Не изучена	Гиперчувствительность (в том числе к растениям семейства сложноцветных), системные и аутоиммунные заболевания, ВИЧ-инфекция, беременность, лактация	Аллергические реакции (покраснение, сыпь, отёк лица)	Капли для приёма внутрь; таблетки (80 мг)	В острой стадии: внутрь по 20 капель каждые 2 ч первые 2 дня, затем по 20 капель 3 раза в сут, курс — 1-8 нед. Для профилактики: внутрь, разбавив небольшим количеством жидкости, по 20 капель 3 раза в сут
Эхинацей пурпурной травы экстракт (эстифан*)				Гиперчувствительность	Не выявлены	Таблетки (200 мг); субстанция-порошок аморфный	Внутри после еды по 200 мг 3 раза в сут, 25 дней или по 400 мг 3 раза в сут 5 дней, затем — по 200 мг 3 раза в сут 20 дней

Окончание табл. 8-8

1	2	3	4	5	6	7	8
Натрия нуклеинат*	ОРВИ, герпетические кератиты. Комплексная терапия вирусных инфекций	Активация факторов неспецифической резистентности, вырабатки ИЛ-1. Усиление макрофагального звена иммунного ответа, кооперации Т- и В-лимфоцитов		Гиперчувствительность, органические заболевания сердца с нарушением проводимости	Угнетение ЦНС, брадикардия, одышка, аллергические реакции	Порошок для приготовления суспензии для приёма внутрь (500 мг)	Под контролем иммунного статуса. Внутрь после еды 1–2 г в сут в 3–4 приёма, курс — от 2 нед до 3 мес и более. При лечении герпетических кератитов сочетают приём внутрь с инстилляцией. 3% раствора в конъюнктивальный мешок 3 раза в сут

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- Добрица В.П., Ботерашвили Н.М., Добрица Е.В. Современные иммуномодуляторы для клинического применения: Руководство для врачей. — СПб.: Политехника, 2001. — 251 с.
- Ершов Ф.И. Антивирусные препараты. — М.: Медицина, 1998. — 192 с.
- Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. Клиническая иммунология: учебное пособие для студентов медицинских вузов / Под ред. А.М. Земскова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 320 с.
- Избранные вопросы терапии инфекционных больных: руководство для врачей / Под ред. Ю.В. Лобзина. — СПб.: Фолиант, 2005. — 936 с.
- Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпес-вирусные инфекции человека: руководство для врачей / Под ред. В.А. Исакова. — СПб.: СпецЛит, 2006. — 303 с.
- Козлова В.П., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий: руководство для врачей. — М.: Триада-Х, 2003. — 439 с.
- Попов В.Ф., Попов О.В. Лекарственные формы интерферонов. Справочник врача. — М.: Триада-Х, 2003. — 235 с.
- Регистр лекарственных средств России. — М., 2002–2006. — 1554 с.
- Сепиашвили Р.И. Иммуноотропные препараты: классификация, проблемы и перспективы // Аллергология и иммунология. — 2001. — Т. 2. — № 1. — С. 39–45.

**ПРОТИВОПАРАЗИТАРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

По своему действию противопаразитарные препараты подразделяют на противопротозойные, противогельминтные, противопедикулёзные и средства для лечения чесотки (противоакаридозные).

Класс противопротозойных препаратов включает различные по химической структуре соединения, которые применяют при инфекциях, вызванных одноклеточными простейшими. Среди протозойных инфекций наибольшая медико-социальная значимость принадлежит малярии, амёбиазу и другим кишечным протозоозам, а также лейшманиозу и трипаносомозу. В последние годы значительно возросло число регистрируемых случаев токсоплазмоза и криптоспоридиоза (преимущественно как оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов). Одна из причин роста заболеваемости протозоозами — распространение резистентных к химиопрепаратам штаммов возбудителей. Полирезистентность способны приобретать плазмодии малярии, особенно *P. falciparum*, в меньшей степени такие свойства присущи возбудителям висцерального лейшманиоза, трипаносомозов, амёбиаза. Именно поэтому чрезвычайно важно соблюдать рациональные принципы применения специфических химиопрепаратов в лечении и профилактике протозойных инфекций. Согласно общепринятой международной систематизации противопротозойных ЛС в отдельную группу выделены противо-малярийные препараты.

Противогельминтные препараты применяют при гельминтозах — заболеваниях (инвазиях), вызываемых паразитическими червями (гельминтами). За последние годы арсенал наиболее клинически значимых противогельминтных препаратов сократился, поэтому их традиционная классификация, построенная по принципу действия на определённые виды гельминтов (нематоды, цестоды, трематоды), частично утратила свое значение. Основные противогельминтные препараты, которыми располагает современная медицина, можно систематизировать по их химической структуре.

Некоторые из препаратов, приведённых в данном разделе, в настоящее время не входят в Государственный реестр ЛС РФ, однако, учитывая специфичность проблемы, соответствующая информация может быть полезной для врачей, выезжающих на работу за рубеж по контракту или в составе гуманитарных миссий.

## Противопрозооные препараты

### ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Лечение больных малярией направлено на прерывание эритроцитарной шизогонии и, таким образом, на купирование острых приступов болезни, уничтожение гаметоцитов для прекращения передачи инфекции и воздействие на «дремлющие» тканевые стадии паразита для предупреждения отдалённых рецидивов трёхдневной и *ovale*-малярии. В классификации противомаларийных препаратов по объекту воздействия можно выделить следующие основные группы:

- ✦ гемосизонтоцидные — воздействуют на бесполое эритроцитарные стадии паразитов в крови, эффективны для лечения трёхдневной и *ovale*-малярии, радикального излечения тропической и четырёхдневной малярии;
- ✦ гистосизонтоцидные — воздействуют на презритроцитарные стадии возбудителя в печени, обеспечивают радикальную химиопрофилактику тропической, частично — трёхдневной малярии;
- ✦ гаметоцидные — воздействуют на половые эритроцитарные стадии *P. falciparum* в крови, позволяют обезвредить источник инфекции;
- ✦ гипнозоитоцидные — воздействуют на гипнозоиты в печени, обеспечивают радикальное излечение трёхдневной и *ovale*-малярии, радикальную химиопрофилактику трёхдневной малярии с длительной инкубацией.

Противомаларийные препараты, применяемые в настоящее время, относят к следующим группам химических соединений: 4-аминохинолины (хлорохин), хинолинметанолы (хинин, мефлохин), фенантренметанолы (галофантрин<sup>®</sup>, халфан<sup>®</sup>), производные артемизинина (артесунат<sup>®</sup>, артеметер<sup>®</sup>, артеэтер<sup>®</sup>), антиметаболиты (прогуанил), 8-аминохинолины (примахин, тафенохин<sup>®</sup>). Кроме того, применяют комбинированные противомаларийные препараты: сульфадоксин + пириметамин (фансидар<sup>®</sup>), хлорохин + прогуанил (саварин<sup>®</sup>), атовахон + прогуанил<sup>®</sup> (маларон<sup>®</sup>), артеметер + люмефантрин<sup>®</sup> (коартем<sup>®</sup> или риа-мет<sup>®</sup>). В России противомаларийные лекарственные препараты не производят (за исключением недавно возобновлённого производства отечественного примахина), а ряд ЛС, широко применяемых за рубежом, не зарегистрирован в РФ. Важнейшая проблема лечения малярии — устойчивость возбудителя тропической малярии *Plasmodium falciparum* к хлорохину, которая существует почти повсеместно. В некоторых эндемичных очагах уже наблюдают полирезистентность возбудителя к противомаларийным препаратам. У возбудителей трёхдневной малярии (*P. vivax*) лекарственная резистентность выражена значительно слабее и зарегистрирована только на отдельных эндемичных территориях.

### Хинолины

#### Хлорохин

МНН — хлорохин, в РФ — делагил<sup>®</sup>.

#### Механизм действия и фармакологические эффекты

Обладает протозооцидным эффектом, который связан с блокированием синтеза нуклеиновых кислот в клетках плазмодия. Препарат обладает шизонтоцидной и гаметоцидной активностью против всех видов малярийных плазмодиев, включая хлорохиночувствительных возбудителей тропической малярии, но неактивен против тканевых форм возбудителей трёхдневной и *ovale*-малярии, находящихся в гепатоцитах.

#### Фармакокинетика

После приёма внутрь довольно быстро и почти полностью всасывается в ЖКТ. Максимальную концентрацию в крови отмечают через 3,5 ч после приёма внутрь и через 30 мин после парентерального (внутривенного, внутримышечного, подкожного) введения. Связывание с белками плазмы — 50–65%. Высокие концентрации

обнаруживают в печени, почках, селезёнке, лёгких, а также в меланинсодержащих клетках кожи и глаз. Накапливается в эритроцитах, причём в клетках, поражённых плазмодием, концентрация хлорохина в 100–300 раз выше, чем в нормальных. Проникает через плаценту и в грудное молоко. Медленно экскретируется с мочой (50% препарата — в активной форме). Снижение pH мочи способствует усилению экскреции. Период полувыведения при кратковременном приёме — 4–9 сут. При длительном применении может сохраняться в организме в течение нескольких месяцев или даже лет после отмены.

#### Показания

Малярия, вызванная *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, а также чувствительными к хлорохину *P. falciparum* (лечение и профилактика).

#### Противопоказания

Гиперчувствительность к хлорохину, эпилепсия, псориаз, ретинопатия, нарушения зрения, цирроз печени.

#### Побочные эффекты

При лечении и профилактике малярии возникают редко, чаще — при длительном применении (более 6 мес):

- ✧ боли в животе, анорексия, тошнота, рвота, диарея;
- ✧ головная боль, головокружение, чувство усталости, заторможенность, нарушения сна, зрения, слуха;
- ✧ психоз;
- ✧ сыпь, зуд, обострение псориаза и экземы;
- ✧ выпадение и депигментация (появление седых прядей) волос;
- ✧ кератопатии и ретинопатии;
- ✧ гематологические реакции (тромбоцитопения, нейтропения, апластическая анемия, агранулоцитоз, гемолитическая анемия при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах).

#### Взаимодействия

Антациды и адсорбенты снижают всасывание хлорохина в ЖКТ. Хлорохин снижает биодоступность ампициллина, назначаемого внутрь. Циметидин блокирует метаболизм хлорохина в печени и может повышать его концентрацию в крови. При сочетании хлорохина с циклоспорином резко нарастает концентрация последнего в сыворотке крови. Сочетание хлорохина с мефлохином способствует повышению риска развития судорог.

#### Хинин

МНН — хинин, в РФ — хинин гидрохлорид\*, хинин дигидрохлорид\*, хинин сульфат\*.

#### Механизм действия и фармакологические эффекты

Механизм противомаларийного эффекта точно не установлен. Предполагают, что он может быть связан с нарушением функции лизосом и блокированием синтеза нуклеиновых кислот в клетках плазмодия. Оказывает гематошизонтоцидный эффект в отношении всех видов малярийного плазмодия, включая *P. falciparum*, резистентных к хлорохину.

#### Фармакокинетика

Быстро и почти полностью всасывается в ЖКТ. Максимальную концентрацию в крови отмечают через 1,5 ч после приёма внутрь. Связывание с белками плазмы — 85–90%. Распределяется во многие ткани и среды. Во время приступа малярии концентрация в плазме значительно выше, чем в эритроцитах. Плохо проникает через ГЭБ; содержание в СМЖ при церебральных формах малярии составляет 2–7% концентрации в плазме. Проникает через плаценту и в грудное молоко. Метаболизируется в печени, экскретируется почками (более интенсивно при кислой реакции мочи). Период полувыведения — 16–18 ч. Практически не удаляется из организма при гемодиализе.

### Показания

Хинин рекомендуют применять только для лечения тропической малярии. Препарат первой линии при лечении полирезистентной тропической малярии, препарат выбора для лечения завозной тропической малярии, так как в большинстве тропических стран *P. falciparum* устойчив к хлорохину.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность к хинину.
- Заболевания среднего и внутреннего уха.
- Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
- Декомпенсация сердечной деятельности.
- Поздние сроки беременности.

### Побочные эффекты

Шум в ушах, головокружение, рвота, сердцебиение, тремор рук, бессонница, гипогликемия. При внутривенном введении препарата возможно развитие флебита. При идиосинкразии к хинину малые дозы могут вызвать эритему, крапивницу, повышение температуры тела, гемоглобинурийную лихорадку, усиление сократимости миомеретрии, маточные кровотечения, амблиопию. Возможны гематологические реакции: тромбоцитопения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия (при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы). Возможны боли в сердце, аритмии, блокады, снижение сократимости миокарда, гипотензия (чаще при парентеральном введении).

### Взаимодействия

Антациды, содержащие алюминий, снижают всасывание хинина. Препарат усиливает действие непрямых антикоагулянтов, что обуславливает необходимость строгого лабораторного контроля с коррекцией дозы последних. Хинин может повышать концентрацию в крови дигоксина и дигитоксина, способствуя замедлению их элиминации. Сочетание с хинидином повышает риск удлинения интервала Q–T и развития аритмий. При сочетании хинина с мефлохином повышается риск кардиотоксичности (удлинение интервала Q–T, аритмии) и развития судорог. Мефлохин следует назначать не ранее чем через 12 ч после введения последней дозы хинина. Циметидин блокирует метаболизм хинина в печени, может повышать его концентрацию в крови и риск развития нежелательных реакций.

### Мефлохин

МНН — мефлохин, в РФ — мефлохин<sup>а</sup>, лариам<sup>а</sup>.

### Механизм действия и фармакологические эффекты

Механизм противомалярийного эффекта точно не установлен. Оказывает гематошизонтоцидное действие в отношении всех видов малярийного плазмодия, включая *P. falciparum*, лекарственноустойчивые штаммы.

### Фармакокинетика

Практически полностью всасывается в ЖКТ. Свойственна высокая степень связывания с белками плазмы — 98%. Проникает во многие ткани и секреты; в высоких концентрациях накапливается в эритроцитах. Проникает через ГЭБ. Метаболизируется в печени, экскретируется преимущественно с калом. Обладает кумулятивными свойствами, период полувыведения — 2–4 нед.

### Показания

- Лечение тропической малярии, вызванной устойчивыми к хлорохину штаммами *P. falciparum*.
- Химиопрофилактика малярии при выезде в регионы с риском инфицирования устойчивыми к хлорохину штаммами *P. falciparum*.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность к мефлохину.
- Тяжёлые неврологические и психические заболевания.
- Тяжёлые нарушения функции печени.

- Возраст до 2 лет.
- Масса тела менее 15 кг.
- I триместр беременности.

Противопоказан лицам, профессионально нуждающимся в объёмном зрении (водители транспортных средств и др.).

#### *Побочные эффекты*

Больные, как правило, хорошо переносят препарат при химиопрофилактике. Нежелательные реакции чаще отмечают при назначении лечебных доз:

- ✧ боли в животе, тошнота, рвота, диарея;
- ✧ общая слабость, головная боль, головокружение, иногда нейropsychические расстройства, проходящие после отмены препарата (беспокойство, бессонница, депрессия, судороги, психозы);
- ✧ шум в ушах;
- ✧ зрительные расстройства (нарушение объёмного зрения);
- ✧ брадикардия, аритмии, нарушения сердечной проводимости;
- ✧ тромбоцитопения, лейкопения;
- ✧ повышение активности трансфераз;
- ✧ сыпь, зуд; артралгия, миалгия, алоpecia.

#### *Взаимодействия*

Мефлохин нельзя сочетать с хинином или хинидином, а также назначать его менее чем через 12 ч после отмены этих препаратов (во избежание суммации токсических эффектов). При сочетании мефлохина с галофантрином<sup>9</sup> значительно возрастает риск развития кардиотоксических эффектов. Очень опасно применять мефлохин у пациентов, которым назначены препараты, замедляющие проводимость в сердце ( $\beta$ -адреноблокаторы и др.). При сочетании мефлохина с хлорохином возрастает риск судорог. Мефлохин способен снижать концентрацию в крови вальпроевой кислоты и ослаблять её противосудорожное действие.

#### **Примахин**

МНН — примахин, в РФ — примахин<sup>4</sup>.

#### *Механизм действия и фармакологические эффекты*

Механизм противомаларийного эффекта точно не установлен. Спектр активности — тканевые формы *P. vivax* и *P. ovale* (гистошизонтоцидный эффект); оказывает выраженное гаметропное действие в отношении гаметоцитов всех видов плазмодия.

#### *Фармакокинетика*

Практически полностью всасывается в ЖКТ. Пиковую концентрацию в крови отмечают через 2–3 ч. Проникает во многие ткани и среды. В отличие от 4-аминохинолинов не аккумулируется в эритроцитах. Метаболизируется в печени; около 60% препарата превращается в активный метаболит — карбоксипримахин, концентрация которого в организме может значительно превышать уровень исходного вещества, что способствует усилению и пролонгированию эффекта примахина. Экскрецию осуществляют почки. Период полувыведения препарата — 4–8 ч, активного метаболита — до 22–30 ч.

#### *Показания*

- Радикальное излечение малярии, вызванной *P. vivax* и *P. ovale* (после завершения курса лечения хлорохином).
- Профилактика рецидивов малярии, вызванной *P. vivax* и *P. ovale*, у лиц, вернувшихся из эндемичных зон.

#### *Противопоказания*

- Гиперчувствительность к примахину.
- Тяжёлая патология кроветворения.
- Тяжёлые нарушения функций почек.
- Возраст до 3 лет.



- Беременность.
- Острые инфекции (кроме малярии).
- Ревматоидный артрит.

#### *Побочные эффекты*

Головная боль, боли в животе, диспепсические явления, микрогематурия, учащённое мочеиспускание, цианоз губ, обусловленный превращением гемоглобина в метгемоглобин с развитием тканевой гипоксии. Указанные побочные явления обычно быстро исчезают после отмены препарата. У лиц с повышенной чувствительностью к примахину, связанной с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, может развиваться внутрисосудистый гемолиз.

#### *Взаимодействия*

При сочетании примахина с сульфаниламидами и другими миелотоксичными препаратами значительно возрастает риск развития нарушений кроветворения.

### **Противомалярийные препараты других групп**

#### **Прогуанил**

Синтетический бигуанид, дериват пиримидина. МНН — прогуанил. В РФ — прогуанил гидрохлорид\*.

#### *Механизм действия и фармакологические эффекты*

Активный метаболит прогуанила (циклогуанил) ингибирует фермент дегидрофолатредуктазу, тем самым нарушая обмен фолиевой кислоты и синтез нуклеиновых кислот плазмодия. Оказывает выраженный эффект преимущественно на тканевые (преэритроцитарные) формы всех видов малярийного плазмодия — гистошизонтоцидный эффект. Медленный гематошизонтоцидный эффект; не эффективен против гипнозоитов и не обладает противорецидивным действием.

#### *Фармакокинетика*

Относительно медленно, но почти полностью всасывается в ЖКТ. Максимальную концентрацию в крови отмечают через 4 ч. Связывание с белками плазмы — 75%. Метаболизируется в печени с частичным образованием активного метаболита — циклогуанила, пиковую концентрацию которого в крови обнаруживают через 5,5 ч. Экскретируется преимущественно почками (60% — в исходной форме, 30% — в виде циклогуанила). Период полувыведения — около 20 ч.

#### *Показания*

- Химиопрофилактика малярии (в сочетании с хлорохином).

#### *Противопоказания*

- Гиперчувствительность к прогуанилу и другим бигуанидам.

#### *Побочные эффекты*

Афтозный стоматит, диспепсические расстройства, гематурия.

#### *Взаимодействия*

Прогуанил может усиливать антикоагулянтное действие варфарина.

#### **Пириметамин**

Синтетический препарат, производное диаминопиримидина. МНН — пириметамин. В РФ — пириметамин\*.

#### *Механизм действия и фармакологические эффекты*

Противопаразитарный эффект связан с ингибированием фермента дегидрофолатредуктазы, что нарушает обмен фолиевой кислоты. У простейших пириметамин ингибирует его значительно сильнее, чем у бактерий. Влияет на бесполое эритроцитарные, тканевые преэритроцитарные и повреждает гамонты всех видов плазмодия; блокирует спорогонию в организме комара. Медленный гематошизонтоцидный эффект в отношении всех видов плазмодия, включая штаммы *P. falciparum*, резистентные к хлорохину. Устойчивость к пириметамину развивается быстро. К препарату также чувствительны токсоплазмы.

### Фармакокинетика

Практически полностью всасывается в ЖКТ. Максимальную концентрацию в крови отмечают через 3–4 ч. На 87% препарат связывает белки плазмы. Хорошо распределяется, накапливается в эритроцитах, почках, лёгких, печени, селезёнке. Проходит через ГЭБ, создавая концентрацию в СМЖ, равную 13–26% содержания в плазме. Проникает через плаценту и в грудное молоко. Метаболизируется в печени. Медленно экскретируется почками, на 20–30% — в активной форме. Период полувыведения — 4–6 сут.

### Показания

- Лечение тропической малярии, вызванной резистентными к хлорохину плазмодиями (в сочетании с сульфадоксинем и хинином).
- Токсоплазмоз (в том числе токсоплазменный энцефалит при СПИДе, врождённый токсоплазмоз) — в сочетании с сульфадимидином или сульфадиазином.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность к пириметамину.
- I триместр беременности.
- Кормление грудью.
- Мегалобластная анемия, связанная с дефицитом фолиевой кислоты.

### Побочные эффекты

- Сыпь, мультиформная эритема, синдром Стивенса–Джонсона.
- Атрофический глоссит, боли в животе, тошнота, рвота, диарея.
- Мегалобластная фолиеводефицитная анемия, тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз.

### Взаимодействия

Противопротозойный эффект пириметамина усиливают сульфаниламиды, при этом нарастает и риск развития нежелательных реакций.

### Пириметамин + сульфадоксин

МНН — пириметамин + сульфадоксин. В РФ — фансидар\*.

### Механизм действия и фармакологические эффекты

Усиленный противомаларийный эффект комбинации обусловлен взаимным потенцированием действия каждого из компонентов, блокирующих два последовательных этапа метаболизма фолиевой кислоты плазмодиев. Сульфадоксин конкурентно замещает парааминобензойную кислоту и препятствует образованию дигидрофолиевой кислоты, а пириметамин ингибирует дегидрофолатредуктазу, нарушая превращение дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую. Основное клиническое значение имеет медленный гематошизонтоцидный эффект в отношении всех видов плазмодия, включая штаммы *P. falciparum*, резистентные к хлорохину. Чувствительны также тканевые формы *P. falciparum*, в несколько меньшей степени — *P. vivax*.

### Фармакокинетика

Практически полностью всасывается в ЖКТ. Максимальную концентрацию в крови отмечают через 3–4 ч. Оба компонента на 87–90% связываются с белками плазмы. Распределяются во многие ткани и секреты, проходят через ГЭБ, проникают через плаценту и в грудное молоко. Метаболизируются в печени, экскретируются преимущественно почками. Период полувыведения — 4–8 сут.

### Показания

- Токсоплазмоз.
- Профилактика пневмоцистной инфекции.
- Лечение тропической малярии, вызванной резистентными к хлорохину плазмодиями (в сочетании с хинином, что связано с быстрым эффектом препарата).

Устойчивые к фансидару\* штаммы *P. falciparum* обнаружены в странах Юго-Восточной Азии, Южной Америки, Океании и Экваториальной Африки.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность к пириметамину.
- Аллергические реакции на сульфаниламидные препараты, фуросемид, тиазидные диуретики, ингибиторы карбоангидразы, производные сульфонилмочевины.
- Беременность, кормление грудью.
- Тяжёлые нарушения функций печени и почек.
- Мегалобластная анемия, связанная с дефицитом фолиевой кислоты.

### Побочные эффекты

- Чувство переполнения желудка, тошнота, рвота.
- Стоматит.
- Гепатит.
- Гематологические изменения (лейкопения, тромбоцитопения, мегалобластическая анемия, агранулоцитоз, пурпура).
- Вялость, головные боли, лихорадка, полиневрит.
- Лёгочные инфильтраты, кашель, одышка.
- Кожные реакции (сыпь, зуд, выпадение волос, экссудативная многоформная эритема, синдром Стивенса–Джонсона, синдром Лайелла).
- Гематурия, интерстициальный нефрит, некроз почечных канальцев.

### Взаимодействия

Сульфаниламидный компонент может усиливать эффект и/или токсическое действие непрямых антикоагулянтов (производных кумарина или индандиона), противосудорожных средств (производных гидантоина), сахароснижающих препаратов, принимаемых внутрь, и метотрексата вследствие вытеснения их из связи с белками и/или ослабления их метаболизма. При одновременном применении с другими препаратами, вызывающими угнетение красного костного мозга, гемолиз или гепатотоксическое действие, может возрасти риск развития соответствующих токсических эффектов. Фенилбутазон, салицилаты и индометацин могут вытеснять пириметамин и сульфадоксин из связи с белками плазмы крови, увеличивая тем самым их концентрацию в крови.

### Галофантрин

Производное фенантренаметанола. МНН — галофантрин дигидрохлорид<sup>®</sup>. В РФ не зарегистрирован.

#### Механизм действия и фармакологические эффекты

Механизм противомаларийного эффекта точно не установлен. Спектр активности — эритроцитарные формы *P. falciparum* (включая ряд штаммов, устойчивых к хлорохину и пириметамину + сульфадоксину) и *P. vivax*. Возможна перекрёстная резистентность плазмодиев к галофантрину<sup>®</sup> и мефлохину.

#### Фармакокинетика

Достаточно быстро, но ограничено всасывается в ЖКТ (особенно у больных малярией). Биодоступность варьирует у различных людей, значительно возрастает при приёме с пищей (особенно жирной). В отличие от многих других противомаларийных препаратов не накапливается в эритроцитах. Около 20–30% введённой дозы биотрансформируется в печени с образованием активного метаболита (N-дезбутил-галофантрина). Экскреция осуществляется преимущественно с калом. Период полувыведения — 1–2 сут, активного метаболита — до 6–10 сут.

#### Показания

- Лечение тропической малярии при резистентности *P. falciparum* к хлорохину и другим препаратам.
- Резистентные формы тропической малярии (препарат резерва).

### Противопоказания

- Гиперчувствительность к галофантрину<sup>®</sup>.
- Беременность.

- Возраст до одного года.
- Масса тела менее 11 кг.
- Заболевания сердца с предрасположенностью к удлинению интервала Q–T.

#### Побочные эффекты

- Боли в животе, тошнота, рвота, диарея, реже запор.
- Аллергические реакции: сыпь, кожный зуд и др.
- Нарушения сердечной деятельности (замедление проводимости, сопровождающееся удлинением интервалов P–R и Q–T с высоким риском фатальных желудочковых аритмий).
- Общая слабость, заторможенность, головная боль, судороги.
- Артралгии, боли в груди, кашель.
- Гипотензия, отёк лёгкого.
- Учащённое мочеиспускание.

#### Взаимодействия

Одновременное применение с хинином или мефлохином значительно увеличивает риск кардиотоксичности, поэтому не допускают применения таких сочетаний. Галофантрин<sup>®</sup> можно назначать не ранее чем через 3 нед после предшествующего приёма мефлохина.

#### Артемизинин и его производные

Артемизинин<sup>®</sup> представляет собой экстракт травы *Artemisia annua*. Препарат в настоящее время используют редко, чаще применяют его полусинтетические производные — артеметер<sup>®</sup>, артесунат<sup>®</sup> и артеэтер<sup>®</sup>, обладающие более высокой противомаларийной активностью.

#### Механизм действия и фармакологические эффекты

Механизм противомаларийного эффекта артемизинина<sup>®</sup> и его производных точно не установлен. Предполагают, что он связан с активацией процессов перекисного окисления и повреждением свободными радикалами клеточных мембран и внутриклеточных белков плазмодия. Оказывает выраженное гематошизонтцидное действие на все виды плазмодия, в том числе на полирезистентные штаммы *P. falciparum*. Артемизинин<sup>®</sup> и его производные (артеметер<sup>®</sup>, артесунат<sup>®</sup> и артеэтер<sup>®</sup>) воздействуют как на шизонты, так и на гаметоциты.

#### Фармакокинетика

Фармакокинетические свойства артемизинина<sup>®</sup> и его производных в целом изучены недостаточно, что связано с отсутствием методов их определения в тканях и биологических жидкостях. После введения в организм быстро гидролизуются с образованием активного метаболита — дигидроартемизинина. Артесунат<sup>®</sup> имеет более короткий период полувыведения (около 1 ч), чем артеметер<sup>®</sup> (4–12 ч).

#### Показания

Лечение малярии, включая церебральные формы, при резистентности к другим препаратам (иногда в сочетании с мефлохином, хинином, галофантрином<sup>®</sup>, пириметамин + сульфадоксин или доксициклином).

#### Противопоказания

- Гиперчувствительность к артемизинину<sup>®</sup> и его производным.
- Беременность.
- Артемизинин<sup>®</sup> и его производные не рекомендованы для химиопрофилактики малярии.

#### Побочные эффекты

Больные, как правило, хорошо переносят препарат. Нежелательные реакции отмечают редко:

- ✧ боли в животе, диарея;
- ✧ повышение активности трансфераз;
- ✧ гематологические реакции (транзиторная ретикулоцитопения и нейтропения);

✧ лекарственная лихорадка, брадикардия.

В редких случаях наблюдают нарушения функций вестибулярного и слухового аппарата, снижение числа ретикулоцитов.

#### Взаимодействия

Противомаларийный эффект производных артемизинина<sup>®</sup> усиливается при сочетании с мефлохином, хинином галофантрином<sup>®</sup>, пириметамином + сульфадоксином или доксициклином.

## ПРОТИВОПРОТОЗОЙНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ДРУГИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ, ВЫЗЫВАЕМЫХ ПРОСТЕЙШИМИ

### Метронидазол

Производное 5-нитроимидазола. МНН — метронидазол. В РФ — метронидазол, флагил<sup>®</sup>.

#### Механизм действия и фармакологические эффекты

При применении метронидазола в простейших и анаэробных бактериях происходит восстановление 5-нитрогруппы, что способствует ингибированию синтеза нуклеиновых кислот и ведёт к гибели микроорганизмов. Активен в отношении *Entamoeba histolytica*, *Lamblia intestinalis*, *Trichomonas vaginalis*, а также облигатных анаэробов. Аэробные микроорганизмы к метронидазолу не чувствительны.

#### Фармакокинетика

При приёме внутрь препарат быстро и практически полностью абсорбируется из ЖКТ. Биодоступность — около 100%. Максимальную концентрацию препарата в плазме крови обнаруживают через 1 ч после приёма внутрь. Связывание с белками плазмы — не более 20%. Период полувыведения — около 8 ч. Препарат метаболизируется в печени путём окисления и глюкуронирования с образованием двух фармакологически активных метаболитов.

#### Показания

- Амёбиаз, лямблиоз, трихомонадный вагинит и уретрит у женщин.
- Анаэробные инфекции, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами.
- Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, ассоциированная с *Helicobacter pylori*.

#### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к препарату.
- Органические поражения ЦНС.
- Болезни крови.
- I триместр беременности.
- Грудное вскармливание.

#### Побочные эффекты

- Тошнота, рвота, отсутствие аппетита, неприятный привкус во рту, стоматит.
- Головная боль, головокружение.
- Аллергические реакции в виде кожной сыпи, зуда, артралгии.
- Лейкопения, нейтропения.

При длительном применении высоких доз: головокружение, атаксия, спутанность сознания, депрессия, периферическая нейропатия, судороги. Во время применения препарата возникает тёмное окрашивание мочи.

#### Взаимодействия

Метронидазол нарушает метаболизм алкоголя, усиливает эффект непрямых антикоагулянтов. Сочетание с индукторами микросомальных ферментов печени (фенобарбитал, рифампицин) способствует снижению активности препаратов. При применении на фоне приёма ингибиторов этих ферментов (циметидин и др.) активность увеличивается.

**Тинидазол**

Производное 5-нитроимидазола. МНН — тинидазол. В РФ — тинидазол.

*Механизм действия и фармакологические эффекты*

Механизм действия обусловлен угнетением синтеза и повреждением структуры ДНК микроорганизмов. Активен в отношении *Entamoeba histolytica*, *Lambliа intestinalis*, *Trichomonas vaginalis*, возбудителей анаэробных инфекций.

*Фармакокинетика*

Обладает высокой степенью абсорбции, биодоступность — около 100%. Проникает через ГЭБ и плаценту. Метаболизируется в печени с образованием фармакологически активных производных. Выводится с жёлчью и мочой.

*Показания*

- Амёбиаз, лямблиоз, трихомониаз.
- Инфекции различной локализации, вызванные анаэробными бактериями.
- Эрадикация *Helicobacter pylori* (в комбинации с препаратами висмута и антибиотиками).

*Противопоказания*

- Гиперчувствительность к производным 5-нитроимидазола.
- Органические заболевания ЦНС.
- Нарушения кроветворения.
- Беременность (I триместр).
- Период лактации.
- Детский возраст (до 12 лет).

*Побочные эффекты*

- Снижение аппетита, сухость слизистой оболочки полости рта, металлический привкус во рту, тошнота, рвота, диарея.
- Головная боль, головокружение, повышенная утомляемость, нарушения координации движений, дизартрия, периферическая невропатия, редко — судороги, слабость.
- Аллергические реакции (крапивница, кожный зуд, кожная сыпь, ангионевротический отёк).
- Транзиторная лейкопения.

*Взаимодействия*

См. «Метронидазол».

**Дилоксанида фураат**

Синтетический препарат, производное дихлорацетамида. В РФ не зарегистрирован.

*Механизм действия и фармакологические эффекты*

Предполагается воздействие на фосфолипиды оболочки цист *E. histolytica*.

*Фармакокинетика*

Изучена недостаточно. Под влиянием эстераз кишечника дилоксанида фураат<sup>®</sup> гидролизуетсЯ с высвобождением активного дилоксанида, большая часть которого всасывается, метаболизируется в печени и экскретируется преимущественно с мочой. Неабсорбированный дилоксанид (около 10%) действует на амёб, обитающих в просвете кишечника. Выводится с калом.

*Показания*

- Бессимптомный кишечный амёбиаз (носительство цист).
- Клинически манифестирующий амёбиаз (в сочетании с метронидазолом или другими амёбицидами).

*Противопоказания*

- Гиперчувствительность к дилоксаниду<sup>®</sup>.
- Беременность.
- Лактация.
- Детский возраст (до 2 лет).

### Побочные эффекты

- Наблюдают редко: метеоризм, боли в животе, тошнота, рвота, крапивница, зуд.

### Взаимодействия

Данные отсутствуют.

### Паромомицин

МНН — паромомицин<sup>®</sup>. Природный антибиотик — аминогликозид.

### Механизм действия и фармакологические эффекты

Протозооцидный эффект паромомицина<sup>®</sup> связан с нарушением синтеза белка рибосомами. Спектр активности: *E. histolytica*, *Cryptosporidium*, *Leishmania*.

### Фармакокинетика

Практически не всасывается в ЖКТ, создаёт высокую концентрацию в просвете кишечника и полностью экскретируется с калом.

### Показания

- Неинвазивный амёбиаз (бессимптомное носительство).
- Криптоспоридиоз (в том числе при СПИДе).
- Кожный лейшманиоз (местно).

### Противопоказания

- Гиперчувствительность к паромомицину<sup>®</sup>.
- Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ и/или непроходимость кишечника (риск системной абсорбции паромомицина<sup>®</sup> и развития токсических эффектов).
- Тяжёлая почечная недостаточность.

### Побочные эффекты

Боль или дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея (чаще при применении в дозе свыше 3,0 г/сут).

### Взаимодействия

Паромомицин<sup>®</sup> не рекомендуют назначать в сочетании с препаратами, обладающими ото- или нефротоксичностью.

### Эметин и дегидроэметин

Эметин — алкалоид растения *Ipecacuanha*, дегидроэметин<sup>®</sup> — его полусинтетический аналог. МНН — эметин.

### Механизм действия и фармакологические эффекты

Механизм амёбицидного эффекта точно не установлен. Полагают, что он связан с дегенеративными изменениями в ядре и цитоплазме паразита. Эметин и дегидроэметин<sup>®</sup> — тканевые амёбициды, действующие на паразита, локализующегося в стенке кишечника и в печени.

### Фармакокинетика

Оба препарата имеют низкую биодоступность при приёме внутрь. Хорошо всасываются при внутримышечном введении. Распределяются во многие органы и ткани, накапливаются в печени, лёгких, селезенке, почках. Медленно экскретируются почками. Обладают кумулятивными свойствами. Период полувыведения в среднем составляет около 5 сут. У некоторых пациентов препараты можно определить в моче через 1,5–2 мес после отмены.

### Показания

Тяжёлые формы кишечного и внекишечного амёбиаза, включая абсцесс печени (при неэффективности или невозможности применения нитроимидазолов). Используют также в сочетании с хлорохином.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность к эметину и дегидроэметину<sup>®</sup>.
- Заболевания почек, сердца, скелетных мышц.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Ранний детский возраст.



*Побочные эффекты*

- Тошнота, рвота, диарея (возникновение или усиление).
- Боль в сердце, тахикардия, изменения на электрокардиограмме [удлинение интервала Q–T, инверсия зубца T, депрессия ST, гипотензия (в тяжёлых случаях возможно развитие острого дегенеративного миокардита с летальным исходом)].
- Боль, ригидность в области инъекции, возможно формирование абсцессов и некрозов.
- Генерализованная мышечная слабость, нарушения чувствительности; экзематозная, эритематозная или уртикарная сыпь.
- Нефротоксический эффект.
- Повышение активности трансфераз, токсический гепатит.

Данные побочные эффекты чаще отмечают при использовании эметина.

*Взаимодействия*

Эметин и дигидроэметин<sup>®</sup> не рекомендовано назначать в сочетании с препаратами, обладающими кардиотоксичностью, нейротоксичностью и/или оказывающими неблагоприятное влияние на скелетную мускулатуру. Противоамёбный эффект эметина и дигидроэметина<sup>®</sup> усиливается при сочетании с хлорохином.

**Меглумина антимонат**

Органическое соединение пятивалентной сурьмы. МНН — меглумина антимонат. В РФ — глюкантим<sup>®</sup>.

*Механизм действия и фармакологические эффекты*

Механизм противопроtozoйного эффекта точно не установлен. Спектр активности — *Leishmania*.

*Фармакокинетика*

При парентеральном введении распределяется во многие ткани и среды организма, накапливается в коже, клетках ретикулоэндотелиальной системы. Большую часть меглумина антимоната выводят почки в течение 24 ч.

*Показания*

Лейшманиоз (висцеральный, кожно-слизистый, кожный).

*Противопоказания*

- Гиперчувствительность к препаратам сурьмы.
- Туберкулёз лёгких.
- Тяжёлые нарушения функций печени, почек, сердечно-сосудистой системы.

*Побочные эффекты*

- Анорексия, тошнота, рвота.
- Сыпь, лихорадка, артралгия, миалгия, кашель, пневмонит.
- Головная боль, головокружение, полиневрит; нефротоксичность: нарушение функций почек.

Описано развитие ОПН; возникновение болей в сердце, удлинение интервала Q–T, изменение зубца T, нарушения ритма, миокардит; повышение активности трансаминаз, амилазы.

*Взаимодействия*

Данные отсутствуют.

Характеристики сульфаниламидов и антибиотиков, используемых при лечении протозойных болезней, описаны в соответствующих главах.

## Противогельминтные препараты

Большинство современных противогельминтных препаратов эффективны против гельминтов разных классов. В настоящее время их систематизируют по структурным особенностям: производные бензимидазола (албендазол, мебендазол, триклабендазол<sup>®</sup>), имидазолтиазола (левамизол) и препараты других химических групп — пиримидины (пирантел), пиперазины (диэтилкарбамазин), салицилани-



лиды (никлозамид), пиразинизохинолины (празиквантел), макролиды (ивермектин®). При выборе средства для специфической терапии учитывают особенности спектра антигельминтной активности препаратов, что особенно важно при полиинвазиях.

### ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗИМИДАЗОЛА

Для бензимидазолов характерна сравнительно высокая терапевтическая эффективность, широкий спектр антгельминтного действия и низкая токсичность. Обладают ларвицидным действием. Бензимидазолы слабо растворимы в воде, в незначительной степени всасываются в ЖКТ; выделяются с калом и мочой (обычно в присутствии нескольких метаболитов). Для большинства бензимидазолов характерно выделение с жёлчью в просвет кишечника и повторная резорбция.

Механизм действия бензимидазолов основан на ингибировании в митохондриях гельминтов фермента фумаратредуктазы, приводящем к нарушению усвоения глюкозы. Этот процесс протекает в 30 раз интенсивней в клетках паразита, чем в клетках хозяина. Кроме этого у паразитов нарушается синтез белка тубулина и строение микротубулярного аппарата, что приводит к его гибели. Наиболее чувствительны клетки кишечного эпителия нематод.

#### Албендазол

МНН — албендазол. В РФ — немозол®.

*Механизм действия и фармакологические эффекты*

Избирательно ингибирует полимеризацию  $\beta$ -тубулина, нарушает активность цитоплазматической микротубулярной системы клеток кишечного канала гельминтов, подавляет утилизацию глюкозы, блокирует передвижение секреторных гранул и других органелл в мышечных клетках нематод. Обладает широким спектром противонематодной активности. Действует также на некоторые цестоды.

*Фармакокинетика*

Плохо всасывается в ЖКТ. Биодоступность повышается при приёме с жирной пищей. При прохождении через печень биотрансформируется с образованием активного метаболита — албендазола сульфоксида, который обеспечивает системное противогельминтное действие. Максимальную концентрацию в крови отмечают через 2–5 ч. 70% препарата связывают белки плазмы. Проникает во многие ткани и среды организма. Высокие концентрации обнаруживают в печени, жёлчи. Проникает через ГЭБ и внутрь личиночных кист. Метаболизируется в печени, экскретируется с мочой. Период полувыведения — 10–15 ч.

*Показания*

- Аскаридоз.
- Анкилостомидоз.
- Стронгилоидоз.
- Трихинеллёз.
- Трихоцефалёз.
- Токсокароз.
- Энтеробиоз.
- Эхинококкоз.
- Нейроцистицеркоз.
- Полиинвазии.
- Лямблиоз.

*Противопоказания*

- Гиперчувствительность к альбендазолу.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Возраст до 2 лет.
- Ретинопатия.

*Побочные эффекты*

- Боли в животе, тошнота, рвота, диарея.
- Головная боль, головокружение, менингизм.
- Кожная сыпь, зуд, лихорадка.

При длительном приёме возможны повышение активности трансфераз, щелочной фосфатазы, нейтропения, тромбоцитопения, лейкопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз, панцитопения; ОПН.

*Взаимодействия*

Албендазол индуцирует цитохром Р450 и поэтому может усиливать метаболизм теофиллина, снижая его концентрацию в плазме. Может потребоваться мониторинг концентрации теофиллина. Циметидин повышает концентрацию альбендазола в плазме в связи с ингибированием его метаболизма в печени.

**Мебендазол**

МНН — мебендазол. В РФ — вермокс\*.

*Механизм действия и фармакологические эффекты*

Противогельминтное действие обусловлено нарушением синтеза клеточного тубулина, утилизации глюкозы и торможением образования аденозинтрифосфата.

*Фармакокинетика*

Медленно и неполно всасывается в ЖКТ. Биодоступность повышается при приёме с пищей (особенно жирной). Максимальную концентрацию в крови отмечают через 2–5 ч. Связывание с белками плазмы — 90–95%. Неравномерно распределяется по органам, накапливается в жировой ткани, печени, личинках гельминтов. Проникает через плаценту. Частично метаболизируется в печени. Более 90% препарата выводится с калом. Период полувыведения — 2,5–5,5 ч.

*Показания*

- Аскаридоз.
- Анкилостомидозы.
- Энтеробиоз.
- Трихоцефалёз.
- Трихинеллёз.
- Эхинококкозы.
- Полиинвазии.

*Противопоказания*

- Гиперчувствительность к мебендазолу.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Возраст до 2 лет.
- Язвенный колит.
- Болезнь Крона.

*Побочные эффекты*

- Преходящие боли в животе, диарея, реже тошнота и рвота.
- Сыпь, крапивница, алоpecia (редко).
- Головная боль, головокружение.
- Нейтропения.

*Взаимодействия*

Карбамазепин усиливает метаболизм мебендазола в печени и ослабляет его противогельминтный эффект при лечении эхинококкозов. В таких ситуациях необходима замена карбамазепина вальпроевой кислотой. В то же время активность мебендазола в отношении кишечных гельминтов на фоне применения карбамазепина не ослабляется.

### **Триклабендазол**

МНН — триклабендазол<sup>®</sup>. Торговое наименование — фазинекс<sup>®</sup>.

*Механизм действия и фармакологические эффекты*

Механизм действия идентичен другим соединениям группы бензимидазолов. Спектр действия: половозрелые и неполовозрелые паразиты рода *Fasciola*.

*Фармакокинетика*

Биотрансформируется в организме с образованием четырёх основных метаболитов — сульфоксида, сульфона, кетона и 4-гидрокситриклабендазола. Выводится из организма с калом.

*Показания*

- Фасциолёз.
- Парагонимоз.
- Дикроцелиоз.

*Противопоказания*

- Гиперчувствительность к триклабендазолу<sup>®</sup>.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Возраст до 4 лет.

*Побочные эффекты*

- Желудочно-кишечный дискомфорт, головная боль.
- У больных с интенсивной инвазией *Fasciola* наблюдают печёночную колику.

При инвазии, вызванной *Paragonimus*, возможно вовлечение ЦНС, поэтому лечение необходимо проводить в стационарных условиях.

*Взаимодействия*

Данные отсутствуют.

### **Карбендацим**

МНН — карбендацим.

*Механизм действия и фармакологические эффекты*

Активен в отношении кишечных нематод. Проникает через оболочку гельминта и парализует его мускулатуру, в результате чего он теряет способность к фиксации в просвете кишки.

*Фармакокинетика*

Изучена недостаточно. При введении внутрь не всасывается. Выводится с калом.

*Показания*

- Анкилостомидозы.
- Аскаридоз.
- Трихоцефалёз.
- Энтеробиоз.

*Противопоказания*

- Гиперчувствительность.
- Беременность.

*Нежелательные реакции*

- Тошнота.
- Слабость.
- Аллергические реакции.

*Взаимодействия*

Данные отсутствуют.

### **Левамизол**

МНН — левамизол. В РФ — декарис<sup>•</sup>.

*Механизм действия и фармакологические эффекты*

Противогельминтный эффект обусловлен нарушением биоэнергетики гельминтов. Препарат оказывает на нематод холиномиметическое действие посредством возбуждения холинорецепторных структур в нервных ганглиях, а также ингиби-

рует в митохондриях фумаратредуктазу и сукцинатдегидрогеназу, что приводит к нарушению утилизации глюкозы.

#### *Фармакокинетика*

Хорошо и быстро всасывается в ЖКТ. Пиковую концентрацию в крови отмечают через 1,5–2 ч. Метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов, экскретируется преимущественно почками. Период полувыведения — 3–4 ч. Допустимая суточная доза для человека составляет 0,006 мг/кг.

#### *Показания*

- Аскаридоз.
- Энтеробиоз.

#### *Противопоказания*

- Гиперчувствительность к левамизолу.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Нарушения кроветворения.

#### *Побочные эффекты*

Обычно больные хорошо переносят препарат. Возможны:

- ✧ боли в животе, тошнота, рвота, диарея, металлический привкус во рту, стоматит;
- ✧ гематологические реакции (агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения);
- ✧ периферические полинейропатии;
- ✧ аллергические реакции (сыпь и др.).

#### *Взаимодействия*

Левамизол может усиливать эффект непрямых антикоагулянтов группы кумарина. Необходим контроль протромбинового времени с возможной коррекцией дозы антикоагулянтов.

### **Пирантел**

Производное пиримидина. МНН — пирантел.

#### *Механизм действия и фармакологические эффекты*

Пирантел действует как деполаризующий миорелаксант, вызывающий развитие нервно-мышечной блокады у гельминтов.

#### *Фармакокинетика*

Плохо всасывается в ЖКТ. Экскретируется преимущественно с калом (менее 15% — с мочой).

#### *Показания*

- Аскаридоз.
- Энтеробиоз.
- Анкилостомидозы.

#### *Противопоказания*

- Гиперчувствительность к пирантелу.
- Беременность.
- Кормление грудью.

#### *Побочные эффекты*

- Преходящие боли в животе, анорексия, тошнота, рвота, диарея.
- Головная боль, головокружение, сонливость.
- Сыпь.

#### *Взаимодействия*

Нельзя сочетать с пиперазина адипатом ввиду антагонизма.

### **Диэтилкарбамазин**

Производное пиперазина. МНН — диэтилкарбамазин. В РФ — дитразина цитрат\*.

#### *Механизм действия и фармакологические эффекты*

Диэтилкарбамазин нарушает функцию нервно-мышечной системы гельминтов, вызывая их гибель. Действует на личиночные стадии филярий (микрофилярии) и взрослые формы *Brugia malaya*, *Wuchereria bancrofti*, *Loa loa*, *Onchocerca volvulus* и др.

### *Фармакокинетика*

Хорошо всасывается в ЖКТ, а также через кожу и конъюнктиву глаза. Распределяется во многие ткани. Частично метаболизируется, экскретируется почками. Период полувыведения — 8 ч. Повышение кислотности мочи способствует ускорению выведения.

### *Показания*

Филяриозы:

- ✧ бругиоз;
- ✧ вухерериоз;
- ✧ лоаоз;
- ✧ онхоцеркоз.

### *Противопоказания*

- Гиперчувствительность к диэтилкарбамазину.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Возраст до 6 лет.
- Сердечно-сосудистые заболевания в стадии декомпенсации.

### *Побочные эффекты*

- Сыпь, зуд, отёки (чаще на лице).
- Кашель, эозинофильные инфильтраты, лимфаденопатия, увеличение печени, селезёнки.
- Тошнота, рвота.

У больных лоаозом вследствие массивной гибели микрофилярий возможны тяжёлые токсико-аллергические реакции с вовлечением ЦНС, развитием энцефалита, комы; описаны летальные исходы. У больных онхоцеркозом наблюдают нарушения зрения вплоть до полной его утраты.

### *Взаимодействия*

Почечную экскрецию диэтилкарбамазина усиливает сочетание с препаратами, вызывающими снижение pH мочи и, наоборот, ослабляет одновременный приём с препаратами, повышающими pH мочи (натрия гидрокарбонат и др.).

### **Никлозамид**

Производное салициланилида. МНН — никлозамид. В РФ — фенасал\*.

### *Механизм действия и фармакологические эффекты*

Никлозамид оказывает паралитическое действие на гельминты (цестоды) и снижает их устойчивость к протеолитическим ферментам ЖКТ.

### *Фармакокинетика*

Практически не всасывается в ЖКТ. Экскретируется с калом.

### *Показания*

- Тениаринхоз.
- Дифиллоботриоз.
- Гименолепидоз.

### *Противопоказания*

- Гиперчувствительность к никлозамиду.
- Беременность.
- Язва желудка и/или двенадцатиперстной кишки.
- Анемия.

Никлозамид нельзя применять при тениозе, так как существует риск развития в последующем цистицеркоза.

### *Побочные эффекты*

Больные обычно хорошо переносят препарат, нежелательные реакции возникают редко:

- ✧ тошнота, боли или дискомфорт в животе;
- ✧ аллергические реакции;

- ✧ обострение атопического дерматита;
- ✧ светобоязнь.

#### *Взаимодействия*

Данные о лекарственных взаимодействиях никлозамида отсутствуют.

#### **Празиквантел**

Производное пиазинизохинолина. МНН — празиквантел. В РФ — бильтрицид\*.

#### *Механизм действия и фармакологические эффекты*

В низких дозах вызывает повышение мышечной активности, сменяющееся сокращением мускулатуры и спастическим параличом гельминта. В высоких дозах вызывает повреждение тегумента (наружного покрова плоских червей).

#### *Фармакокинетика*

Хорошо всасывается в ЖКТ. Максимальную концентрацию в крови отмечают через 1–3 ч. Белки плазмы связывают примерно 80% препарата. Распределяется во многие ткани и органы. Проходит через ГЭБ, концентрация в СМЖ составляет 14–20% содержания препарата в плазме. В малых количествах поступает в грудное молоко. Метаболизируется в печени, экскретируется почками (99% — в неактивной форме). Небольшое количество выводится с калом.

#### *Показания*

- Трематодозы: описторхоз, клонорхоз, парагонимоз, метагонимоз, фасциолез, шистосомозы. Из трематод к празиквантелу устойчива *Fasciola hepatica*.
- Кишечные цестодозы: гименолепидоз, дифиллоботриоз, тениаринхоз, тениоз, нейроцистицеркоз.

#### *Противопоказания*

- Гиперчувствительность к празиквантелу.
- I триместр беременности.
- Кормление грудью.
- Цистицеркоз глаз.
- Возраст до 4 лет.
- Поражения печени, не связанные с гельминтозами.

#### *Побочные эффекты*

Обычно слабовыражены и носят временный характер.

- Головная боль, головокружение, сонливость, миалгия.
- Боли в животе, тошнота, рвота.
- Редко — транзиторное повышение уровня трансаминаз, лихорадка, кожные высыпания.

При лечении нейроцистицеркоза возможно возникновение симптомов менингизма, нарушения мышления, повышение внутричерепного давления, гипертермия. В период лечения празиквантелом следует воздерживаться от деятельности, требующей повышенной концентрации внимания и быстроты реакции.

#### *Взаимодействия*

Индукторы цитохрома P450 (фенитоин, карбамазепин и др.) и дексаметазон снижают концентрацию празиквантела в крови. Циметидин может повышать его уровень. Хлорохин снижает биодоступность празиквантела.

#### **Ивермектин**

Полусинтетический макроциклический лактон. МНН — ивермектин®. В РФ не зарегистрирован.

#### *Механизм действия и фармакологические эффекты*

Ивермектин® усиливает тормозные ГАМК-ергические процессы в нервной системе гельминтов, что приводит к их обездвиживанию и гибели.

### Фармакокинетика

Максимальную концентрацию в крови отмечают примерно через 4 ч. Препарат характеризуется высокой степенью связывания с белками плазмы. Проникает во многие ткани, в небольших количествах — в грудное молоко. Метаболизируется в печени, экскретируется преимущественно с калом. Период полувыведения — около 12 ч.

### Показания

- Онхоцеркоз.
- Лимфатические филяриозы: бругиоз, вухерериоз.
- Стронгилоидоз.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность к ивермектину.
- Возраст до 5 лет.

### Побочные эффекты

Отмечают часто, бывают более выраженными при лечении больных онхоцеркозом.

- Аллергические реакции: лихорадка, лимфаденопатия, кожные сыпи, зуд, отёки, гипотензия.
- Конъюнктивит, отёк век, передний увеит, кератит, хориоретинит.

При лечении стронгилоидоза нежелательные реакции встречают сравнительно редко, они имеют более лёгкое течение:

- ✧ сыпь, зуд, общая слабость, головокружение, тремор;
- ✧ дискомфорт в животе, тошнота.

### Взаимодействия

Данные о лекарственных взаимодействиях ивермектина<sup>®</sup> отсутствуют.

## Противопедикулёзные препараты

### Перметрин

#### Механизм действия и фармакологические эффекты

Перметрин относят к группе природных пиретринов, содержащихся в растениях семейства сложноцветных (*Compositae*) и обладающих сильной инсектицидной активностью. Оказывает нейротоксическое действие на насекомых, нарушая ионную проницаемость липидных структур мембран аксонов нервных клеток вшей.

### Показания

- Головной и лобковый педикулёз.

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к препарату.
- Возраст до одного года.

### Побочные эффекты

- В редких случаях могут иметь место кожные аллергические реакции.

### Взаимодействия

Данные о лекарственных взаимодействиях перметрина отсутствуют.

### Лекарственные препараты на основе перметрина и способы их применения

**Медифокс<sup>•</sup>** (Россия) — концентрат эмульсии, содержит 5% перметрина. Обладает широким спектром инсектоакарицидного действия, обеспечивая полное поражение имаго, личинок и яиц вшей, а также чесоточных клещей, клопов, блох, муравьёв, тараканов в течение 20 мин. В рекомендуемом режиме применения не обладает местнораздражающим, кожно-резорбтивным и сенсibiliзирующим действиями. Можно применять для уничтожения эктопаразитов у взрослых (включая беременных и кормящих женщин) и детей с возраста одного года. Для уничтожения вшей и чесоточных клещей применяют 0,2% рабочую водную эмульсию. Приготовленную эмульсию наносят тампоном на увлажнённые воло-

сы головы или других частей тела (при лобковом педикулёзе), слегка втирая в кожу. Норма расхода эмульсии при головном и лобковом педикулёзе составляет 30–100 мл на человека (в зависимости от степени заражения насекомыми, длины и густоты волос). Через 20 мин с обработанных частей тела средство смыть проточной тёплой водой с мылом (шампунем), волосы головы ополоснуть 5% водным раствором уксусной кислоты, прочесать частым гребнем для удаления погибших насекомых и гнид.

Перед обработкой волос, во избежание попадания средства в глаза, нос и рот, рекомендовано повязать вокруг головы (ниже волос) хлопчатобумажную косынку, свёрнутую жгутом. Для предохранения слизистых оболочек половых органов и анального отверстия использовать ватные и марлевые тампоны.

Для дезинсекции помещений от чесоточных клещей и вшей 0,2% водной эмульсией препарата обрабатывают все предметы, с которыми мог контактировать пациент или соприкасались заражённые паразитами вещи: пол, стулья, кушетки и др.

Выпускают 5% концентрат эмульсии: ампулы по 2 мл; флаконы от 10 до 250 мл.

**Пара плюс\*** (Франция). Аэрозоль для наружного применения, содержащий перметрин — нейротоксичный яд для насекомых, органофосфорный инсектицид малатион, блокирующий медиаторы передачи импульса в нервных структурах насекомого и усиливающий действие перметрина, бутоксид пиперонила, блокирующий детоксикационные ферменты паразитов и действующий в синергизме с перметрином. Такой многокомпонентный состав препятствует устойчивости вшей к отдельным составляющим препарата и действует эффективно.

Пара плюс выпускают в форме аэрозоля и наносят на волосы с помощью складной распылительной трубки. Такой бесконтактный способ обработки волос исключает попадание средства в глаза и на кожу лица, обеспечивая удобство применения и точность нанесения. Необходимо распылить пара плюс на кожу волосистой части головы и по всей длине волос, держа наконечник распылителя на расстоянии 3 см от волос. После нанесения пара плюс следует подождать 10 мин, не покрывая голову ни шапкой, ни полотенцем, а затем тщательно промыть волосы обычным шампунем. Мертвых гнид вычёсывают частой расчёской. Лечение проводят всем членам семьи. Обработке подлежат одежда, постельные принадлежности, с которыми контактировал поражённый педикулёзом. Одного баллончика средства достаточно для лечения педикулёза у 3–4 человек и обработки их вещей. Не рекомендовано применять у детей до 2,5 лет, у пациентов с бронхиальной астмой и при индивидуальной непереносимости препарата.

Местные реакции: очень редко возникает ощущение лёгкого пощипывания или жжения.

Форма выпуска: аэрозоль во флаконах по 116 г.

Существует ряд ЛС с действующим веществом перметрином: мифокс\*, веда-2\*, мифокс-супер\*, акромед\*, зитол-спрей\*, ниск\*, амизоль\*, канон плюс\*, ниттифор\*, арзоль-Л\*, лаури\*, первит 25% к.е. \*, армоль\* и др.

### **Малатион**

МНН — малатион.

*Механизм действия и фармакологические эффекты*

Малатион принадлежит к группе органофосфорных инсектицидов. Нервный и контактный яд; необратимо ингибирует холинэстеразу. Гибель вшей, гнид и чесоточного клеща наступает вследствие самоотравления ацетилхолином.

*Показания*

- Педикулёз.
- Чесотка.

*Противопоказания*



- Гиперчувствительность.
- Побочные эффекты*
- Аллергические реакции.

Ингаляция или длительный кожный контакт может привести к местным и системным токсическим эффектам, которые выражаются нарушением зрения, слезотечением, гиперсаливацией, потливостью, бради- или тахикардией, гипер- или гипотензией, мышечными подёргиваниями, дыхательными расстройствами, тошнотой, рвотой, кишечными коликами, слабостью, цианозом. Лечение интоксикации: при попадании внутрь — промывание желудка; при контакте с кожей и слизистыми — промывание водой с мылом; назначение атропина и диазепама (при миофибрилляциях и чувстве тревоги).

*Форма выпуска*

Эмульсия и шампунь во флаконах.

*Способ применения*

Обычно используют в виде 0,5% лосьона или 1% шампуня. Шампунь наносят на влажные волосы, слегка втирают и через 3 мин тщательно промывают водой. Процедуру повторяют. Затем волосы хорошо вычёсывают. При необходимости возможно повторное применение препарата через неделю. Для предупреждения повторного заражения рекомендуют обрабатывать всех членов семьи одномоментно. Предпочтительнее использовать лосьоны, чем шампуни, что связано с более длительным действием первых. Водные лосьоны позволяют избежать контакта с парами алкоголя и рекомендованы пациентам, страдающим бронхиальной астмой, и детям. Кожу или волосы, обработанные препаратами, необходимо просто высушить.

## Препараты для лечения чесотки

### **Бензилбензоат**

*Механизм действия и фармакологические эффекты*

Оказывает токсическое действие на чесоточных клещей и всех видов вшей.

*Показания*

- Чесотка.
- Педикулёз.

*Противопоказания*

- Острые воспалительные заболевания кожи.

*Побочные эффекты*

Во время втирания суспензии некоторые больные, особенно дети, ощущают жжение, которое проходит через несколько минут. В отдельных случаях возможно раздражение кожи.

*Лекарственные формы*

Мазь 10 и 20% в банках и тубах по 25, 30, 50 г.

*Способ применения*

При лечении чесотки мазь наносят после мытья на ночь на весь кожный покров, исключая лицо и волосистую часть головы. Мазь втирают руками, руки не моют до утра. На одно втирание расходуют 30–40 г мази. После втирания надевают обесзараженное бельё и одежду. На 4-й день обработку повторяют, на 5-й день проводят мытьё со сменой нательного белья. При лечении головного педикулёза мазь втирают в кожу волосистой части головы и волосы, после этого голову повязывают хлопчатобумажной тканью. При лобковом педикулёзе мазь втирают в кожу лобка, живота, ягодиц, половых органов, паховых складок и внутренней поверхности бедер. При различных видах педикулёза мазь втирают на 1, 3, 7-е сутки. После завершения лечения производят мытьё с мылом, а волосы ополаскивают 3% раствором уксусной кислоты. Обязательно обеззараживание нательного и постельного белья, верхней одежды и головных уборов.

Для взрослых применяют 20, для детей — 10% мазь.

### **Спрегаль**

*Механизм действия и фармакологические эффекты*

Спрегаль\* — препарат для лечения чесотки. Эсдепалетрин, входящий в состав препарата, — нейротоксичный яд для насекомых, вызывает нарушение катионного обмена мембран нервных клеток. Пиперонила бутоксид усиливает действие эсдепалетрина.

### *Фармакокинетика*

Компоненты, входящие в состав препарата, обнаруживают в крови пациента через 1 ч после наружного применения. Через 24 ч после применения препарата концентрация его компонентов в плазме крови минимальна, а в некоторых случаях не определяется; через 48 ч после применения никаких следов его компонентов в плазме крови не обнаруживают.

### *Показания*

- Лечение чесотки у пациентов всех возрастных групп.

### *Противопоказания*

- Индивидуальная непереносимость одного из компонентов препарата.

### *Побочные эффекты*

- Возможно ощущение лёгкого жжения, которое обычно быстро проходит.

### *Лекарственная форма*

Аэрозоль в баллоне по 152 г.

### *Способ применения*

Лечение начинают вечером, чтобы препарат действовал в течение ночи. После нанесения препарата не следует мыться. Опрыскивают всю поверхность тела, кроме головы и лица, с расстояния 20–30 см от поверхности кожи. Препарат вначале наносят на туловище, а потом на конечности, не оставляя необработанным ни одного участка тела. Особенно тщательно препарат наносят между пальцами рук, ног, в области подмышек, промежности, на все сгибы и поражённые участки и оставляют на коже на 12 ч. По истечении 12 ч необходимо тщательно вымыться с мылом и вытереться. Следует иметь в виду, что даже в случае эффективности проведённого лечения зуд и другие симптомы можно наблюдать ещё 8–10 дней. Если по истечении этого срока симптомы сохраняются, можно нанести препарат повторно. При лечении детей (и новорождённых) во время распыления препарата необходимо закрыть им нос и рот салфеткой; в случае смены пелёнок необходимо заново обработать всю зону ягодиц. При локализации расчёсов на лице их обрабатывают ватным тампоном, смоченным спрегалем\*. Одного флакона препарата достаточно для лечения трёх человек. Необходимо избегать попадания препарата в глаза и на слизистые оболочки. При случайном попадании в глаза следует тщательно промыть их тёплой водой.

## **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

Лекарственные препараты в России // Справочник Видаль. — М.: АстраФармСервис, 2007. — 1632 с.

Лысенко А.Я., Владимова М.Г., Кондрашин А.В. и др. Клиническая паразитология: Руководство. — Женева: ВОЗ, 2002. — 752 с.

Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы): Руководство для врачей / Под общ. ред. В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. — СПб.: Фолиант, 2006. — 592 с.

Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под общ. ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. — Смоленск: МАКМАХ, 2007. — 464 с.

Рациональная антимикробная фармакотерапия / Под общ. ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. — М.: Литтерра. — 2003. — 1008 с.

Рациональная фармакотерапия детских заболеваний: Руководство для практикующих врачей / Под общ. ред. А.А. Баранова, Н.Н. Володина, Г.А. Самсыгиной. — М.: Литтерра, 2007. — 1087 с.

Регистр лекарственных средств России (РЛС) // Энциклопедия лекарств. — М.: РЛС, 2007. — 1488 с.

Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). — Вып. VIII. — М.: Эхо, 2007. — 1008 с.

Manson's Tropical Diseases: 21st ed. / Ed. G.C. Cook, A.I. Zumla. — Lond.: Saunders Ltd., 2002. — 1864 p.

Preventive Chemotherapy in Human Helminthiasis. — WHO, 2006. — 72 p.

WHO. Guidelines for the Treatment of Malaria. — Geneva: WHO, 2006. — 261 p.

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Нередко в клинической практике требуется проведение комбинированной этиотропной терапии, при которой больной одновременно получает несколько антимикробных средств. Кроме того, комплексная терапия различных инфекционных болезней предполагает назначение, наряду с этиотропными, лекарственных препаратов других фармакологических групп, имеющих патогенетическую направленность. Тяжесть течения болезни, наличие сопутствующих заболеваний являются поводом для полипрагмазии, однако необходимо помнить, что сочетанное применение ЛС может приводить к возникновению реакций их взаимодействия.

Взаимодействие лекарственных средств — качественное и количественное изменение эффекта одного ЛС под влиянием другого (других). Совместное применение ЛС (одновременное или последовательное введение двух или нескольких ЛС) может приводить к антагонизму, при котором уменьшается или полностью устраняется действие одного из препаратов, или к синергизму, т.е. к усилению терапевтического эффекта (табл. 8-9). Таким образом, результаты взаимодействия ЛС могут быть желательными и нежелательными. Показано, что с увеличением числа одновременно применяемых ЛС возрастает риск возникновения нежелательных реакций взаимодействия, которые могут серьёзно влиять на исход болезни. При попадании нескольких ЛС в организм больного нежелательные реакции взаимодействия могут формироваться на разных фармакокинетических этапах: всасывания, распределения, в процессе связывания с белками, на этапе метаболизма и выведения.

Всасывание ЛС в ЖКТ изменяется под влиянием других препаратов, если они взаимодействуют с ним химически, изменяют кислотность желудочного и кишечного содержимого, влияют на время пребывания содержимого в ЖКТ, влияют на функциональное состояние слизистой или микрофлору ЖКТ. Так, одновременное назначение препаратов тетрациклинового ряда с препаратами, содержащими кальций, железо, алюминий, висмут и др., значительно (до 80–90%) снижает всасывание антибиотика, поскольку в этих условиях образуются нерастворимые комплексы, в состав которых входит тетрациклин, который выводится из организма с калом.

ЛС, попадая в кровь, в той или иной степени обратимо связываются с белками плазмы. Между связанной и свободной фракцией препарата устанавливается динамическое равновесие, которое может быть сдвинуто в любую сторону. Такой сдвиг могут осуществить другие ЛС, имеющие средство к тем же белкам, конкурируя за связь с ними. Таким образом, ЛС, имеющее большее средство к данному белку, вытесняет из связи с ним препарат, что ведёт к резкому увеличению его содержания в крови в свободном виде, значительному усилению его терапевтического действия и токсического эффекта. Так, сульфаниламиды вытесняют варфарин из комплекса с белком, увеличивая циркуляцию в крови его свободной фракции и, как следствие, повышая риск возникновения кровотечения. Аналогичным образом при одновременном назначении сульфаниламидов с толбутамидом существует опасность гипогликемии; сульфаниламиды способны также потенцировать действие метотрексата.

Большое число лекарственных взаимодействий макролидов, прежде всего эритромицина и кларитромицина, и рифампицина обусловлено их способностью влиять на цитохром Р450 в печени и изменять метаболизм других лекарственных средств.

Многие ЛС проходят из крови в мочу через эпителий канальцев путём активного транспорта и способны конкурировать за этот путь. Так, пробенецид® значительно уменьшает выведение пенициллина, амоксициллина, некоторых цефалоспоринов. Фуросемид также подавляет канальцевую секрецию пенициллина и цефалоспоринов, повышая их концентрацию в крови. Кроме того, фуросемид способен уменьшать выведение гентамицина и хлорамфеникола, увеличивая риск развития токсических эффектов этих антибиотиков.

Таким образом, в процессе взаимодействия фармакологических средств в организме человека возникают реакции, часть из которых может вызывать нежелательные явления, снижающие эффективность лечения, отягощающие течение основного заболевания и ухудшающие его прогноз. Эти данные важно учитывать, чтобы выработать рациональную тактику этиотропной терапии инфекционных болезней в условиях комплексного лечения с одновременным использованием нескольких ЛС.

**Таблица 8-9.** Лекарственные взаимодействия (цит. по: «Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии» под общей редакцией Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. — Смоленск, 2007. — С. 435–440)

Лекарственное средство или группа лекарственных средств, вступающих во взаимодействие	Результаты взаимодействия
<b>Пенициллины</b>	
Антикоагулянты (прямые и непрямые), тромболитики, НПВС, салицилаты	Повышение риска кровотечения (особенно с высокими дозами карбенициллина, уреидопенициллинов)
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, калийсберегающие диуретики, препараты калия и калийсодержащие препараты	Гиперкалиемия (при введении бензилпенициллина калиевой соли)
Аминогликозиды	Взаимная инаktivация при смешивании, синергизм при раздельном введении
Эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы	Снижение эффективности контрацепции (особенно с амоксициллином, ампициллином, феноксиметилпенициллином)
Антигиперлипидемические средства (колестирамин®, колестипол®)	Уменьшение всасывания пенициллинов
Метотрексат	Усиление токсического действия метотрексата
Сульфаниламиды, хлорамфеникол	Ослабление бактерицидного эффекта пенициллинов
Неомицин	Уменьшение всасывания феноксиметилпенициллина
Тетрациклины	Снижение эффективности пенициллина при лечении пневмококкового менингита и скарлатины
Хлорохин	Уменьшение всасывания ампициллина
Аллопуринол	Повышение риска возникновения кожной сыпи при использовании ампициллина
Антациды, глюкозамин, слабительные	Уменьшение всасывания ингибиторзащищённых аминопенициллинов
Пробенецид®	Замедление почечной экскреции пенициллинов

Цефалоспорины	
Спиртсодержащие препараты, алкоголь	Развитие дисульфирамоподобной реакции (цефоперазон)
Азлоциллин	Возможно увеличение риска токсичности цефотаксима у пациентов с почечной недостаточностью
Антикоагулянты, тромболитики, НПВС, салицилаты	Повышение риска кровотечения (цефоперазон)
Аминогликозиды, полимиксины, гликопептиды, петлевые диуретики и другие ЛС, обладающие нефротоксичностью	Повышение риска нефротоксического действия
Эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы	Снижение эффективности контрацепции (особенно с цефтазидимом и цефтриаксоном)
Пробенецид	Замедление почечной экскреции цефалоспоринов
Карбапенемы	
Пенициллины расширенного спектра, азтреонам, цефалоспорины, хлорамфеникол	Антагонизм при совместном применении
Ганцикловир, валганцикловир	Высокий риск генерализованных судорог (имипенем)
Пробенецид®	Замедление почечной экскреции эртапенема
Аминогликозиды	
Аминогликозиды при одновременном или последовательном применении двух препаратов и более	Повышение риска ототоксичности, нефротоксичности, нервно-мышечной блокады
Гликопептиды	Повышение риска ототоксичности и нефротоксичности
Капреомицин	Повышение риска ототоксичности, нефротоксичности, нервно-мышечной блокады
Полимиксин В, ацикловир	Повышение риска нефротоксичности и нервно-мышечной блокады
Петлевые диуретики, цисплатин	Повышение риска ототоксичности
Средства для наркоза, наркотические анальгетики, недеполяризующие миорелаксанты	Усиление нервно-мышечной блокады, повышение риска угнетения и остановки дыхания
Антимиастенические ЛС	Ослабление действия антимиастенических ЛС
Пенициллины, цефалоспорины	Инактивация аминогликозидов при смешивании; синергизм при раздельном введении
Дигоксин (внутрь)	Снижение биодоступности дигоксина при назначении внутрь гентамицина или неомицина
Цефалоспорины, циклоспорин, амфотерицин В	Повышение риска нефротоксичности
Индометацин (в/в введение)	Совместное применение у недоношенных новорождённых приводит к увеличению концентрации в плазме крови, пролонгированию действия и усилению токсических эффектов аминогликозидов
Хинолоны/фторхинолоны	
Непрямые антикоагулянты	Усиление антикоагулянтного эффекта (особенно с налидиксовой кислотой)
Алюминий-, кальций- и магнийсодержащие антациды, магнийсодержащие слабительные, препараты цинка, висмута и железа	Снижение биодоступности, ослабление эффекта фторхинолонов при приёме внутрь

Ксантины (теофиллин, аминофиллин, кофеин)	Повышение риска токсичности ксантинов (особенно с ципрофлоксацином)
Диданозин	Уменьшение всасывания фторхинолонов
Циклоспорин	Повышение концентрации циклоспорина в сыворотке крови
Пероральные противодиабетические средства, инсулин	Гипогликемия или гипергликемия
НПВС	Повышение риска возбуждения ЦНС, развитие судорог
Фенитоин	Уменьшение концентрации фенитоина в сыворотке крови
Амиодарон, трициклические антидепрессанты, астемизол®, дизопирамид®, цизаприд®, эритромицин, пентамидин®, фенотиазины, прокаинамид, хинидин, терфенадин® и другие препараты, увеличивающие интервал Q-T	Повышение риска кардиотоксичности (удлинение интервала Q-T, аритмия), особенно при совместном применении со спарфлоксацином или моксифлоксацином)
Варфарин	Усиление антикоагулянтного эффекта и повышение риска кровотечений (ципрофлоксацин, норфлоксацин)
Вакцина БЦЖ	Нивелирование эффективности вакцинации
Нитрофурантоин	Ослабление эффекта норфлоксацина
Пероральные эстроген/прогестагеновые контрацептивы	Уменьшение биодоступности гемифлоксацина
<b>Макролиды</b>	
Бензодиазепины (мидазолам, триазолам), сердечные гликозиды (дигоксин), антиаритмические средства (дизопирамид®)	Усиление действия указанных препаратов
Алкалоиды спорыньи (эрготамин, дигидроэрготамин®)	Повышение концентрации алкалоидов спорыньи — ишемия конечностей, эрготизм с периферическим некрозом (особенно с эритромицином и кларитромицином)
Противосудорожные средства (карбамазепин, фенитоин, вальпроевая кислота), ксантины (аминофиллин, кофеин, теофиллин), глюкокортикоиды (метилпреднизолон), такролимус, винбластин, триметрексат <sup>p</sup> , клозапин, бромокриптин, циклоспорин, фелодипин, дизопирамид®	Увеличение концентрации данных ЛС в сыворотке крови и повышение риска их токсичности
Блокаторы H <sub>1</sub> -рецепторов (астемизол®, терфенадин®), цизаприд®	Повышение риска кардиотоксического действия (увеличение интервала Q-T, аритмия)
Циклоспорин	Увеличение концентрации циклоспорина в сыворотке крови и повышение риска его нефротоксичности
Рифампицин, рифабутин	Уменьшение концентрации кларитромицина в сыворотке крови
Зидовудин	Уменьшение концентрации зидовудина в сыворотке крови (особенно с кларитромицином)
Зафирлукаст	Ослабление эффекта зафирлукаста
Ритонавир	Повышение токсичности эритромицина
Статины (ловастатин, симвастатин)	Повышение риска рабдомиолиза
Линкозамиды	Антагонизм при совместном применении
Непрямые антикоагулянты	Гипопротромбинемия при использовании с кларитромицином
Делавердин <sup>p</sup> , ритонавир	Повышение токсичности кларитромицина

Тетрациклины	
Антациды, магнийсодержащие слабительные, препараты кальция и железа, антигиперлипидемические средства (колестирамин®, колестипол®)	Ослабление всасывания тетрациклинов при приёме внутрь
Барбитураты, противосудорожные средства (карбамазепин, фенитоин®)	Уменьшение концентрации доксициклина в сыворотке крови
Эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы	Снижение эффективности контрацепции
Антикоагулянты непрямого действия	Повышение риска кровотечения
Дигоксин внутрь	Повышение биодоступности дигоксина при приёме тетрациклина внутрь
Ретинол	Повышение внутричерепного давления
Метоксифлуран®	Повышение риска нефротоксичности
Метотрексат, теофиллин, препараты лития	Повышение риска токсичности
Бигуаниды (фенформин®)	Повышение риска развития лактат-ацидоза
Тимеросал®	У пациентов, использующих для хранения контактных линз раствором, содержащим тимеросал, возможно развитие воспалительной реакции со стороны глаз
Линкозамиды	
Средства для наркоза, наркотические анальгетики, недеполяризующие миорелаксанты	Усиление нервно-мышечной блокады, повышение риска угнетения и остановки дыхания
Адсорбирующие противодиарейные средства	Уменьшение всасывания линкозамидов
Антимиастенические средства	Ослабление эффекта действия антимиастических ЛС
Макролиды, хлорамфеникол	Ослабление действия линкозамидов
Саквинавир	Повышение токсичности клиндамицина
Средства, угнетающие перистальтику кишечника (лоперамид, атропин)	Повышение частоты и тяжести псевдомембранозного колита (клиндамицин)
Растворы, содержащие комплекс витаминов группы В, канамицин, ампициллин, барбитураты, теофиллин, кальция глюконат, гепарин, магния сульфат, фенитоин	Фармацевтическая несовместимость
Гликопептиды	
Аминогликозиды, капреомицин, полимиксины, амфотерицин В, противоопухолевые средства (кармустин, цисплатин, стрептозоцин), петлевые диуретики, салицилаты, циклоспорин, паромомицин®	Повышение риска ототоксичности и нефротоксичности
Средства для наркоза, недеполяризующие миорелаксанты	Усиление гипотензии и нервно-мышечной блокады
Блокаторы H <sub>1</sub> -рецепторов, фенотиазины, тиоксантены	Маскируется ототоксическое действие ванкомицина (шум в ушах, головокружение)
Дексаметазон	Уменьшение проникновения ванкомицина в СМЖ
Дигоксин	Ослабление эффекта дигоксина
Варфарин	Усиление антикоагулянтного эффекта, повышение риска кровотечения

Оксазолидиноны	
Амфотерицин В, хлорпромазин, диазепам, пентамидин®, фенитоин, эритромицин, ко-тримоксазол, цефтриаксон	Фармацевтическая несовместимость с линезолидом
Допамин, псевдоэфедрин, фенилпропаноламин	Усиление прессорного эффекта (линезолид является ингибитором MAO)
Полимиксины	
Гликопептиды	Повышение риска ототоксичности и нефротоксичности
Аминогликозиды, капреомицин	Повышение риска ототоксичности, нефротоксичности и нервно-мышечной блокады
Петлевые диуретики, цисплатин	Повышение риска ототоксичности
Недеполяризующие миорелаксанты	Усиление эффекта миорелаксантов
Хинидин, хинин (парентеральные формы), кура-реподобные миорелаксанты (тубокурарин®, сукцинилхолин®), галламин®, цитрат натрия, цефалотин	Повышение риска нейротоксичности и нервно-мышечной блокады
Сульфаниламиды и ко-тримоксазол	
Непрямые антикоагулянты, пероральные противодиабетические средства, метотрексат	Усиление эффектов и повышение токсичности этих препаратов
Средства, вызывающие угнетение функции костного мозга	Усиление лейкопении и тромбоцитопении
Эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы	Снижение эффективности контрацепции
Фенилбутазон, сульфинпиразон®	Увеличение концентрации сульфаниламидов в сыворотке крови
Циклоспорин	Уменьшение концентрации циклоспорина в сыворотке крови, повышение риска нефротоксичности
Пенициллины	Ослабление бактерицидного эффекта пенициллинов
Прокаинамид, фенитоин	Усиление действия данных ЛС
Рифампицин, рифабутин	Усиление выведения триметоприма
Нитроимидазолы	
Непрямые антикоагулянты	Усиление антикоагулянтного эффекта
Фенитоин	Увеличение концентрации фенитоина в сыворотке крови
Барбитураты (фенобарбитал)	Ослабление эффекта метронидазола
Спиртсодержащие препараты, алкоголь	Развитие дисульфирамоподобной реакции
Блокаторы H <sub>2</sub> -рецепторов (циметидин)	Усиление эффекта метронидазола
Астемизол®, терфенадин®	Возможно увеличение интервала P-Q и развитие аритмии
Азатиоприн	Транзиторная нейтропения
Карбамазепин, препараты лития	Повышение риска токсичности данных ЛС
Дисульфирам	Синдром органического поражения головного мозга
Нитрофураны	
Антациды, метоклопрамид	Ослабление всасывания нитрофуранов при приёме внутрь



Фенитоин	Снижение концентрации фенитоина в сыворотке крови
Эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы	Снижение эффективности контрацепции
Трициклические антидепрессанты, ингибиторы MAO, симпатомиметики (допамин, эфедрин, фенилэфрин)	Резкое повышение АД (с фуразолидоном)
Спиртосодержащие препараты, алкоголь	Развитие дисульфирамоподобной реакции (с фуразолидоном)
Налидиксовая кислота	Ослабление эффекта налидиксовой кислоты
<b>Рифамицины</b>	
Изониазид, этионамид	Повышение риска гепатотоксичности
Пиразинамид	Усиление противотуберкулёзного действия, повышение риска гепатотоксичности
Аминосалициловая кислота	Нарушение всасывания рифампицина
Аминофиллин, теофиллин	Усиление метаболизма и клиренса этих ЛС
Средства для наркоза (производные углеводов)	Повышение риска токсичного эффекта этих ЛС
Антикоагулянты непрямого действия, пероральные противодиабетические средства, β-блокаторы, антиаритмики, глюкокортикоиды, циклоспорин, дигоксин, эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы, хлорамфенкол, противосудорожные препараты, анальгетики (наркотические и ненаркотические), барбитураты, клофибрат®, доксициклин, азолы, статины, невирапин, зидовудин, тербинафин, верапамил, такролимус, теофиллин, прогестины	Снижение эффектов перечисленных ЛС
Антациды	Уменьшение всасывания рифамицинов
Ингибиторы протеазы ВИЧ (индинавир, нелфинавир, саквинавир, ритонавир), кларитромицин	Снижение эффектов этих препаратов, повышение риска токсичности рифамицинов
Флуконазол, кларитромицин	Повышение концентрации рифабутина в крови
Вакцина БЦЖ	Нивелирование эффективности вакцинации
<b>Хлорамфеникол</b>	
ЛС, вызывающие угнетение функции костного мозга	Усиление угнетения функции костного мозга
Пероральные противодиабетические средства	Усиление гипогликемического эффекта
Макролиды, линкозамиды	Ослабление эффекта данных ЛС
Пенициллины	Ослабление бактерицидного эффекта пенициллинов (кроме ампициллина)
Эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы	Снижение эффективности контрацепции
Фенитоин	Увеличение концентрации фенитоина в сыворотке крови и повышение риска его токсичности
Барбитураты (фенобарбитал), рифампицин, рифабутин, парацетамол	Уменьшение концентрации хлорамфеникола в сыворотке крови и снижение его эффективности
Непрямые антикоагулянты	Усиление антикоагулянтного эффекта

Циметидин	Повышение риска апластической анемии
Цефалоспорины, азтреонам	Антагонизм
Препараты железа, фолиевая кислота, цианкобаламин	Снижение эффективности данных ЛС
<b>Спектиномицин</b>	
Препараты лития	Повышение токсичности лития
<b>Фосфомицин</b>	
Прокинетики (метоклопрамид, домперидон, цизаприд®)	Уменьшение концентрации фосфомицина в сыворотке крови и в моче
<b>Фузидовая кислота</b>	
Гидрокортизон	Снижение эффективности фузидовой кислоты
Пенициллины, цефалоспорины	Ослабление бактерицидного действия этих групп антибиотиков

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Неблагоприятные побочные реакции лекарственных средств / Под ред. Д.В. Рейхарта. — М.: Литтерра, 2007. — 248 с.

Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под общ. ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. — Смоленск: МАКМАХ, 2007. — С. 435–440.

## МЕХАНИЗМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ

Антибиотикорезистентность — устойчивость микроорганизмов к антибактериальным ЛС. Под резистентностью понимают способность микроорганизма переносить (не прекращая процессы жизнедеятельности) высокие концентрации препарата (реальные концентрации лекарств, создаваемые в организме). Таким образом, в организме не происходит обезвреживания устойчивых бактерий после введения терапевтической дозы препарата.

Выделяют природную и приобретённую резистентность микроорганизмов к антибактериальным ЛС.

### Природная резистентность микроорганизмов

Некоторые виды микроорганизмов обладают природной устойчивостью к различным семействам антибиотиков. Это обусловлено либо отсутствием у микроба рецептора для связывания антибиотика, либо непроницаемостью бактериальной стенки для данного препарата.

### Приобретённая резистентность микроорганизмов

Приобретённая резистентность (связана с адаптацией микроорганизмов к условиям внешней среды) — биологически закономерный ответ на действие антимикробных ЛС, в результате чего формируются резистентные штаммы, сохраняющие жизнеспособность при концентрациях антибиотиков, подавляющих рост основной части микробной популяции. В последние годы во всем мире отмечают значительный рост устойчивости возбудителей к антибактериальным препаратам. Например, всё большее значение приобретает нарастание лекарственной устойчивости стафилококков, пневмококков, синегнойной палочки и некоторых других микроорганизмов.

Заболевания, вызываемые резистентными штаммами, характеризуются более длительным течением, трудностью лечения и существенно худшим прогнозом; это в конечном итоге имеет огромное социальное значение вследствие значительного увеличения экономического ущерба и повышения риска распространения резистентных штаммов микроорганизмов в человеческой популяции. Последствия такого распространения нечувствительных бактерий труднопредсказуемы.

Генетическими основами приобретённой резистентности микроорганизмов являются следующие.

Устойчивость к антибиотикам определяют и поддерживают гены резистентности и условия, способствующие их распространению в микробной популяции. Приобретённая резистентность может возникать в результате мутаций в хромосоме бактериальной клетки с последующей селекцией (отбором) мутантов. Мутации формируются независимо от применения антибиотиков, поэтому антибактериальный препарат служит не причиной, но фактором отбора, так как мутанты получают преимущество перед остальными клетками микробной популяции, чувствительными к действию лекарства. Резистентные клетки дают потомство и, как правило, попадая в организм следующего хозяина (человека или животного), формируют и распространяют резистентные штаммы. Кроме того, приобретённая резистентность нередко обусловлена переносом трансмиссивных плазмид резистентности (*R*-плазмид), обычно кодирующих перекрёстную устойчивость к различным антибиотикам и способствующих образованию множественной резистентности. В процессе формирования приобретённой резистентности определённое значение имеют и мигрирующие генетические последовательности, несущие гены резистентности с хромосомы на плазмиду и обратно, а также с одной плазмиды на другую. Таким образом, гены резистентности могут передаваться дочерним клеткам или при рекомбинации другим бактериям-реципиентам. При плазмидной локализации генов происходит быстрое внутривидовое или межвидовое распространение резистентности, при хромосомной локализации — распространение резистентного клона.

Модификации в геноме приводят к изменению некоторых свойств бактериальной клетки. В результате клетка приобретает устойчивость к антибактериальным ЛС, хотя прежде эти препараты подавляли жизнедеятельность возбудителя посредством связывания антибиотика с мишенью. В качестве мишени обычно выступает фермент или структурная молекула микроорганизма.

Реализация приобретённой устойчивости бактерий к антибиотикам возможна на любом этапе, в частности, при модификации мишени для антибактериального препарата. Мишень-фермент может изменяться без нарушения функции, при этом наблюдают снижение его способности к связыванию с антибиотиком. Существует «обходной путь» метаболизма: в клетке активируется другой фермент, не подверженный действию данного препарата (таким образом, происходит формирование метаболического «шунта»). Например, пенициллинсвязывающие белки, участвующие в синтезе клеточной стенки бактерий, — мишени  $\beta$ -лактамов. В результате модификации происходит уменьшение степени сродства некоторых пенициллинсвязывающих белков к  $\beta$ -лактамам с последующим повышением минимальной подавляющей концентрации этих препаратов и снижением клинической эффективности. Устойчивость стафилококков (*S. aureus*) связывают с образованием у этих микроорганизмов дополнительного пенициллинсвязывающего белка 2а-типа. Устойчивость к метициллину\* или оксациллину — маркёр этого белка.

Следующим способом реализации приобретённой устойчивости бактерий к антибиотикам считают недоступность мишени в результате снижения клеточной проницаемости микроорганизма или за счёт «эффлюкс»-механизма (микробная клетка «выталкивает» антибиотик).

Устойчивость микроорганизмов к антибактериальным препаратам объясняют также инактивацией лекарственного вещества ферментами бактерий (ферментативная инактивация). Некоторые бактерии продуцируют специальные ферменты, ингибирующие действие ЛС. Например,  $\beta$ -лактамазы — ферменты, разрушающие  $\beta$ -лактамное кольцо с образованием неактивных соединений. К наиболее распространённым ферментам относят стафилококковые  $\beta$ -лактамазы (обнаруживают у 60–80% штаммов) и  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра грамотрицательных бактерий (определяют у штаммов *E. coli* в 30–40% случаев). Гены, кодирующие указанные ферменты (широко распространены среди бактерий), локализуются или в хромосомах, или в составе плазмид. Для борьбы с инактивирующим действием  $\beta$ -лактамаз используют специальные вещества — ингибиторы (клавулановая кислота, сульбактам, тазобактам), связывающиеся с  $\beta$ -лактамазами и, следовательно, предотвращающие разрушительное действие ферментов на  $\beta$ -лактамные антибиотики.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Белюсов Ю.Б., Шатунов С.М. Антибактериальная химиотерапия: Справочное руководство для врачей. — М., 2004. — 474 с.

Богданова М.Б., Чёрнёнская Т.В. Алгоритм и организация антимикробной терапии. — М.: Видар-М, 2004. — 219 с.

Медицинская микробиология, вирусология и иммунология / Под ред. А.А. Воробьёва. — М.: МИА, 2004. — 690 с.

Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. — Смоленск: МАКМАХ, 2007. — С. 32–46.

## РЕЗИСТЕНТНОСТЬ МИКРООРГАНИЗМОВ В РОССИИ

Приобретённая резистентность связана с адаптацией микроорганизмов к условиям внешней среды, это биологически закономерный ответ на действие антимикробных ЛС, в результате чего распространяются резистентные штаммы, сохраняющие жизнеспособность при тех концентрациях антибиотиков, которые подавляют основную часть микробной популяции.

Выделяют несколько уровней резистентности к антимикробным препаратам — глобальный, региональный и локальный. Глобальной проблемой считают наблюдаемый во всём мире значительный рост устойчивости возбудителей к антимикробным препаратам. Так, всё большее значение приобретает нарастание лекарственной устойчивости стафилококков, пневмококков, синегнойной палочки и др. Заболевания, вызываемые резистентными штаммами, характеризуются более длительным течением, трудно поддаются лечению и имеют существенно худший прогноз. Риск распространения резистентных штаммов микроорганизмов в человеческой популяции повышается.

Помимо наблюдаемых глобальных закономерностей большое значение для определения стратегии и тактики антимикробной терапии имеют региональные данные о территориальном «пейзаже» лекарственной устойчивости, составляющие важную часть эпидемиологического надзора за резистентностью возбудителей на территории данного региона (страны). В России данные могут иметь значительные различия, поскольку территория нашей страны очень велика, циркуляция возбудителей разнообразна и, кроме того, отсутствуют стандартизированные методики тестирования для определения чувствительности микроорганизмов. Особое значение для выбора рациональной антимикробной терапии в этих условиях приобретают результаты наблюдения за резистентностью микроорганизмов в каждом ЛПУ (локальные данные), которые необходимо постоянно (не реже 1 раза в год) обновлять. Таким образом, отделения, где антимикробные препараты применяют наиболее часто (инфек-

ционные ОРВИ, ожоговые, хирургические и др.) должны иметь свой паспорт резистентности, что позволит существенно повысить эффективность проводимой антибактериальной терапии.

Среди возбудителей внебольничных инфекций наибольшее значение имеют такие возбудители, как *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Shigella flexneri* и *Shigella sonnei*, *Salmonella spp.* и др.

Исследования, проведенные в 1999–2005 гг., показали, что в целом в России резистентность *S. pneumoniae* к пенициллину относительно благоприятная, составляет около 9%, что в 5–10 раз меньше, чем в странах Восточной и Южной Европы, где её уровень достигает 60%. Однако очень тревожен факт выявления резистентного пневмококка (до 80–90%) в детских домах; у здоровых детей в детских садах этот показатель в 3–4 раза выше, чем в среднем в популяции. Это связано с широким применением антибиотиков в данных учреждениях, а в силу тесных контактов устойчивые микроорганизмы быстро распространяются в коллективе. Продукция  $\beta$ -лактамаз у пневмококков не описана, в связи с этим применение защищенных аминопенициллинов не имеет преимуществ по сравнению с незащищенными препаратами. Частота выявления резистентности к эритромицину составила около 6%. Резистентность пневмококков к макролидам обусловлена преимущественно активным выведением антибиотиков из бактериальных клеток и изменением мишени действия (метилование рибосом). Наиболее существенная проблема — устойчивость *S. pneumoniae* к тетрациклину (27%) и к ко-тримоксазолу (32%). Были выявлены значительные различия в частоте выявления устойчивых форм микроорганизмов в разных регионах России.

*S. pyogenes* характеризуются высокой чувствительностью к пенициллинам и цефалоспорином. Несмотря на длительное применение пенициллинов до сих пор в мире не зарегистрировано резистентности к  $\beta$ -лактамам, что считают уникальным фактом. Актуальна проблема устойчивости к макролидам, которая в некоторых регионах мира превышает 30%. В различных регионах России, согласно полученным в настоящее время данным, частота резистентности к эритромицину варьировала от 2 до 12%. Наибольшей проблема — устойчивость *S. pyogenes* к тетрациклину (до 47%). Частота встречаемости полирезистентных штаммов *S. pyogenes* не превышала 4%.

Среди *H. influenzae*, по данным многоцентрового проспективного исследования ПеГАС, частота встречаемости устойчивых к ампициллину штаммов *H. influenzae* в 2002–2005 гг. составила 5,2%, в то время как к ко-тримоксазолу было нечувствительно 29,8% штаммов *H. influenzae*.

*E. coli* считают ведущим патогеном внебольничных инфекций мочевыводящих путей — до 90% случаев острого цистита и пиелонефрита. Исследования показали, что наиболее высок уровень резистентности к ампициллину (34–40%) и ко-тримоксазолу (18–31%), защищенным пенициллинам — 12–26%, к фторхинолонам устойчивость проявляли 5–16, к цефуроксиму — 0,8–6,8, к цефалоспорином III поколения — 0–3% штаммов.

*S. flexneri* практически полностью устойчивы к аминопенициллинам, ко-тримоксазолу, тетрациклину и хлорамфениколу, среди *S. sonnei* резистентность к перечисленным препаратам встречается несколько реже (более 50%). Все штаммы *Shigella spp.* были чувствительны к ципрофлоксацину, норфлоксацину и цефотаксиму.

*S. enteritidis* сохраняет высокую чувствительность к основным антибактериальным средствам, применяемым для лечения кишечных инфекций (ампициллину, тетрациклину, ко-тримоксазолу, хлорамфениколу и цефотаксиму), в то время как для *S. typhimurium* характерна очень высокая частота устойчивости ко всем из перечисленных препаратов (50% и более), обусловленная распространением  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра.

Среди возбудителей нозокомиальных инфекций наибольшее значение имеют такие возбудители, как *Staphylococcus aureus* и коагулазонегативные стафилококки, *Enterococcus spp.*, семейство *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida spp.* и др.

При определении чувствительности к антимикробным препаратам нозокомиальных штаммов *S. aureus*, выделенных в ОРИТ, частота выявления штаммов MRSA составила 49,9%, со значительной разницей в частоте их выявления в различных стационарах (от 0 до 86,7%). В целом в Москве частота выделения MRSA составила 33,4, в Санкт-Петербурге — 4,1%. Устойчивость к оксациллину значительно чаще встречалась среди коагулазонегативных стафилококков (до 65,9%). Все резистентные к оксациллину стафилококки были чувствительны к ванкомицину, а 95, 84 и 70% штаммов MRSA были чувствительны к фузидовой кислоте, рифампицину и ципрофлоксацину.

Анализ чувствительности *Enterococcus spp.*, выделенных в 2003–2004 гг. в 29 ЛПУ, расположенных в 19 городах России, показал, что 99 и 100% штаммов устойчивы к гентамицину и стрептомицину соответственно, в то время как 100% штаммов энтерококков были чувствительны к линезолиду. Частота выявления штаммов, устойчивых к ванкомицину, составила 1,8%.

*P. aeruginosa* — наиболее частый возбудитель нозокомиальных инфекций в России. Исследования, проведенные в 2002–2004 гг., показали, что выделенная у больных в ОРИТ синегнойная палочка обладает очень высоким уровнем резистентности ко всем антимикробным препаратам (к гентамицину — 74,4% штаммов, к цефоперазону — 72,6, к левофлоксацину — 66,3, ципрофлоксацину — 65,1, цефоперазону + сульбактаму — 60,7, цефепиму — 58,6, пиперациллину — 52,9, цефтазидиму — 47,9, пиперациллин + тазобактаму — 42,4%, амикацину и т.д.), за исключением полимиксина В, к которому были устойчивы 5,8% штаммов. Из остальных антимикробных препаратов наиболее высокая активность была выявлена у имипенема, меропенема и амикацина (не чувствительны 39, 41,4 и 41,6% штаммов соответственно).

Согласно данным по чувствительности нозокомиальных штаммов *Acinetobacter baumannii*, полученных в 2002–2004 гг. в 31 ЛПУ различных городов России, наибольшей активностью в отношении этих возбудителей обладают цефоперазон + сульбактам, имипенем и меропенем (нечувствительны 2,2, 2,2 и 3,5% штаммов соответственно). К цефоперазону были нечувствительны 97,8% исследованных штаммов, к пиперациллину — 91,7, к цефтазидиму — 76,3, цефепиму — 63,9%.

Необходимо подчеркнуть, что приведенные данные далеко не в полной мере отражают состояние резистентности к антимикробным препаратам в России, для выбора оптимальной тактики противомикробной терапии необходим дальнейший мониторинг устойчивости микроорганизмов, циркулирующих в различных регионах России, проводимый с использованием современных методик.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Малеев В.В., Иванов А.С., Страчунский Л.С. Резистентность шигелл и современные возможности антибактериальной терапии шигеллёзов // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. — 2005. — Т. 7, № 4. — С. 350–368.

Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. — 2006. — Т. 8, № 1. — С. 33–47.

Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Фаращук А.Н., Страчунский Л.С., исследовательская группа РОСНЕТ. Неферментирующие грамотрицательные возбудители нозокомиальных инфекций в ОРИТ России: проблемы антибиотикорезистентности // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. — 2006. — Т. 8, № 3. — С. 243–259.



Сидоренко С.В. Тенденции в распространении антибиотикорезистентности среди возбудителей внебольничных инфекций на территории Российской Федерации // Consilium Medicum. — 2007. — Т. 9, № 1. — С. 75–79.

Страчунский Л.С.  $\beta$ -Лактамазы расширенного спектра — быстро растущая и плохо осознаваемая угроза // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. — 2005. — Т. 7, № 1. — С. 92–96.

Страчунский Л.С., Тарасов А.А., Крюков А.И. и др. Возбудители острого бактериального синусита. Результаты многоцентрового микробиологического исследования SSSR // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. — 2005. — Т. 7, № 4. — С. 337–349.

Эйдельштейн М.В., Страчунский Л.С., исследовательская группа РОСНЕТ. Динамика распространённости и чувствительности БЛРС-продуцирующих энтеробактерий к различным антимикробным препаратам в ОРИТ России // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. — 2005. — Т. 7, № 4. — С. 323–336.

## ИММУННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Иммунопрофилактика инфекционных заболеваний — комплекс мероприятий, осуществляемых для предупреждения, ограничения распространения и ликвидации инфекционных болезней путём проведения профилактических прививок.

### КЛАССИФИКАЦИЯ

Выделяют две группы медицинских иммунобиологических препаратов, предназначенных для создания специфической невосприимчивости к инфекционным заболеваниям.

- Средства, создающие активный иммунитет (вакцины и анатоксины).
- Средства, обеспечивающие пассивную защиту (иммуноглобулины и сыворотки крови).

К препаратам, повышающим неспецифическую резистентность организма к инфекционным агентам, задерживающим развитие и размножение возбудителя в заражённом организме, относят бактериофаги, средства с пробиотической функцией и интерфероны.

В Российской Федерации иммунопрофилактика инфекционных заболеваний регламентируется Федеральным законом от 17.09.1998 № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней». Федеральный закон устанавливает правовые основы государственной политики в области иммунопрофилактики инфекционных болезней, предусматривающие сочетание прав, обязанностей и ответственности гражданина и государства.

В 1974 г. Всероссийская организация здравоохранения (ВОЗ) приняла «Расширенную программу иммунизации», выполняемую в настоящее время во всех странах мирового сообщества. Согласно решению Европейского регионального комитета ВОЗ в рамках «Расширенной программы иммунизации» поставлены конкретные задачи по ликвидации полиомиелита, элиминированию кори, сведению к минимуму рождения детей с синдромом врождённой краснухи, резкому уменьшению заболеваемости коклюшем и эпидемическим паротитом. Указанные задачи необходимо решить в XXI в. (ВОЗ). Борьба с инфекционными болезнями, включёнными в «Расширенную программу иммунизации», позволяет ежегодно предотвратить гибель более 3 млн человек.

## Вакцины и анатоксины

В настоящее время активная иммунизация — единственный и надёжный способ защиты, обеспечивающий невосприимчивость или, в случае инфицирования, развитие лёгкой формы заболевания. Только вакцинопрофилактика может привести к снижению распространённости (или полному устранению) инфекционных болезней, передающихся воздушно-капельным путём.

В России «Национальный календарь профилактических прививок» включает профилактические прививки против туберкулёза, ВГВ, полиомиелита, дифтерии, коклюша, столбняка, гриппа, кори, краснухи, эпидемического паротита. Вакцинации подвергают всех граждан РФ в сроки, установленные «Национальным календарём профилактических прививок». Характеристика вакцинных препаратов, используемых в рамках «Национального календаря профилактических прививок», приведена в табл. 8-10.

Иммунизацию в рамках «Национального календаря профилактических прививок» иногда проводят другими вакцинами отечественного и зарубежного производства, зарегистрированными и разрешёнными к применению в установленном порядке, в соответствии с инструкциями по их применению.

- Вакцины для профилактики коклюша, дифтерии, столбняка и гепатита.
  - ✧ Бубо-кок\* (Россия) — вакцина против коклюша, дифтерии, столбняка и ВГВ.
  - ✧ Анатоксин дифтерийно-столбнячный очищенный адсорбированный жидкий (АДС-анатоксин\*).
  - ✧ Анатоксин дифтерийно-столбнячный очищенный адсорбированный с уменьшенным содержанием антигена (жидкий АДС-М-анатоксин\*).
  - ✧ Анатоксин дифтерийный очищенный адсорбированный с уменьшенным содержанием антигена (жидкий АД-М-анатоксин\*).
  - ✧ Бубо-М\* (Россия) — вакцина, комбинированная против ВГВ, дифтерии и столбняка, с уменьшенным содержанием антигенов (адсорбированная жидкая).
  - ✧ Анатоксин столбнячный очищенный адсорбированный (жидкий АС-анатоксин\*).
  - ✧ Вакцина против ВГВ ДНК-рекомбинантная (Россия).
  - ✧ Регевак\* (Россия) — вакцина против ВГВ.
  - ✧ Энджерикс В\* (Россия, Бельгия) — вакцина против ВГВ.
  - ✧ Эбербиовак НВ\* (Куба) — вакцина против ВГВ.
  - ✧ НВ-ВАКСИ (Нидерланды) — вакцина против ВГВ.
  - ✧ Эувакс В\* (Корея) — вакцина против ВГВ.
  - ✧ Шанвак В\* (Индия) — вакцина против ВГВ.
  - ✧ Вакцина против ВГВ ДНК-рекомбинантная (Индия).
  - ✧ Твинрикс\* (Бельгия) — вакцина для профилактики ВГА и ВГВ.
- Вакцины для профилактики кори, краснухи, полиомиелита и эпидемического паротита.
  - ✧ Имовакс полио\* (Франция) — инактивированная трёхвалентная вакцина для профилактики полиомиелита.
  - ✧ Рувакс\* (Франция) — живая гиператтенуированная вирусная вакцина для профилактики кори.
  - ✧ Рудивакс\* (Франция) — живая аттенуированная вакцина для профилактики краснухи.
  - ✧ Вакцина против краснухи живая аттенуированная (Индия).
  - ✧ Вакцина против краснухи живая аттенуированная (Хорватия).
  - ✧ Вакцина паротитно-коревая культуральная живая (Россия).
  - ✧ М-М-РП\* (Нидерланды) — живая аттенуированная вакцина против кори, паротита и краснухи.
  - ✧ Приорикс\* (Бельгия) — вакцина против кори, эпидемического паротита и краснухи.
  - ✧ Вакцина против кори, эпидемического паротита и краснухи живая аттенуированная лиофилизированная (Индия).



**Таблица 8-10.** Характеристика вакцинных препаратов, используемых для иммунопрофилактики в рамках «Национального календаря профилактических прививок»

Название препарата	Основа вакцины	Субстрат культивирования	Физическое состояние препарата	Растворитель	Адсорбент	Способ введения
Туберкулёзная живая вакцина	Штамм БЦЖ-1	БПС*	Сухая	0,9% раствор хлорида натрия	Не содержит	Только в/к
Рекомбинантная дрожжевая жидкая вакцина против ВГВ	Дрожжи <i>Saccharomyces cerevisiae</i> с геном HB <sub>s</sub> Ag	БПС*	Жидкая	Не используют	Гидроксид алюминия	Только в/м
Полиомиелитная живая вакцина	Штамм Сэбина типа 1, 2, 3	Культура клеток почек зелёных мартышек	Жидкая	Не используют	Не содержит	Закапывание в рот
АКДС	Штамм коклюшного микроба: I, II, III серотип (микробные клетки, инактивированные); дифтерийный и столбнячный анатоксины	БПС*	Жидкая	Не используют	Гидроксид алюминия	В/м
АДС и АДС-М	Дифтерийный и столбнячный анатоксины	БПС*	Жидкий	Не используют	Гидроксид алюминия	В/м (дети раннего и дошкольного возраста) и п/к (дети старшего возраста и взрослые)
Коревая живая вакцина	Штамм Л-16	Фибробласты японских перепелов	Сухая	Сбалансированный солевой раствор	Не содержит	П/к
Краснушная живая вакцина	Штамм <i>Wistar Ra 27/3</i>	Диплоидные клетки человека	Сухая	Дистиллированная вода	Не содержит	П/к или в/м
Паротитная живая вакцина	Штамм Л-3	Фибробласты японских перепелов	Сухая	Сбалансированный солевой раствор	Не содержит	П/к
Трёхвалентная полимер-субъединичная гриппозная вакцина (гриппол*)	5 мкг гемагглютинина каждого из штаммов вируса гриппа	Культура клеток куриных эмбрионов	Жидкая	Не используют	Не содержит	П/к

\* Бактериологическая питательная среда.

- Вакцины для профилактики гриппа.
  - ✧ Вакцина гриппозная аллантоисная интраназальная живая сухая (Россия).
  - ✧ Вакцина гриппозная инактивированная элюотно-центрифужная жидкая (Россия).
  - ✧ Вакцина гриппозная инактивированная жидкая центрифужная А (H1N1), А (H3N2) и В (грипповак\*) (Россия).
  - ✧ Ваксигрип\* (Франция) — вакцина для профилактики гриппа.
  - ✧ Флюарикс\* (Германия) — вакцина для профилактики гриппа.
  - ✧ Бегривак\* (Германия) — вакцина для профилактики гриппа.
  - ✧ Агриппал S1\* (Италия) — вакцина для профилактики гриппа.
  - ✧ Инфлювак\* (Нидерланды) — вакцина для профилактики гриппа.

### МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Введение вакцинных препаратов имитирует естественный инфекционный процесс с обязательным благоприятным исходом, в результате развивается невосприимчивость к заболеванию. В основе невосприимчивости лежит феномен, называемый иммунологической памятью. С иммунологической точки зрения вакцинация представляет замену первичного иммунного ответа вторичным, а также формирование длительно живущей популяции лимфоцитов иммунологической памяти. Основные различия первичного и вторичного иммунного ответа представлены в табл. 8-11.

**Таблица 8-11.** Основные различия первичного и вторичного иммунного ответа

Критерии сравнения	Первичный иммунный ответ	Вторичный иммунный ответ
Характер ответа на экзогенные факторы (вакцинный препарат)	Адаптивный иммунный ответ	Иммунологическая память
Длительность латентного периода и фазы экспоненциального роста уровня антител	От 5–7 дней до 2–4 нед	3–5 дней
Изотип продуцируемых антител	IgM, IgG (IgM ≥ IgG)	IgG, IgA
Аффинность антител	Низкая	Высокая
Частота обнаружения антигенспецифических В-лимфоцитов	$10^4$ – $10^5$	$10^3$

### Периоды формирования иммунного ответа после введения вакцины (выделяют 3 периода)

- Латентный период — период времени (длительностью около суток) от введения вакцины до появления в сыворотке крови определяемых антител.
- Второй период — фаза роста — экспоненциальное увеличение содержания антител в сыворотке крови. Продолжительность данного периода для разных вакцин варьирует от 4 дней до 4 нед.
- Третий период — фаза снижения содержания антител в сыворотке крови, которая наступает после достижения максимального уровня антител. Снижение уровня антител сначала происходит относительно быстро, затем медленно в течение нескольких лет или десятилетий; это зависит от скорости синтеза антител и периода их полураспада. В фазу снижения содержания антител человек может заболеть, так как протективный поствакцинальный иммунитет падает до критического уровня, поэтому необходимо проводить ревакцинации, оказывающие бустер-эффект. Бустер-эффект (с англ. *booster* — «усилитель») — повышенная и ускоренная продукция антител и других факторов

иммунного ответа вследствие вторичного (усиливающего) введения антигена после первичной (грундирующей) иммунизации.

### **Этапы формирования клеточно-опосредованного иммунного ответа (после введения вакцины)**

- Захват макрофагами антигенов вакцины; расщепление и представление антигенов (в форме эпитопов) в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости I или II классов на клеточной поверхности.
- Распознавание антигенов специфическими Т- и В-лимфоцитами.
- Активация, дифференцировка и пролиферация Т-лимфоцитов приводит к образованию регуляторных CD8-клеток — Т-хелперов I и II типа (Th1, Th2) и эффекторных цитотоксических (CD8) Т-клеток, а также Т-клеток памяти.
- Активация, дифференцировка В-лимфоцитов и образование антителопродуцирующих плазматических клеток и В-клеток памяти.
- Синтез антител класса (изотипа) иммуноглобулинов.

Эффективный иммунный ответ на введение вакцины зависит от её способности активировать антигенпредставляющие клетки и антигенспецифические Т- и В-лимфоциты, индуцировать образование большого числа Т- и В-клеток памяти, генерировать образование Т-хелперов (CD4 Th2) и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8), обеспечивать длительное сохранение антигенов в лимфоидной ткани.

### **ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ**

Профилактические прививки проводят в медицинских учреждениях государственной, муниципальной, частной систем здравоохранения. Ответственность за организацию и проведение профилактических прививок несут руководители медицинских учреждений или лица, занимающиеся частной медицинской практикой и осуществляющие вакцинопрофилактику. Порядок планирования и проведения профилактических прививок устанавливают в соответствии с приказом руководителя медицинского учреждения (с чётким определением ответственных лиц и функциональных обязанностей медицинских работников, участвующих в планировании и проведении прививок).

Профилактические прививки проводят в прививочных кабинетах поликлиник, детских дошкольных учреждений, медицинских кабинетах общеобразовательных учебных учреждений, здравпунктах предприятий при строгом соблюдении санитарно-гигиенических требований. В определённых ситуациях органы управления здравоохранением могут принять решение о проведении прививок на дому или по месту работы.

При организации и проведении прививочной работы необходимо строго соблюдать принцип «холодовой цепи». «Холодовая цепь» — бесперебойно функционирующая система, обеспечивающая оптимальный температурный режим хранения и транспортировки вакцин и других иммунобиологических препаратов на всех этапах их следования от предприятия-изготовителя до вакцинируемого контингента.

Уровни «холодовой цепи».

- I уровень. Предприятие-изготовитель вакцин и других иммунобиологических препаратов. При упаковывании на коробку наносят цветные этикетки: «Вакцина! Срочный груз!» и «Боится замораживания!»; коробки помещают в термоконтейнеры.
- II уровень. Республиканские, краевые, областные аптечные склады Центра государственного санитарно-эпидемиологического надзора. При получении вакцины персонал производит контроль показателей термондикаторов.

- III уровень. Городские и районные (городские и сельские) аптечные склады или склады Центра государственного санитарно-эпидемиологического надзора (все виды вакцин хранят при температуре от 2 до 8 °С).
- IV уровень. Лечебно-профилактические учреждения (участковые больницы, амбулатории, детские поликлиники, родильные дома, фельдшерско-акушерские пункты). Все виды вакцин на этом уровне также хранят при температуре от 2 до 8 °С; длительность хранения вакцины не должна превышать 1 мес.

Для проведения профилактических прививок на территории РФ используют вакцины отечественные и зарубежные, зарегистрированные в РФ и имеющие сертификат Национального органа контроля медицинских иммунобиологических препаратов — Государственного научно-исследовательского института стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича. Типы вакцин и их характеристика приведены в табл. 8-12.

**Таблица 8-12.** Характеристика вакцинных препаратов

Типы вакцин	Характеристика основы вакцинных препаратов	Инфекционные заболевания, против которых разработана вакцина
Живые (аттенуированные)	Микроорганизмы с ослабленной или утраченной вирулентностью (вакцинные штаммы)	Бруцеллёз, грипп, жёлтая лихорадка, корь, краснуха, коксиеллёз (ку-лихорадка), натуральная оспа, эпидемический паротит, полиомиелит, сибирская язва, сыпной тиф, туберкулёз, туляремия, чума
Инактивированные (убитые, корпускулярные)	Микроорганизмы, инактивированные химическим (фенол, формалин или спирт) или физическим (нагревание или ультрафиолетовое облучение) способом	Бешенство, брюшной тиф, ВГА, герпес, грипп, клещевой энцефалит, коклюш, лептоспироз, холера, японский энцефалит
Химические (молекулярные)	Протективные антигены микроорганизмов, выделенные с помощью физико-химических и/или иммунохимических методов	Брюшной тиф, гемофильная инфекция (тип В), менингококковая инфекция, пневмококковая инфекция, сыпной тиф, холера
Анатоксины	Обезвреженные токсины микроорганизмов	Ботулизм, газовая гангрена, дифтерия, синегнойная инфекция, стафилококковая инфекция, столбняк
Рекомбинантные	Препараты, полученные с помощью генно-инженерных технологий	B/GV
Перспективные	Синтетические пептидные ДНК-вакцины — антиидиотипические растительные мукозальные вакцины, содержащие продукты генов гистосовместимости	—

Вакцинация требует значительных материальных затрат, поэтому необходимо иметь правильное представление об её эффективности. Состояние вакцинопрофилактики оценивают по количеству привитого населения (документированный охват прививками), показателям иммунологической и эпидемиологической эффективности.

Охват прививками только косвенно оценивает возможное состояние популяционного иммунитета. Иммунологическая и эпидемиологическая эффективность вакцинного препарата более объективно отражает состояние популяционного иммунитета. Под иммунологической эффективностью вакцины понимают её способность вызывать выработку иммунитета у привитого пациента, а под эпидемиологической эффективностью — различие показателей заболеваемости привитого и непривитого населения.

### Формула для расчёта охвата прививками:

$$O_x = (A/B) \times 100,$$

где  $O_x$  — охват прививками, %;  $A$  — число детей определённого возраста (исполнилось в анализируемый период), получивших прививку;  $B$  — общее число детей данного возраста, состоящих на учёте в ЛПУ.

При расчёте охвата прививками учитывают и детей, находящихся в стадии вакцинации (например, при расчёте охвата годовалых детей вакцинацией против дифтерии учитывают всех детей, получивших хотя бы одну прививку).

Нормативные показатели для оценки полноты охвата прививками постоянно увеличиваются, но этот показатель должен превышать 95% для детей до 3 лет и 97–98% — для лиц старшего возраста. Низкий показатель охвата прививками детей до 1 года связывают с тем, что при расчётах учитывают также детей, родившихся во второй половине текущего года, но не достигших возраста начала прививок (3 мес).

### Формула для расчёта показателя, характеризующего процент вакцинированных пациентов:

$$P_{пр} = (A/B) \times 100,$$

где  $P_{пр}$  — показатель, характеризующий процент привитого населения, %;  $A$  — число детей определённого возраста (исполнилось в анализируемый период), получивших законченную вакцинацию;  $B$  — общее число детей данного возраста, состоящих на учёте в ЛПУ.

При расчёте процента вакцинированных людей учитывают только детей, прошедших все этапы вакцинации (законченная вакцинация).

### Формула для расчёта своевременности прививок:

$$C_n = (A/B) \times 100,$$

где  $C_n$  — своевременность прививок;  $A$  — число детей, получивших прививку по достижении декретируемого возраста;  $B$  — общее число детей декретируемого возраста, состоящих на учёте в ЛПУ.

Оценка качества иммунопрофилактики только по документации не всегда объективна. Истинную иммунную прослойку (ИИП) определяют по результатам планового иммунологического контроля.

### Формула для расчёта коэффициента иммунологической эффективности:

$$КЭ = (a/A) \times 100 - (b/B) \times 100,$$

где  $КЭ$  — коэффициент иммунологической эффективности;  $a$  — число привитых с иммунным сдвигом;  $A$  — число людей, привитых испытываемым препаратом (у них исследовали парные сыворотки крови);  $b$  — то же, в контрольной группе;  $B$  — то же, в контрольной группе.

Оценка эпидемиологической эффективности вакцинации предусматривает определение и коэффициента (показателя) защищённости, и индекса эффективности.

### Формула для расчёта коэффициента защищённости:

$$E = 100 \times (B - A)/b,$$

где  $E$  — коэффициент защищённости;  $a$  — заболеваемость вакцинированных пациентов;  $b$  — заболеваемость невакцинированных пациентов.

### Формула для расчёта индекса эффективности:

$$K_s = b/a,$$

где  $K_s$  — индекс эффективности.

Индекс эффективности показывает, во сколько раз заболеваемость невакцинированных лиц превышает заболеваемость привитых пациентов.

Индекс эффективности вакцинации равен показателю относительного риска.

На основании данных прививочной документации, результатов серологического обследования и информации о распространённости инфекционного заболевания (на данный период) определяют ИИП по каждой индикаторной группе.

**Формула для расчёта истинной иммунной прослойки:**

$$\text{ИИП} = O_x + П - C_n,$$

где ИИП — значение, %;  $O_x$  — охват детей определённого возраста соответствующими прививками — вакцинация или ревакцинация, %; П — процент общего числа лиц данной группы, переболевших инфекционным заболеванием;  $C_n$  — процент детей, серонегативных по изучаемой инфекции (нулевые титры или титры ниже защитных).

## ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Введение в организм вакцины, как правило, приводит к развитию общих и местных реакций, сопровождающих вакцинальный процесс, и формированию поствакцинального иммунитета. Выраженность поствакцинальных реакций зависит от типа вакцинного препарата и индивидуальных особенностей организма прививаемого. У любого человека, получившего прививку, могут возникнуть местные и общие поствакцинальные реакции (зависимость от типа вакцины отсутствует).

## Местные реакции

Местные реакции возникают через 1–2 сут (продолжительность — 2–8 сут). При введении адсорбированных анатоксинов уплотнение на месте инъекции может сохраняться в течение 15–30 сут. Таким образом, тип вакцины и её композиционный состав определяют выраженность местных реакций и их длительность. Характеристика местных реакций представлена в табл. 8-13.

**Таблица 8-13.** Характеристика местных реакций

Выраженность реакции	Размеры инфильтрата	Другие признаки
Слабая	До 2,5 см	Гиперемия
Средняя	От 2,6 до 5 см	Лимфангит
Сильная	Более 5 см	Лимфангит, лимфаденит

## Общие реакции

Выраженность общих реакций зависит от температуры тела. При субфебрильной температуре тела (до 37,5 °С) общие реакции характеризуют как слабые, при повышении температуры до 37,6–38,5 или более 38,5 °С — как средне- и сильно-выраженные соответственно. Помимо температурной реакции нередко диагностируют общие симптомы, например, недомогание, обмороки, тошноту, рвоту, конъюнктивит, катаральные изменения в носоглотке. Общие реакции обнаруживают через 10–12 ч, их длительность, как правило, не превышает 1,5–2 сут. Принято считать допустимой частоту общих средних и сильных реакций не более 7%. Это общее положение конкретизируют некоторыми дополнениями к разным препаратам. Так, запрещено использовать коревую вакцину при вероятности возникновения сильных общих реакций более 2%, а коклюшно-дифтерийно-столбнячная адсорбированная вакцина (АКДС) — более 1%. Производственные институты гарантируют частоту допустимых поствакцинальных реакций. Но в каждом случае перед применением новой серии вакцины рекомендуют в поликлинике или прививочном пункте дополнительно проверить вакцину и вначале провести пробную вакцинацию 40–50 человек для уточнения частоты поствакцинальных реакций.

Необычно сильные реакции и осложнения требуют специального лечения и иногда госпитализации привитых пациентов (по показаниям). О каждом случае развития осложнения и сильных или необычных реакций (если их обнаруживают чаще, чем указано в инструкции по применению препарата) следует немедленно по телефону, телеграммой или электронной почтой сообщить в городской (районный) центр Роспотребнадзора и в отдел поствакцинальных осложнений ГИСК им. Л.А. Тарасевича. В сообщении о регистрации осложнения указывают название и адрес медицинского учреждения, вводившего препарат, характеристику препарата (его название, серию, номер контроля, срок годности, дату, время и способ введения), а также подробно описывают реакцию (время появления и симптомы).

**Дифференциальная диагностика**

Медицинские работники, занимающиеся вакцинопрофилактикой, должны уметь дифференцировать поствакцинальные осложнения от возможных заболеваний, развивающихся в поствакцинальном периоде. Острые инфекционные заболевания могут возникнуть как в день прививки, так и через определённый период времени после иммунизации. Однако для правильной диагностики и успешного лечения инфекций следует помнить тезис: «После прививки — не всегда означает от прививки». Дифференциальный диагноз между патологическими реакциями на прививки и сопутствующими острыми интеркуррентными инфекциями, возникшими в поствакцинальном периоде, следует проводить с учётом анамнеза заболевания, клинических признаков поствакцинальных реакций и осложнений, характерных сроков их возникновения, а также результатов лабораторных исследований.

Перечень возможных поствакцинальных осложнений и их характеристика приведены в табл. 8-14 и 8-15.

**Таблица 8-14.** Поствакцинальные осложнения

Причина	Осложнения
Нарушение техники введения вакцинного препарата. Введение избыточной дозы вакцинного препарата. Введение препарата в большем объёме; плохое перемешивание сорбированного препарата; подкожное введение вакцины, разведённой для накожной аппликации	Нагноение в месте введения, образование асептических инфильтратов, развитие гнойных лимфаденитов
Низкое качество вакцинного препарата	Местные (например, при нарушении стерильности препарата) и общие токсические признаки. Для исключения подобных осложнений необходимо соблюдать принцип «холодовой цепи»
Индивидуальная реакция (наличие повышенной чувствительности к введённому препарату)	Аллергические, неврологические

**Таблица 8-15.** Характеристика поствакцинальных осложнений

Клинические симптомы поствакцинальных осложнений	Вакцина, провоцирующая развитие осложнения	Сроки*
Анафилактический шок	АКДС, АДС, живая коревая вакцина, ВГВ, инактивированная полиомиелитная вакцина	До 4 ч
Коллаптоидное состояние: снижение мышечного тонуса, побледнение, потеря сознания или сонливость, сердечно-сосудистая или ДН	АКДС	5 дней

Энцефалопатия: нарушения функций ЦНС; повышение внутричерепного давления; нарушение сознания (в течение 6 ч или более); судороги; медленные волны на ЭЭГ		АКДС, АДС	3 дня
		Коревая живая вакцина, паротитная живая вакцина	5–15 дней
Резидуальные судорожные состояния: эпизоды судорог (температура тела менее 39 °С) отсутствовали до вакцинации, возникли и повторились в течение года после прививки		АКДС, АДС	3 дня
		Коревая живая вакцина, паротитная живая вакцина	5–15 дней
Тромбоцитопеническая пурпура		Живая коревая вакцина, краснушная вакцина, тривакцина (корь, эпидемический паротит, краснуха)	7–30 дней
Хронический артрит		Краснушная вакцина, тривакцина (корь, эпидемический паротит, краснуха)	42 дня
Неврит плечевого нерва		АС, АДС, АДС-М	2–28 дней
Паралитический полиомиелит (вакцино-ассоциированный полиомиелит)**	У привитого здорового пациента	Полиомиелитная живая вакцина	30 дней
	У привитого пациента с иммунодефицитом		6 мес
	У контактного пациента		Любой срок

\* Время от момента введения вакцины до развития поствакцинального осложнения.

\*\* Критерии вакцинно-ассоциированного полиомиелита: остаточный парез (через 60 дней после первичного возникновения); отсутствие контакта с больным полиомиелитом; одна или две положительные пробы кала на вакцинный вирус и отрицательный результат исследования двух проб на дикий вирус полиомиелита.

### Положения, учитываемые при проведении дифференциальной диагностики

- Тяжёлые общие реакции (с повышением температуры и фебрильными судорогами) на АКДС, АДС и АДС-М развиваются не позже чем через 48 ч после прививки, на живые вакцины — не ранее 4–5-го дня.
- Реакции на живые вакцины [кроме аллергических реакций гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ) в первые часы после прививки] возникают не раньше 4-го и не позже 12–14-го дня после введения живой коревой вакцины; не позже 20–25-го дня — после введения краснушной вакцины; не позже 30-го дня — после полиомиелитной живой вакцины (принимают внутрь). После применения паротитной живой вакцины или тривакцины (против кори, краснухи, эпидемического паротита) общие реакции возникают в течение 42 дней после прививки.



- Развитие менингеальных симптомов (их регистрируют редко при введении паротитной живой вакцины) не характерно для используемых в России вакцин.
- Энцефалопатия после применения АКДС возникает редко, после полиомиелитной живой вакцины и паротитной живой вакцины — практически никогда.
- Диагноз «поствакцинальный энцефалит» требует, прежде всего, исключения таких заболеваний с общемозговой симптоматикой, как объёмный процесс (опухоль) или менингококковая инфекция, грипп или пневмония.
- Неврит лицевого нерва (паралич Белла) не развивается как осложнение после введения полиомиелитной живой вакцины или других вакцин.
- Аллергические реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) отмечают в первые 12 ч после любого вида иммунизации, а классический анафилактический шок — через 4 ч.
- Кишечные, почечные симптомы, сердечная недостаточность и ДН не возникают как осложнения вакцинаций, это признаки сопутствующих заболеваний.
- Катаральный синдром иногда развивается как специфическая реакция на коревую вакцинацию, если возникает не ранее 5-го и не позже 12–14-го дня после прививки (данное осложнение для других вакцин не характерно).
- Изолированные артралгии и артриты (но не как симптом сывороточной болезни) регистрируют только после вакцинации против краснухи.
- Вакцино-ассоциированный полиомиелит возникает на 4–30-е сут после иммунизации у привитых пациентов (у контактных лиц — до 60 сут). Большинство (80%) всех случаев вакцино-ассоциированного полиомиелита связано с первой прививкой, при этом риск развития данного состояния у лиц с иммунодефицитом (низкий уровень IgG или  $\gamma$ -глобулинов в сыворотке крови) в 3–6 тыс. раз превышает таковой у здоровых людей. Вакцино-ассоциированный полиомиелит обязательно сопровождается остаточными явлениями (вялыми периферическими парезами или параличами, мышечной атрофией).
- Лимфадениты, вызванные вакцинацией вакциной Кальметта–Герена (БЦЖ), возникают, как правило, на стороне прививки. В основном отмечают вовлечение подмышечных лимфатических узлов, подключичных или надключичных — значительно реже. Болезненность лимфатических узлов при пальпации отсутствует, кожа над ними и её цвет обычно не изменены.
- Возраст ребёнка (от 6 мес до 1,5 лет) — критерий, позволяющий предположить этиологию остеоита (вследствие иммунизации БЦЖ). Характерны первичная локализация очага поражения на границе эпифиза и диафиза, локальное повышение кожной температуры без гиперемии («белая опухоль»), наличие припухлости ближайшего сустава, ригидность и атрофия мышц конечности.

## ПОКАЗАНИЯ

Вакцинопрофилактика целесообразна лишь при наличии эффективных препаратов, формирующих длительный, напряжённый поствакцинальный иммунитет и предупреждающих распространение массовых и тяжелопротекающих инфекционных заболеваний. В некоторых случаях проводят вакцинотерапию пациентам с хроническими формами инфекционных болезней.

Показания к вакцинопрофилактике (суммированный вид) приведены на рис. 8-1.

Прививки по эпидемиологическим показаниям проводят при угрозе распространения инфекционной болезни на административной территории, при проживании на эндемичных или энзоотичных территориях, выезде на эти территории, профессиональном риске инфицирования, а также в эпидемическом очаге для экстренной профилактики лиц, контактировавших с источником инфекции. График прививок, проводимых по эпидемиологическим показаниям, приведён в табл. 8-16.

**Условия для назначения прививок****→ Плановые прививки**

→ Соответственно Национальному календарю профилактических прививок, приказам МЗ РФ

**→ Прививаемые контингенты**

- *дети* (против гепатита В, туберкулёза, дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита, гриппа, кори, краснухи, паротита эпидемического)
- *взрослые* (против дифтерии, столбняка, гриппа)
- *военнослужащие* (против ботулизма, газовой гангрены, дифтерии, столбняка, туберкулёза, гриппа)

**→ Прививки по эпидемиологическим показаниям****→ Соответственно приказам МЗ РФ и/или территориальных органов здравоохранения**

- *угроза профессионального заражения* (работники производств, имеющие контакт с источником инфекции или возбудителем инфекционной болезни)
- *угроза распространения инфекционной болезни на конкретной территории* (грипп, брюшной тиф, холера, чума и др.)
- *экстренная вакцинопрофилактика контактных в эпидемических очагах* (гепатит В, дифтерия, корь, менингококковая инфекция, паротит эпидемический, полиомиелит)
- *постоянное проживание на эндемичной или энзоотичной территории* (клещевой энцефалит, туляремия и др.)
- *предстоящая поездка на эндемичную или энзоотичную территорию* (жёлтая лихорадка, клещевой энцефалит, туляремия, холера и др.)

**Рис. 8-1.** Схема показаний к вакцинопрофилактике.

**Таблица 8-16.** «Календарь профилактических прививок» по эпидемиологическим показаниям (выписка из Приказа Минздрава России от 27 июня 2001 г. № 229) \*

Группы лиц, подлежащих вакцинации		Название прививки	Сроки вакцинации	Сроки ревакцинации
Население, проживающее на энзоотичных по туляремии территориях, а также прибывшие на эти территории лица	Лица, выполняющие сельскохозяйственные, гидромелиоративные, строительные и другие работы (например, работы по выемке и перемещению грунта; заготовительные и промысловые; геологические, изыскательские и экспедиционные; дератизационные и дезинсекционные)	Против туляремии	С 7 лет (с 14 лет в очагах полевого типа)	Через каждые 5 лет
	Лица, выполняющие работы по лесозаготовке; расчистке и благоустройству леса, зон оздоровления и отдыха населения			
	Лица, работающие с живыми культурами возбудителя туляремии			
Население, проживающее на энзоотичных по чуме территориях	Лица, работающие с живыми культурами возбудителя чумы	Против чумы	С 2 лет	Каждый год
	Лица, выполняющие работы по заготовке, хранению, обработке сырья и продуктов животноводства, полученных из хозяйств, где иногда регистрируют заболевания скота бруцеллёзом			
	Лица, выполняющие работы по убою скота, больного бруцеллёзом, заготовке и переработке полученных от него мяса и мясопродуктов			
Животноводы, ветеринарные работники, зоотехники в хозяйствах, энзоотичных по бруцеллёзу	Лица, работающие с живыми культурами возбудителя бруцеллёза	Против бруцеллёза (козьего и овечьего типа)	С 18 лет	Каждый год
	Лица, выполняющие сельскохозяйственные, гидромелиоративные и строительные работы, а также работы по заготовке, хранению и переработке сельскохозяйственной продукции на энзоотичных по сибирской язве территориях			
	Лица, производящие убой скота, больного сибирской язвой, выполняющие работы по заготовке и переработке полученных от заражённого скота мяса и мясопродуктов			
Лица, выполняющие работы по выемке и перемещению грунта, а также заготовительные, промысловые, геологические, изыскательские и экспедиционные работы на энзоотичных по сибирской язве территориях	Лица, работающие с живыми культурами возбудителя сибирской язвы	Против сибирской язвы	С 14 лет	Каждый год

Продолжение табл. 8-16

Лица, выполняющие работы по отлову и содержанию безнадзорных животных	Против бешенства	С 16 лет	Первую ревакцинацию производят через год, затем — каждые 3 года
Ветеринары, охотники, лесники, работники боен, таксидермисты			
Лица, работающие с «уличным» вирусом бешенства	Против лептоспироза	С 7 лет	Каждый год
Лица, выполняющие работы по заготовке, хранению, обработке сырья и продуктов животноводства, полученных из хозяйств, расположенных на территориях энзоотичных по лептоспирозу			
Лица, выполняющие работы по убою скота, больного лептоспирозом, заготовке и переработке полученных от него мяса и мясопродуктов			
Лица, выполняющие работы по отлову безнадзорных животных и их содержанию			
Лица, работающие с живыми культурами возбудителя лептоспироза			
Население, проживающее на энзоотичных по клещевому энцефалиту территориях, а также прибывшие на эти территории лица	Против клещевого энцефалита	С 4 лет	Первую ревакцинацию производят через год, затем — каждые 3 года
Лица, выполняющие сельскохозяйственные, гидромелиоративные, строительные работы на энзоотичных по клещевому энцефалиту территориях			
Лица, выполняющие работы по выемке и перемещению грунта, а также заготовительные, промысловые, геологические, изыскательские, экспедиционные, дератизационные и дезинсекционные работы на энзоотичных по клещевому энцефалиту территориях			
Лица, выполняющие работы по лесозаготовке, расчистке и благоустройству леса, зон оздоровления и отдыха населения			
Лица, работающие с живыми культурами возбудителя клещевого энцефалита			

Лица, выполняющие работы по заготовке, хранению, обработке сырья и продуктов животноводства, полученных из хозяйств, где регистрируют случаи заболевания скота ку-лихорадкой	Против ку-лихорадки	С 14 лет	Каждый год
Лица, выполняющие работы по заготовке, хранению и переработке сельскохозяйственной продукции на энзоотич- ных территориях по ку-лихорадке			
Лица, работающие с живыми культурами возбудителя ку-лихорадки			
Лица, выезжающие за рубеж в энзоотичные по жёлтой лихорадке районы	Против жёлтой лихорадки	С 9 мес	Каждые 10 лет
Лица, работающие с живыми культурами возбудителя жёлтой лихорадки			
Население, проживающее на территориях с высоким уровнем заболеваемости брюшным тифом	Против брюшного тифа	С 3 лет (в зави- симости от вак- цины)	Через 3 года
Лица, проживающие на территориях при хронических водных эпидемиях брюшного тифа			
Лица, занятые обслуживанием канализационных сооружений, сетей или оборудования			
Лица, работающие с живыми культурами возбудителя брюшного тифа			
Лица, выезжающие в гиперэндемичные по брюшному тифу регионы и страны			
Контактные лица (в очагах по эпидемиологическим показаниям)			
Дети, подростки и взрослые, проживающие в очагах менингококковой инфекции, вызванной менингококком серо- группы А или С	Против менингококковой инфекции	С 1 года	Через 3 года
Дети, посещающие детские дошкольные учреждения; учащиеся 1–2-х классов школы; подростки из организованных коллективов, объединённые проживанием в общежитиях; дети из семейных общежитий, размещённых в неблагопо- лучных санитарно-гигиенических условиях (при увеличении заболеваемости в 2 раза по сравнению с предыдущим годом)			

Окончание табл. 8-16

Дети, проживающие на территориях с высоким уровнем заболеваемости ВГА	Против ВГА	С 3 лет	—
Медицинские работники, воспитатели и персонал детских дошкольных учреждений			
Работники сферы обслуживания населения, занятые в организациях общественного питания, выполняющие работы по обслуживанию водопроводных и канализационных сооружений, оборудования и сетей			
Лица, выезжающие в гиперэндемичные по ВГА регионы и страны			
Контактные лица (в очагах по эпидемиологическим показаниям)			
Дети и взрослые, в семьях которых есть носитель HB <sub>s</sub> Ag или больной хроническим гепатитом В	Против вирусного гепатита В	В любом возрасте	—
Дети, проживающие в домах ребёнка, детских домах и интернатах			
Дети и взрослые, регулярно получающие кровь и её препараты, а также пациенты, находящиеся на гемодиализе, онкологические и гематологические больные			
Лица с установленным фактом контакта с материалом, инфицированным HBV			
Медицинские работники, контактирующие с кровью больных			
Лица, занятые в производстве иммунобиологических препаратов из донорской и плацентарной крови			
Студенты медицинских институтов и учащиеся средних медицинских учебных заведений (в первую очередь выпускники)			
Лица, употребляющие наркотики инъекционным путём			

Лица старше 60 лет	Против гриппа	С 6 мес	Каждый год
Лица, страдающие хроническими соматическими заболеваниями			
Лица, часто страдающие ОРЗ; дети дошкольного возраста, школьники			
Медицинские работники			
Работники сферы обслуживания, транспорта, учебных заведений			
Контактные лица в очагах эпидемического паротита (ранее не привитые и не болевшие)	Против эпидемического паротита	С 1 года	—
Контактные лица в очагах кори (ранее не привитые и не болевшие)	Против кори	С 1 года	—
Контактные лица в очагах дифтерии (ранее не привитые)	Против дифтерии	С 3 мес	—
Лица, выезжающие в неблагополучные по холере страны (по согласованию с Департаментом государственного санитарно-эпидемического надзора Минздрава России)	Против холеры	С 2 лет	Через 6 мес
Население приграничных районов России в случае возникновения неблагополучной по холере эпидемиологической обстановки на сопредельной территории (по решению Департамента Госсанэпиднадзора Минздрава России)			

\* Прививки в рамках «Календаря профилактических прививок» по эпидемиологическим показаниям проводят вакцинами отечественного и зарубежного производства, зарегистрированными и разрешёнными к применению в установленном порядке (в соответствии с инструкциями по их применению). Инактивированные вакцины (кроме антирабических), применяемые в рамках «Календаря профилактических прививок» по эпидемиологическим показаниям, и инактивированные вакцины, входящие в список «Национального календаря профилактических прививок», можно вводить одновременно разными шприцами в разные участки тела.

**ПРОТИВПОКАЗАНИЯ**

- Постоянные противопоказания.
  - ✧ Сильная реакция (температура тела выше 40 °С, отёк в месте укола, участок гиперемии более 8 см в диаметре) на первичное или повторное введение вакцины.
  - ✧ Осложнение, возникшее в результате первичного или повторного введения вакцины.
  - ✧ Иммунодефицит любой этиологии.
  - ✧ Злокачественные заболевания (в том числе и крови).
  - ✧ Прогрессирующие заболевания нервной системы.
  - ✧ Афибрильные судороги в анамнезе.
  - ✧ Аллергические реакции на аминокликозиды.
  - ✧ Анафилактические реакции на яичный белок в анамнезе.
  - ✧ Беременность (исключением считают прививку в случае угрозы гидрофобии).
- Временные противопоказания.
  - ✧ Небольшая масса тела при рождении (менее 2000 г).
  - ✧ Острые лихорадочные заболевания.
  - ✧ Хронические заболевания (в стадии обострения).
  - ✧ Указание в анамнезе на прививку (введение разных вакцин возможно с интервалом в 1 мес).
  - ✧ Введение иммуноглобулина человека, плазмы, крови (в зависимости от дозы препарата, через 3–6 мес можно проводить вакцинацию против кори или эпидемического паротита).
  - ✧ Иммуносупрессия.
  - ✧ Иммуносупрессивная терапия (через 6 мес после окончания курса можно вводить коревую или паротитную вакцины).

Вакцинацию можно проводить через 2–4 нед после достижения ремиссии или выздоровления от острого инфекционного заболевания. При необходимости (по эпидемиологическим показаниям) вакцинацию выполняют и вне ремиссии основного заболевания.

**ВАКЦИНАЦИЯ ПРИ НАРУШЕНИИ ЗДОРОВЬЯ**

Особого внимания заслуживает вакцинация детей, часто болеющих ОРЗ. Детей, часто болеющих ОРЗ, для проведения вакцинации условно распределяют по двум группам. В состав I группы входят реже болеющие дети (интервал между перенесёнными ОРЗ превышает 2–3 нед); их вакцинацию целесообразно начинать с середины интервала (через неделю после выздоровления). II группа — часто болеющие дети (очередное ОРЗ наблюдают раньше, чем через 1–2 нед); схему вакцинации определяют индивидуально с учётом эпидемиологической обстановки, возраста и характера сопутствующей патологии.

Если ребёнок проживает в эпидемическом очаге инфекции, то вакцинацию необходимо проводить даже на фоне текущей вирусной или бактериальной инфекции (при повышении температуры тела не более 38 °С).

В I группе детей лекарственную терапию при вакцинации начинают заблаговременно (на фоне очередного заболевания ОРЗ, по мере снижения остроты процесса). Назначают препараты биостимулирующего действия (элеутерококк\*, китайский лимонник\* и некоторые другие), витамин А\* и витамин С\*, корень солодки\*; при наличии в анамнезе аллергических реакций используют антигистаминные средства.

Если курс вакцинации состоит из нескольких прививок, то при каждом введении очередной дозы вакцины повторно проводят вышеуказанное профилактическое лечение.



Детям II группы назначают аналогичные ЛС (биостимуляторы, витамин А\* и препараты корня солодки\*). Дополнительно за 1–2 дня до и в течение 5–7 дней после вакцинации применяют интерферон (интраназально) или другие препараты иммуномодулирующего действия (необходимость использования данных средств следует четко обосновывать).

После завершения вакцинации таким детям целесообразно в холодное время года проводить повторные курсы лечения общеукрепляющего характера (иммуномодуляторы). Повторный курс препаратов иммуномодулирующего действия проводят только через 4–6 мес после завершения предыдущего аналогичного курса лечения (иногда по показаниям рекомендуют сокращать сроки повторного применения иммуномодуляторов).

Дети, страдающие аллергическими заболеваниями, подлежат иммунизации всеми вакцинными препаратами, входящими в «Национальный календарь профилактических прививок». Вакцинацию детей с аллергическими заболеваниями проводят на фоне необходимой терапии, зависящей от тяжести, длительности и клинической картины аллергического заболевания. После каждой вакцинации за состоянием ребёнка наблюдают не менее 30 мин, поскольку в этот период нередко возникают немедленные аллергические реакции.

Если ребёнку назначена специфическая гипосенсибилизирующая терапия инфекционным или неинфекционным аллергеном, то вакцинацию проводят не ранее чем через 1,5–2 мес после завершения лечения. После введения вакцинных препаратов лечение начинают не ранее чем через 1,5–2 мес. По эпидемиологическим показаниям на фоне специфической гипосенсибилизирующей терапии вакцинацию можно проводить всеми вакцинными препаратами, за исключением живых вирусных вакцин (против кори, эпидемического паротита и краснухи).

Вакцинацию детей, рождённых от матерей, инфицированных ВИЧ, проводят планово (по эпидемиологическим показаниям в соответствии с «Национальным календарём»), а также селективно (это имеет большое значение в связи с особенностью иммунного статуса ВИЧ-инфицированного ребёнка). Как показали исследования, заболеваемость таких детей управляемыми инфекциями выше, а заболевания чаще протекают в тяжёлой форме (в результате регистрируют высокую летальность).

Тактика иммунизации ВИЧ-инфицированных детей и выбор вакцины зависят от стадии заболевания и наличия иммунодефицита, вида вакцины (живая, инактивированная, рекомбинантная или анатоксин) и цели иммунизации (плановая, по эпидемической ситуации, селективная).

Вакцину БЦЖ вводят детям с бессимптомным течением ВИЧ-инфекции. При наличии клинических признаков ВИЧ-инфекции вакцинация БЦЖ противопоказана (введение вакцинного штамма микобактерий нередко приводит к развитию генерализованной формы БЦЖ-инфекции).

Полиомиелитную живую вакцину вводят детям с бессимптомным течением ВИЧ-инфекции. Детей с клиническими симптомами ВИЧ вакцинировать полиомиелитной живой вакциной запрещено, поскольку живой вакцинный штамм вируса полиомиелита способен вызывать развитие вакцинно-ассоциированного полиомиелита у лиц с иммунодефицитом, поэтому их прививают инактивированной полиомиелитной вакциной Солка.

ВИЧ-инфицированных детей рекомендуют прививать против кори, эпидемического паротита и краснухи, используя комбинированную вакцину, независимо от стадии заболевания. Прививки допустимы и достаточно эффективны только при отсутствии выраженного клеточного иммунодефицита (число CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов превышает 30×10<sup>6</sup> клеток/л).

Иммунизацию инактивированными препаратами (АКДС, АДС, АДС-М-анатоксины, вакцины против ВГВ) проводят детям при любой стадии ВИЧ-

инфекции. Однако у детей с выраженным клеточным иммунодефицитом (число  $CD4^+$ -лимфоцитов менее  $30 \times 10^6$  клеток/л) отмечают снижение титра специфических антител (по сравнению с детьми с нормальным количеством  $CD4^+$ -лимфоцитов). В таких случаях допускают дополнительное бустерное введение вакцины.

Кроме того, ВИЧ-инфицированным детям проводят дополнительную селективную иммунизацию против гемофильной, пневмококковой и менингококковой инфекции, а также против гриппа.

Таким образом, ВИЧ-инфицированные дети в РФ получают все необходимые прививки в соответствии с «Национальным календарём».

## Иммуноглобулины и сыворотки

К препаратам, обеспечивающим пассивную защиту, относят иммунные сыворотки и иммуноглобулины. По происхождению эти препараты разделяют на гомологичные (изготовленные из сыворотки крови человека) и гетерологичные (из сыворотки крови гипериммунизированных животных). Гомологичные средства вводят сразу в полной дозе, гетерологичные — дробно по методу Безредки. Вначале внутривенно вводят 0,1 мл разведённой в соотношении 1:100 нормальной лошадиной сыворотки и наблюдают за реакцией в течение 20 мин. Пробу считают положительной, если диаметр папулы достигает 1,0 см и более. При отрицательном результате внутривенной пробы введение сывороток начинают с подкожной инъекции 0,1 мл; если в течение 30 мин какие-либо реакции отсутствуют, то внутримышечно вводят остальное количество сыворотки. При положительной внутривенной пробе сыворотку вводят только по безусловным показаниям (при угрозе жизни больного). Вначале с интервалами 20 мин подкожно вводят применяемую для постановки внутривенной пробы разведённую сыворотку в дозе 0,5; 2,0 и 5,0 мл; это приводит к десенсибилизации. Если реакция на эти дозы отсутствует, то вводят подкожно 0,1 мл неразведённой гипериммунной сыворотки, затем через 30 мин — всю назначенную дозу. При развитии реакции на одну из доз лечебной сыворотки её вводят под наркозом (заранее готовят шприц с адреналином\* или эфедрином).

По направленности действия выделяют антивирусные, антибактериальные и антитоксические препараты для создания искусственного иммунитета (табл. 8-17).

**Таблица 8-17.** Препараты для создания искусственного пассивного иммунитета

Типы препаратов	Гомологичные препараты	Гетерологичные препараты
Антивирусные	Нормальные	Гипериммунные иммуноглобулины: антирабический, против венозного энцефаломиелита лошадей, против клещевого энцефалита, против лихорадки Эбола, против японского энцефалита
	Гипериммунные иммуноглобулины антирабический, антиротавирусный, против ВГВ, противогриппозная, против клещевого энцефалита, против ЦМВ	
Антибактериальные	Нормальный иммуноглобулин	Гипериммунные иммуноглобулины: лактоглобулин колипротейный, противолептоспирозный и противосибирезаненный
	Гипериммунный — комплексный иммуноглобулиновый препарат (КИП)	
Антитоксические	Гипериммунные иммуноглобулины: антистафилококковый, противоботулинический, противокклюшный, противостолбнячный	Гипериммунные сыворотки: противоботулиническая, противогангренозная, противодифтерийная, противостолбнячная

Иммуноглобулиновые препараты, помимо специфического действия, обладают неспецифическими свойствами. Данные средства оказывают интерферогенный эффект и усиливают иммуногенез к некоторым антигенам.

Серопрофилактика (применение сывороток и иммуноглобулинов) быстро создаёт пассивный иммунитет. При внутримышечном и подкожном введении препарата максимальную концентрацию антител в крови определяют через 12–24 ч, а при внутривенном — сразу после инъекции. Кратковременность иммунитета — недостаток серопрофилактики. После введения гетерологичных препаратов иммунитет сохраняется в течение 1–2 нед, гомологичной — 4–6 нед. Кроме того, при применении гетерологичных препаратов в 8–12% случаев диагностируют сывороточную болезнь.

К препаратам, задерживающим развитие и размножение возбудителя в заражённом организме, относят бактериофаги, препараты нормальной микрофлоры человека и интерфероны.

## Бактериофаги

Бактериофаги (фаги) — группа вирусов, паразитирующих на бактериях, характеризующихся специфичностью действия. В практике здравоохранения используют брюшнотифозных и дизентерийных, коли, протейных и сальмонеллёзных, клебсиеллёзных и синегнойных, стафилококковых и стрептококковых фагов, а также интестибактериофагов и пиобактериофагов.

Бактериофаги применяют как дополнительное средство для лечения и профилактики некоторых инфекционных болезней. Введение фагов не приводит к развитию реакций со стороны организма, не вызывает дисбактериозов, поэтому противопоказания к применению данной группы препаратов отсутствуют. Принятый внутрь фаг сохраняет активность в течение 3–5 дней.

## Пробиотики

Препараты нормальной микрофлоры человека также входят в третью группу медицинских иммунобиологических препаратов. Зарегистрированные в РФ препараты, оказывающие пробиотическое действие, представлены на рис. 8-2 и табл. 8-18.

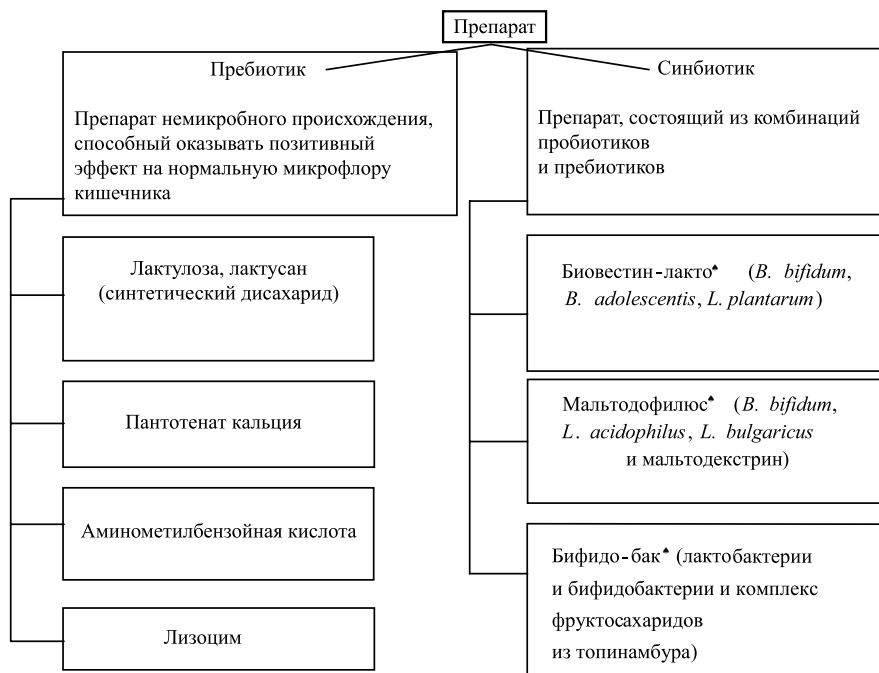


Рис. 8-2. Препараты, оказывающие пробиотический эффект.

Таблица 8-18. Препараты-пробиотики

Группы препаратов	Состав ЛС		
	монокомпонентные	поликомпонентные	комбинированные и сорбированные
Бифидо-содержащие	Бифидумбактерин* ( <i>B. bifidum</i> ; различные лекарственные формы)	Бификол* ( <i>B. bifidum</i> и <i>E. coli</i> М-17)	Бифилиз* ( <i>B. bifidum</i> и лизоцим)
		Бифиформ* ( <i>B. longum</i> и <i>E. faecium</i> )	Бифидобактерин форте ( <i>B. bifidum</i> , сорбированные на активированном угле в пакете/капсуле $5 \times 10^7$ )
		Флорин форте* ( <i>B. Bifidum</i> , сорбированные на активированном угле, <i>L. plantarum</i> )	Пробиформ* ( <i>B. bifidum</i> , сорбированные на активированном угле) в дозе $5 \times 10^8$
			Флорин форте* ( <i>B. Bifidum</i> , сорбированные на активированном угле, <i>L. plantarum</i> )
Лактосодержащие	Лактобактерин* ( <i>L. plantarum</i> 8RA-3)	Ацилакт* ( <i>L. acidophilus</i> трёх разных штаммов)	Аципол* ( <i>L. acidophilus</i> и полисахарид кефирных грибов)
	Биобактон* ( <i>L. acidophilus</i> )	Линекс* ( <i>B. infantis</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>E. faecium</i> )	Флорин форте* ( <i>B. Bifidum</i> , сорбированные на активированном угле, <i>L. plantarum</i> )
	Гастрофарм ( <i>L. bulgaricus</i> LB-51)	Флорин форте* ( <i>B. Bifidum</i> , сорбированные на активированном угле, <i>L. plantarum</i> )	
Колисодержащие	Колибактерин* ( <i>E. coli</i> М-17)	Бификол* ( <i>B. bifidum</i> и <i>E. coli</i> М-17)	Биофлор ( <i>E. coli</i> М-17, выращенные на среде с экстрактами сои, овощей и прополиса)
Препараты, изготовленные из других видов бактерий или микробных метаболитов	Споровактерин* ( <i>B. subtilis</i> )	Биоспорин* ( <i>B. subtilis</i> и <i>B. licheniformis</i> )	Хилак форте* (концентрат продуктов метаболизма <i>L. acidophilus</i> , <i>L. helveticus</i> , <i>E. coli</i> и <i>Enterococcus faecalis</i> ; молочная, фосфорные кислоты и биологически активные вещества)
	Бактиспорин* ( <i>B. subtilis</i> )		
	Бактисубтил* ( <i>B. cereus</i> )		
	А-бактерин* ( <i>Aerococcus viridans</i> )		
	Энтерол* ( <i>S. boulardii</i> )		

Среди препаратов, задерживающих развитие и размножение возбудителя в заражённом организме, большое значение имеют интерфероны (см. гл. «Противовирусные препараты»).

Таким образом, из всего вышесказанного следует, что система здравоохранения располагает достаточно большим количеством медицинских иммунобиологических препаратов. Правильное и своевременное применение этих препаратов — одна из важнейших медицинских задач. Иммунопрофилактика направлена на третье звено элементарной ячейки эпидемического процесса (восприимчивый индивид), необходимо рационально использовать весь арсенал существующих в настоящее время медицинских иммунобиологических препаратов, что позволит повысить не только качество жизни россиян, но и гарантировать им санитарно-эпидемиологическое благополучие.

**Флорин® форте** — поликомпонентный сорбированный лекарственный препарат-пробиотик. Содержит наиболее значимые для человека симбионтные микроорганизмы — бифидобактерии, сорбированные на активированном угле в виде микроколоний — 50 млн КОЕ, и лактобактерии — 50 млн КОЕ, лактозу — бифидогенный фактор (пребиотик). Поддерживает и регулирует физиологическое равновесие кишечной микрофлоры, способствует нормализации микробиоценоза на всём протяжении ЖКТ, повышает неспецифическую резистентность организма, обладает иммуномодулирующим действием.

За счёт входящих в состав препарата микроколоний и высокой активности обладает максимальным терапевтическим эффектом, оказывает усиленное подавляющее действие на ротавирусы и гемолитическую кишечную палочку. Не содержит условно-патогенных микроорганизмов.

**Показания к применению:** дисбактериозы, заболевания, в т.ч. хронические, сопровождающиеся нарушением нормофлоры ЖКТ, острые кишечные инфекции вирусно-бактериальной природы, ротавирусная инфекция по типу гастроэнтерита.

**Дозировка:** детям с 0 до 6 мес — 1 пакет 2 раза в сутки, с 6 мес до 3 лет — 1 пакет 3 раза в сутки, с 3 лет и старше — 1 пакет 3–4 раза в сутки; взрослым — 2 пакета 3 раза в сутки. Курс при дисбактериозе кишечника — 10–15 дней, при ОКИ — 5–7 дней.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Вакцинопрофилактика при нарушении здоровья / Под ред. Б.Ф. Семёнова, А.А. Баранова. — М., 2001. — 338 с.
- Иммунопрофилактика-2000 / Под ред. В.К. Таточенко, Н.А. Озерецковского. — М.: Серебряные нити, 2003. — 176 с.
- Иммунопрофилактика-2005 / Под ред. В.К. Таточенко, Н.А. Озерецковского. — М.: Серебряные нити, 2003. — 176 с.
- Костинов М.П. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья: Практическое руководство для врачей. — М.: Медицина для всех, 2002. — 160 с.
- Медицинские иммунобиологические препараты для профилактики и лечения инфекционных и других заболеваний: Справочник. — М.: ФГУП «Интерсэн», 1998. — 320 с.
- Медуницын Н.В. Вакцинология. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Триада-Х, 2004. — 448 с.
- Мешкова Р.Я. Иммунопрофилактика. — Смоленск: Русич, 1999. — 256 с.
- Мониторинг поствакцинальных осложнений и их профилактика. — МУ № 3.3.1.1123-02. — М., 2002.
- Руководство к практическим занятиям по эпидемиологии инфекционных болезней: Учебное пособие / Под ред. В.И. Покровского, Н.И. Брико. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 800 с.
- Справочник практического врача. Бактерийные, сывороточные и вирусные лечебно-профилактические препараты. Аллергены. Дезинфекционно-стерилизационные режимы поликлиник / Под ред. Н.А. Озерецковского, Г.И. Останина. — СПб.: Фолиант, 1998. — 500 с.
- Учайкин В.Ф., Шамшева О.В. Вакцинопрофилактика. Настоящее и будущее. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. — 400 с.
- Учайкин В.Ф., Шамшева О.В. Руководство по клинической вакцинологии. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 592 с.

## ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ

В результате применения антимикробных препаратов возникают следующие виды побочных реакций:

- ✧ обусловленные особой чувствительностью к ЛС;
- ✧ токсические;
- ✧ дисбактериозы и суперинфекции;
- ✧ связанные с массивной гибелью микроорганизмов под действием антимикробных средств.

## АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

Особенности, отличающие аллергические реакции от других нежелательных воздействий ЛС:

- ✧ отсутствует связь с фармакологическими свойствами препарата;
- ✧ при первичном контакте с ЛС аллергическая реакция не возникает, так как необходимо развитие сенсибилизации (иммунная стадия реакции);
- ✧ при сенсибилизации аллергическая реакция развивается в ответ на введение незначительной дозы препарата.

В зависимости от сроков развития клинических симптомов с момента поступления лекарственного препарата в организм различают следующие виды аллергических реакций:

- ✧ ГНТ развивается в течение первых 15–20 мин;
- ✧ поздние, или отсроченные, гиперчувствительные реакции развиваются в течение 4–6 ч;
- ✧ ГЗТ развивается в течение 48–72 ч.

Аллергеном может быть любое ЛС, за исключением химического вещества, являющегося естественной составной частью биологических жидкостей (глюкоза, изотонический раствор натрия хлорида и др.).

Большинство ЛС — простые химические вещества с молекулярной массой менее 1000 D. Их относят к неполноценным антигенам (гаптенам). Для оказания сенсибилизирующего действия гаптены должны превратиться в полноценные антигены.

Выделяют следующие этапы развития лекарственной аллергии:

- ✧ образование гаптена — превращение лекарственного препарата в неполноценный антиген, который может вступать во взаимодействие с белками организма;
- ✧ конъюгация гаптена с белком или другой молекулой-носителем с образованием полноценного антигена;
- ✧ развитие иммунной реакции организма на образовавшийся полноценный антиген (комплекс «гаптен–носитель»), ставший для организма чужеродным.

В реакции на поступление ЛС в организм участвуют и гуморальное (IgE), и клеточное (Т-лимфоциты) звенья иммунитета, поэтому в развитии лекарственной аллергии могут принимать участие все типы аллергических реакций.

## Факторы развития лекарственной аллергии

- Фармакологические свойства и схема назначения лекарственного препарата: высокие аллергенные свойства препарата и его метаболитов; возможность ЛС активировать или модулировать эффекторные системы; способ введения; доза, продолжительность и частота курсов терапии.
- Сопутствующие заболевания: атопическая бронхиальная астма, атопический дерматит (у детей — экссудативный диатез); нарушения функции печени; хронические инфекционные болезни, требующие длительного и/или частого применения медикаментов; грибковые поражения кожи, слизистых оболочек и др.

- Хроническая инфекция.
- Лечение сопутствующих заболеваний (применение препаратов, активирующих или подавляющих эффекторные системы).
- Генетические факторы (аллергия на ЛС у родственников пациента).

Истинные аллергические реакции чаще всего развиваются на бензилпенициллин (в 70% случаев), ампициллин (в 50% случаев), ампициллин + оксациллин (в 40% случаев), аминогликозиды и сульфаниамиды (в 40 и 60% случаев соответственно).

## ПСЕВДОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

Часто после поступления химиотерапевтических препаратов в организм развивается не истинная, а псевдоаллергическая реакция — процесс, подобный истинной аллергической реакции, но не проходящий в своём развитии иммунологическую стадию.

### Механизмы псевдоаллергических реакций

- Гистаминовый механизм, обусловленный увеличением концентрации гистамина вследствие:
  - ✦ высвобождения гистамина под влиянием либераторов;
  - ✦ нарушения механизма инактивации гистамина (при длительном приёме противотуберкулёзных препаратов, анальгетиков, антибактериальных средств);
  - ✦ избыточного поступления гистамина с пищей;
  - ✦ усиленного образования гистамина кишечной микрофлорой с декарбоксилирующей активностью из гистидина, фенилаланина, тирозина (например, при дисбактериозе).
- Нарушение активации системы комплемента.
- Нарушение метаболизма арахидоновой кислоты.

### Факторы развития псевдоаллергических реакций

- Полипрагмазия — одновременное (часто необоснованное) назначение множества ЛС или лечебных процедур.
- Обменные нарушения, сопутствующие заболевания желудка, кишечника, печени, нейроэндокринной системы.
- Приём внутрь химиотерапевтических препаратов больными с язвенным, эрозивным или геморрагическим поражением желудка и кишечника.
- Доза препарата, не соответствующая массе тела и возрасту больного.
- Неадекватная терапия сопутствующих заболеваний.
- Одновременное введение несовместимых ЛС.
- Изменение pH среды.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

**Анафилактический шок** — одна из наиболее тяжёлых форм аллергических реакций, чаще всего развивающаяся в срок от нескольких минут до 1 ч после начала внутривенного или ингаляционного введения лекарственного препарата. Первые симптомы: чувство страха, беспокойство, головная боль, головокружение, потливость, кожный зуд. Позже возникают уртикарная сыпь, ангионевротический отёк (отёк Квинке), одышка, кашель, боль в животе, тошнота, рвота, диарея, мидриаз, судороги, непроизвольное мочеиспускание и дефекация. При осмотре обнаруживают бледность кожных покровов, цианоз носогубного треугольника, кратковременное резкое повышение артериального давления (АД), одышка. Смерть может наступить вследствие асфиксии или коллапса в течение 5–30 мин. В более поздние сроки смерть возможна от отёка мозга, ОПН, внутренних кровотечений.



**Ангионевротический отёк (отёк Квинке)** может возникать самостоятельно или в сочетании с анафилактическим шоком, крапивницей и другими аллергическими реакциями. Внезапно появляется локальный кожный зуд и отёк губ, век, лица, половых органов. Угроза жизни возникает при распространении отёка на слизистую оболочку ротоглотки, гортани, трахеи, лёгких.

**Крапивница** — локальная или генерализованная уртикарная сыпь, сопровождающаяся сильным зудом. Элементы сыпи часто имеют неправильную или кольцевидную форму.

**Лекарственная экзантема** — полиморфная сыпь (пятнистая, папулёзная, пятнисто-папулёзная, везикулёзная, гнойничковая), которая может сопровождаться повышением температуры тела и поражением внутренних органов. После устранения аллергена экзантема быстро исчезает, но если его поступление в организм не прекращается, то развивается более тяжёлая клиническая картина.

**Фиксированный дерматит** — ограниченная эритема, оставляющая после себя стойкую пигментацию. При повторном применении медикаментов развивается на одних и тех же участках. Возникновение фиксированного дерматита обычно связано с применением сульфаниламидов и антибиотиков.

**Лекарственный васкулит** — возникновение различных элементов (от единичных петехий до геморрагической пурпуры) на коже и слизистых оболочках внутренних органов. Пигментация кожи на месте высыпания сохраняется долго. Локализация элементов на слизистых оболочках сопровождается соответствующей клинической картиной.

**Эритродермия** возникает после применения пиразолонов, сульфаниламидов, тетрациклина. Кожа, особенно в складках, гиперемирована, инфильтрирована, отёчна, возможно увеличение лимфатических узлов, повышение температуры тела до 39–40 °С, появление экссудативных элементов, гидраденита, гнойничковой инфекции. После угасания кожных проявлений остаётся пластинчатое шелушение («луковая шелуха»).

В некоторых случаях приём антибиотиков ведёт к развитию многоморфной экссудативной эритемы, синдромов Стивенса–Джонсона и Лайелла.

**Многоморфная экссудативная эритема** — симметричные кожные высыпания в виде пятен, папул, располагающиеся на шее, лице, голенях, предплечьях и тыльной поверхности кистей, часто поражаются слизистые оболочки. Возникновению сыпи предшествует повышение температуры тела, признаки общей интоксикации, боли в суставах. Сыпь может быть генерализованной, геморрагической, с последующим образованием пузырей, эритематозных пятен.

**Синдром Стивенса–Джонсона** — полиморфные высыпания в виде эритематозных пятен и пузырей, часто с геморрагическим содержимым, локализирующихся на коже, слизистых оболочках полости рта, мочеиспускательного канала и на конъюнктиве; сопровождается симптомами интоксикации.

**Синдром Лайелла** (эпидермальный токсический некроз) — токсико-аллергическое поражение кожи, характеризующееся внезапным некрозом поверхностных участков кожи и слизистых оболочек с образованием пузырей на фоне эритемы, которые отслаиваются при малейшем прикосновении, обнажая обширные участки подлежащих слоёв кожи (симптом Никольского). На слизистой оболочке глаз, пищеварительного тракта, половых органах отмечаются обширные буллёзные элементы, эрозии. Общее состояние больного тяжёлое, быстро присоединяется вторичная инфекция, септическое поражение органов. Обязательна срочная госпитализация в реанимационное или ожоговое отделение со строгим соблюдением асептики.

В ответ на введение антимикробных препаратов возможно развитие синдрома, напоминающего сывороточную болезнь. Основные симптомы: крапивница, отёк Квинке, лихорадка, артралгия, спленомегалия, полиаденопатия, эозинофилия.



Кроме вышеперечисленных форм аллергических реакций возможно также развитие ринита, трахеита, бронхиальной астмы, стоматита, гастроэнтерита, поражения внутренних органов.

## ДИАГНОСТИКА

Важная роль в диагностике принадлежит подробно собранному аллергическому анамнезу, что позволяет определить аллерген с достаточной достоверностью и делает излишним применение тестов с лекарственными препаратами.

Обычно даже в сомнительных случаях все лекарственные препараты отменяют. Предварительный диагноз подтверждается быстрым исчезновением симптомов, но следует уточнить, какой именно из препаратов вызвал реакцию. При аллергических пробах принимают во внимание возможность перекрёстных реакций и поступление лекарственных веществ в составе комбинированных препаратов, в продуктах питания и вкусовых добавках. Следует учитывать, что отрицательный результат элиминационной пробы не исключает лекарственной аллергии, а также возможность развития её в последующем, а положительный — не всегда свидетельствует об аллергической реакции. В последнем случае рекомендуют избегать применения данного медикамента.

## ЛЕЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ

- Отмена всех лекарственных препаратов, кроме необходимых по жизненным показаниям.
- Лечебное голодание или гипоаллергенная диета. Обильное питьё (кипячёная вода), очистительная клизма, назначение энтеросорбентов.
- Применение антигистаминных препаратов.
- Назначение глюкокортикоидов (преднизолон). При отсутствии эффекта — увеличение дозы преднизолона или замена его дексаметазоном. Обязательно назначение этих препаратов при угрожающем жизни ангионевротическом отёке (отёк гортани).
- В тяжёлых случаях, при развитии анафилактического шока, — внутривенное введение 0,5 мл 0,1% раствора адреналина\* в 20 мл 40% раствора глюкозы\*, 90 мг преднизолона, 2 мл 2% раствора хлоропирамина. При развитии бронхоспазма внутривенно вводят 10 мл 2,4% раствора аминофиллина. После оказания первичной помощи больного переводят в ОРИТ. Для механического удаления иммунных комплексов показаны плазмаферез и гемосорбция.
- При развитии асфиксии — немедленная трахеотомия.
- Для устранения кожных проявлений, сопровождающихся повышением температуры тела, ознобом, проводят инфузионную терапию.
- Симптоматическая терапия.
- Обязательная запись в истории болезни о наличии лекарственной аллергии.

## ТОКСИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

Развитие их зависит от дозы препарата (в отличие от аллергических реакций) и может быть обусловлено самим препаратом, продуктами его разрушения и примесями, содержащимися в препарате. Выраженность токсических реакций зависит от величины разовой и суточной дозы, продолжительности лечения, метода введения, особенностей взаимодействия с другими препаратами, наличия поражений печени и почек, возраста больного, генетических факторов.

Чаще всего наблюдается нейро-, нефро- и гепатотоксическое действие, влияние препаратов на пищеварительную систему, систему крови. У беременных женщин возможно также токсическое влияние на плод.

**Нейротоксическое действие** выражается в поражении ядер VIII пары черепных нервов (снижение слуха, вестибулярные нарушения), зрительного нерва,

развитии токсического полиневрита, парестезий, атаксии, при эндолумбальном введении возникают судороги, мышечный гипертонус, галлюцинации.

**Нефротоксическое действие** (токсический, интерстициальный нефроз, обструктивная уропатия) — нарушение фильтрационной и реабсорбционной функции почек вплоть до развития ОПН.

**Гепатотоксическое действие** (жировая дистрофия, токсический гепатит) сопровождается гепатомегалией, кожным зудом, желтухой, повышением уровня конъюгированного билирубина и активности ЩФ.

**Токсическое действие на пищеварительную систему** (диарея, тошнота, рвота, анорексия, боли в животе) обусловлено нарушением секреции и моторики кишечника.

**Поражение системы крови** проявляется апластической и гемолитической анемией, лейкопенией, агранулоцитозом, тромбоцитопенией.

**Эмбриотоксическое действие** антимикробных препаратов наблюдают редко. Описаны поражения органа слуха, почек, нарушения формирования костей плода.

Во всех случаях токсического действия антимикробных препаратов необходима их отмена или замена препаратом другой фармакологической группы, детоксикация с использованием метода форсированного диуреза или, по показаниям, экстренных методов (плазмаферез, гемосорбция), а также лечение соответствующих органных поражений.

**Суперинфекция** — гибель микроорганизмов, входящих в состав нормальной микрофлоры кожи и слизистых оболочек, и размножение условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, устойчивых к применённому антимикробному препарату.

**Дисбактериоз (дисбиоз)** — количественные и качественные изменения нормальной микрофлоры кожного покрова и слизистых оболочек.

Чаще встречается кишечный дисбиоз.

Нормальная микрофлора кишечника подразделяется на три основные группы:

- ✦ облигатная, или постоянная, микрофлора (90% всей микрофлоры кишечника): бифидобактерии, бактероиды, лактобактерии, кишечные палочки, энтерококки;
- ✦ факультативная, или непостоянная, микрофлора (10% всей микрофлоры кишечника): стрептококки, стафилококки, кампилобактерии, клостридии, протей, дрожжеподобные грибы и др.;
- ✦ транзиторная (случайная) микрофлора: синегнойная палочка, патогенные энтеробактерии, грибы рода *Candida* и др.

### Роль нормальной микрофлоры кишечника в поддержании гомеостаза организма

- Участие в пищеварении: переваривание полисахаридов (пектин, микрополисахариды, гликопротеиды); участие в расщеплении непереваренных азотсодержащих соединений, мочевины; синтез некоторых незаменимых аминокислот; деконъюгация жёлчных кислот; детоксикация ксенобиотиков (лекарственные вещества, токсические вещества, консерванты).
- Синтез витаминов: микрофлора — основной источник витамина К, витаминов группы В (цианокобаламин, фолиевая кислота, биотин, рибофлавин, пантотеновая кислота).
- Защитные функции:
  - ✦ колонизационная резистентность: связывание с рецепторами и заселение слизистого слоя кишечника;
  - ✦ синтез бактерицидных веществ: летучих жирных кислот, перекиси водорода, сероводорода;
  - ✦ конкуренция с транзиторной микрофлорой за питательные вещества и факторы роста;

- ◇ снижение внутриполостной pH;
- ◇ стимуляция местного иммунитета: выработка иммуноглобулинов и неспецифических факторов защиты (лизоцим, интерферон и т.д.);
- ◇ поддержание реакций клеточного иммунитета.
- Расширение наследственной программы: обмен регуляторными молекулами, фрагментами структурных генов с эпителиоцитами; обмен плазмидами и фрагментами структурных генов с другими представителями микробиоценоза.
- Обеспечение трофического гомеостаза: нормальная микрофлора кишечника является клеточным, метаболическим, иммунологическим и генетическим компонентом жизнедеятельности человека.

Причины кишечного дисбиоза многообразны:

- ◇ нарушения иммунного статуса различного генеза;
- ◇ экзогенные интоксикации (алкоголизм, наркомания);
- ◇ болезни обмена веществ;
- ◇ резкое изменение характера питания и неполноценное питание;
- ◇ острые и хронические инфекционные болезни, которые сопровождаются нарушениями процессов пристеночного пищеварения и всасывания питательных веществ, воды, нарушениями двигательной функции пищеварительного канала. Это приводит к изменению химического состава и физических свойств кишечного содержимого, подавлению роста компонентов нормальной микрофлоры (бифидо-, лактобактерии, кишечная палочка) и увеличению численности условно-патогенной микрофлоры (протей, клебсиелла, стафилококк, кишечная палочка с изменёнными свойствами, грибы рода *Candida* и др.). При этом происходит контаминация верхних отделов тонкой кишки патогенной микрофлорой и развитие генерализованной суперинфекции (генерализованный кандидоз, пневмония, менингит, сепсис);
- ◇ диарейные инфекции, при которых дисбиоз кишечника — обязательное звено патогенеза;
- ◇ приём антибиотиков (длительные и повторные курсы), особенно препаратов широкого спектра действия, которые плохо всасываются при приёме внутрь или выводятся из организма через пищеварительный тракт. Риск развития дисбиоза наиболее высок при приёме цефалоспоринов, клиндамицина, ампициллина, амоксициллина, линкомицина; умеренный — при приёме хинолов, тетрациклинов, сульфаниламидов, макролидов, хлорамфеникола и триметоприма.

Микробиологически дисбиоз выражается в снижении количества облигатной флоры (бифидо- и лактобактерий, кишечной палочки). Контаминация тонкой кишки негативно отражается на её функциях: нарушается полостное пищеварение, усиливаются процессы бактериального гниения и брожения, снижается pH кишечного содержимого, что нарушает активность липазы. Усиливается стеаторея, образуются нерастворимые мыла жирных кислот, нарушается абсорбция жирорастворимых витаминов. Это приводит к развитию эндогенного полигиповитаминоза.

Дисбиоз может стать причиной воспаления слизистой оболочки кишечника, способствуя углублению и более тяжёлому течению различных патологических процессов.

Нарушения процессов пищеварения и всасывания в тонкой кишке, усиление газообразования и моторики кишечника, возникающие при дисбиозе, приводят к упорным диспепсическим расстройствам. Избыточная продукция органических кислот в результате микробного гидролиза пищевых компонентов ведёт к повышению осмолярности кишечного содержимого и возникновению осмотической диареи. Она сопровождается метеоризмом, приступообразными и распирающими болями в животе.

Повышение проницаемости кишечного барьера при дисбиозе может способствовать сенсибилизации и развитию аллергических реакций.

### Диагностика дисбиоза кишечника

Практическое значение для постановки диагноза имеют данные копрограммы и анализа кала на дисбиоз.

Микробиологические критерии кишечного дисбиоза:

- ✦ снижение содержания полноценной кишечной палочки;
- ✦ увеличение количества кишечной палочки с изменёнными биологическими свойствами (сниженной ферментативной активностью, лактозонегативных, неподвижных, безиндолных и др.);
- ✦ появление гемолитической кишечной палочки и стафилококков, отсутствующих в норме;
- ✦ изменение соотношения между аэробной и анаэробной микрофлорой;
- ✦ снижение содержания или исчезновение бифидобактерий;
- ✦ изменение соотношения между облигатными и факультативными микроорганизмами;
- ✦ наличие условно-патогенных энтеробактерий;
- ✦ миграция микрофлоры за границы привычной зоны обитания (синдром избыточной колонизации тонкой кишки).

Существуют методы оценки кишечного микробиоценоза, основанные на определении различных микробных метаболитов (фенола, водорода, метана, углекислого газа, аммиака, ненасыщенных жирных кислот, деконъюгированных жёлчных кислот) в кале, моче, выдыхаемом воздухе. Определение этих показателей даёт представление о метаболической активности кишечной микрофлоры.

На основании клинических и микробиологических данных различают четыре степени дисбиоза кишечника (табл. 8-19).

**Таблица 8-19.** Классификация дисбиоза кишечника

Степень дисбиоза	Данные микробиологического исследования содержимого толстой кишки	Данные клинического обследования
I	Снижение общего количества основных представителей микрофлоры (бактероиды, бифидо- и лактобактерии) до $10^7$ – $10^8$ КОЕ/г, уменьшение количества кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью до $10^6$ КОЕ/г, снижение количества условно-патогенных энтеробактерий, золотистых стафилококков, грибов рода <i>Candida</i> до $10^3$ КОЕ/г	Изменённый аппетит, метеоризм, неустойчивость стула, неравномерная окраска каловых масс
II	Снижение основных представителей кишечной микрофлоры до $10^5$ КОЕ/г, увеличение количества лактозонегативной кишечной палочки до $10^4$ – $10^5$ КОЕ/г на фоне уменьшения количества их нормальных форм, повышение количества условно-патогенных энтеробактерий, золотистых стафилококков, грибов рода <i>Candida</i> до $10^4$ КОЕ/г	Метеоризм, умеренно выраженные диарея и запоры, чувство распирания после приёма пищи, мигрирующие, неопределённые боли в животе, симптомы гиповитаминоза, отрыжка, изжога, кожные аллергические реакции
III	Снижение до $10^3$ – $10^4$ КОЕ/г; отсутствие эшерихий с нормальной ферментативной активностью на фоне повышения числа их неполноценных штаммов, повышение уровня условно-патогенных энтеробактерий, золотистых стафилококков, грибов рода <i>Candida</i> до $10^4$ КОЕ/г	Усиление симптомов желудочно-кишечной диспепсии, появление трофических расстройств
IV	Отсутствие основных представителей анаэробной микрофлоры, отсутствие эшерихий с нормальной ферментативной активностью, подавляющее превосходство условно-патогенных энтеробактерий, золотистых стафилококков, грибов рода <i>Candida</i> и их ассоциаций (более $10^6$ КОЕ/г)	Симптомы общей интоксикации, патологические примеси в кале, нарушения общего статуса организма, генерализация процесса при крайнем ослаблении организма

## Коррекция дисбиоза кишечника

Коррекцию дисбиоза проводят одновременно с лечением основного заболевания. При любой степени тяжести дисбиоза индивидуально подобранное лечебное питание — необходимая часть терапии. В рационе должны быть продукты, богатые пищевыми волокнами, пектином.

Коррекцию дисбиоза проводят в два этапа: I — микробная деконтаминация; II — восстановление микробиоценоза кишечника.

I этап проводят при:

- ✧ выявлении избыточного бактериального роста в посевах кишечного содержимого;
- ✧ бродильной или гнилостной диспепсии;
- ✧ стойкой клинической симптоматике.

Коррекцию проводят с учётом характера высеваемой микрофлоры. Предпочтение отдаётся препаратам, действующим местно, не оказывающим влияния на облигатную микрофлору: бактериофагам, нитрофурановым производным (нифуроксазид, нитрофурантоин, фуразолидон, нитроксолин), гидроксихинолином (интетрикс\*), энтеролу\* (содержит *Saccharomyces boulardii* — антагонист аэробной флоры и грибов).

В случае усиленного размножения грибов рода *Candida* и в целях профилактики кандидоза на фоне массивной антибактериальной терапии назначают фунгицидные препараты (натамицин).

При лечении больных с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы в схему лечения добавляют полиферментные препараты (панкреатин).

II этап — использование энтеросорбентов и пробиотиков. Все основные биопрепараты подразделяют на про- и пребиотики.

**Пробиотики** — препараты, содержащие живые культуры микроорганизмов, способные стимулировать развитие нормальной микрофлоры кишечника. Существуют пять поколений пробиотиков.

**I поколение** — монокомпонентные препараты (бифидумбактерии бифидум, лактобактерин\*, кишечные палочки, лактобактерии ацидофильные, биовестин\* и т.д.). Они состоят из одного штамма микроорганизма, являющегося типичным обитателем кишечника.

**II поколение** — препараты конкурентного действия, вытесняющие условно-патогенные и патогенные микроорганизмы и в дальнейшем не колонизирующие кишечник. К ним относят нетипичных обитателей кишечника: бактерии рода *Bacillus subtilis* (бактисубтил\*, биоспорин\* и т.д.) и дрожжи *Saccharomyces boulardii* (энтерол\*).

**III поколение** — поликомпонентные препараты (симбиотики). Они состоят из нескольких штаммов бактерий (лактобактерии ацидофильные и др.) или из нескольких видов бактерий (линекс\*, бифидобактерии бифидум + кишечные палочки и др.).

**IV поколение** — комбинированные препараты (синбиотики). Они состоят из бактерий и специальных ингредиентов, способствующих их росту, размножению и метаболической активности (бифидобактерии бифидум + лизоцим, лактобактерии ацидофильные + грибки кефирные, кипацид\* и др.).

**V поколение** — поликомпонентные комбинированные препараты (бифиформ\*, флорин форте\*). В состав бифиформа\* входят два вида бактерий (бифидобактерии, энтерококки) и специальные ингредиенты, способствующие их росту, размножению и метаболической активности. Бифиформ\* и флорин форте\* — одновременно и симбиотики, и синбиотики. В состав флорина форте\* входит два вида бактерий (бифидобактерии, сорбированные в виде микроколоний на активированном угле, и лактобактерии), а также специальный ингредиент, способствующий их жизнедеятельности и метаболической активности. Клинические исследования показали эффективность бифиформа\* и флорина форте\* как в комплексном лечении, так и в виде монотерапии для восстановления нормального состава кишечной флоры.

**Пребиотики** — соединения немикробного происхождения, способные стимулировать симбионтную микрофлору кишечника. К пребиотикам относят:

- ✧ олигосахариды: галакто- и фруктоолигосахариды, N-ацетилглюкозамин (содержатся в крупах, кукурузе, цикории, фасоли, горохе, луке-порее, молочных продуктах);
- ✧ инулин (содержится в топинамбуре, артишоке);
- ✧ лактулоза;
- ✧ лекарственные препараты (хилак форте\*, эубикор\* и др.).

Пребиотики назначают на фоне приёма пробиотиков. Использование некоторых из них ограничено при галактоземии, фруктоземии и сахарном диабете (лактолоза, хилак форте\*), острой кишечной непроходимости и острых воспалительных заболеваниях кишечника (лактолоза), целиакии (эубикор\*).

Различают также **симбиотики** — препараты, состоящие из комбинации нескольких видов живых микроорганизмов, и **синбиотики** — препараты, состоящие из комбинации живых микроорганизмов и пребиотиков.

Термин «эубиотик» характеризует способность ЛС влиять на патогенную и условно-патогенную микрофлору, не угнетая при этом бифидо- и лактофлору кишечника.

### РЕАКЦИИ, СВЯЗАННЫЕ С МАССИВНОЙ ГИБЕЛЬЮ МИКРООРГАНИЗМОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ АНТИМИКРОБНЫХ СРЕДСТВ

Возникновение таких реакций связано с парентеральным введением максимальных доз бактерицидных препаратов при инфекционных болезнях, вызванных грамотрицательной микрофлорой (сальмонеллами, нейссериями, спирохетами и др.). Они возникают в начале лечения и выражаются в резком усилении симптомов соответствующей инфекции, возникновении лихорадочно-инфекционного синдрома (вплоть до развития ИТШ) и полиорганной недостаточности. При этом необходимо уменьшить дозировку препарата, усилить дезинтоксикационную терапию. В тяжёлых случаях проводят противошоковую терапию в условиях реанимационного отделения.

Сводные данные о побочном действии различных антимикробных препаратов представлены в табл. 8-20.

**Таблица 8-20.** Побочное действие антимикробных препаратов

Вид побочного действия		Препарат
Реакции, обусловленные особой чувствительностью	Анафилактический шок и анафилактикоидные реакции	Пенициллины, цефалоспорины, сульфаниламиды; стрептомицин, ванкомицин, амфотерицин В
	Кожные реакции (сыпь, ангионевротический отёк)	Пенициллины, цефалоспорины, сульфаниламиды, аминогликозиды, макролиды, ванкомицин, хлорамфеникол, олеандомицин, налидиксовая кислота, амфотерицин В
	Синдром, похожий на сывороточную болезнь	Пенициллины, цефалоспорины, сульфаниламиды
Токсические	Нейротоксичность	Аминогликозиды, сульфаниламиды; хлорамфеникол, ристомидин, ванкомицин, налидиксовая кислота
	Гепатотоксичность	Сульфаниламиды, туберкулостатики; тетрациклин
	Нефротоксичность	Аминогликозиды, цефалоспорины
	Гематотоксичность	Сульфаниламиды, нитрофураны; тетрациклин, хлорамфеникол, стрептомицин, амфотерицин В, рифампицин

Дисбактериоз и суперинфекция	Полусинтетические пенициллины, цефалоспорины, сульфаниламиды, макролиды; хлорамфеникол, тетрациклин, линкомицин
Реакции, связанные с массивным бактериолизом (эндотоксиновые)	Препараты различных групп, применяемые при лечении инфекций, вызванных грамотрицательной микрофлорой (энтеробактерии, спирохеты, нейссерии и др.)

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Александрова В.А. Основы иммунной системы желудочно-кишечного тракта. — СПб.: МАПО, 2006. — 44 с.
- Барановский А.Ю., Кондрашина Э.А. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника. — СПб.: Питер, 2000. — 224 с.
- Драник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. — М.: Медицинское информационное агенство, 2003. — 604 с.
- Лобзин Ю.В. Дисбактериоз кишечника. — СПб.: Фолиант, 2003. — 253 с.
- Михайлов И.Б. Фармакотерапия острой диареи у детей. — СПб., 2006. — 16 с.
- Навашин С.М., Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия. — М.: Медицина, 1982. — 495 с.
- Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е. Клиническая иммунология и иммунопатология детского возраста: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1996. — 384 с.
- Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 824 с.
- Шабашова Н.В. Лекции по клинической иммунологии. — СПб.: Фолиант, 2002. — 128 с.

# РАЗДЕЛ III

---

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СИНДРОМАМ

**Глава 9.** Лихорадочно-интоксикационный синдром

**Глава 10.** Катарально-респираторный синдром

**Глава 11.** Экзантемы, энантемы, первичный  
аффект

**Глава 12.** Лимфаденопатия

**Глава 13.** Синдром желтухи при инфекционных  
болезнях

**Глава 14.** Синдром поражения желудочно-  
кишечного тракта при инфекционных болезнях

**Глава 15.** Гепатолиенальный синдром

**Глава 16.** Менингеальный синдром



# Глава 9

## Лихорадочно-интоксикационный синдром

Лихорадочно-интоксикационный синдром — симптомокомплекс, характеризующий неспецифическую адаптационную реакцию макроорганизма на микробную агрессию. Степень выраженности лихорадочно-интоксикационного синдрома — универсальный критерий оценки тяжести течения инфекционного процесса. В понятие «лихорадочно-интоксикационный синдром» включают лихорадку, миастению, симптомы поражения ЦНС и вегетативной нервной, сердечно-сосудистой системы.

В понятие «лихорадочно-интоксикационный синдром» не входят проявления интоксикации, обусловленные органными поражениями и органной недостаточностью (почечной, печёночной, сердечной), и симптомы, обусловленные специфическим действием микробных токсинов, в частности миастения при ботулизме, судороги при столбняке, диарея при холере, отёк клетчатки при дифтерии. Лихорадочно-интоксикационный синдром классифицируют по степени выраженности его отдельных компонентов (табл. 9-1). При этом степень тяжести определяют по наиболее выраженным симптомам.

Представленная классификация позволяет оценить тяжесть состояния больного, но не исключает вариантов состояния конкретного пациента, которые в эту схему не укладываются.

Если у больного при критериях, соответствующих лёгкой степени интоксикации, имеется заторможенность или выраженная артериальная гипотензия, то интоксикацию и состояние больного следует рассматривать как тяжёлое.

Если отдельные критерии интоксикации не соответствуют остальным, следует исключить соответствующую органную патологию, например: интенсивная головная боль с тошнотой и рвотой, расстройства сознания, судороги позволяют думать о нейроинфекции, тахикардия, артериальная гипотензия — о поражении сердца, тошнота, рвота, анорексия — о поражении пищеварительного тракта, высокая лихорадка при лёгкой степени интоксикации требует исключения неинфекционной этиологии болезни. Выраженность лихорадочно-интоксикационного синдрома в значительной степени различается при отдельных инфекционных болезнях. При бруцеллёзе высокая лихорадка часто протекает без существенной интоксикации и больные могут сохранять трудоспособность при температуре тела 39,0 °C и выше. При тяжёлом течении инфекционного мононуклеоза доминирует резкая миастения при слабой выраженности других проявлений интоксикации.

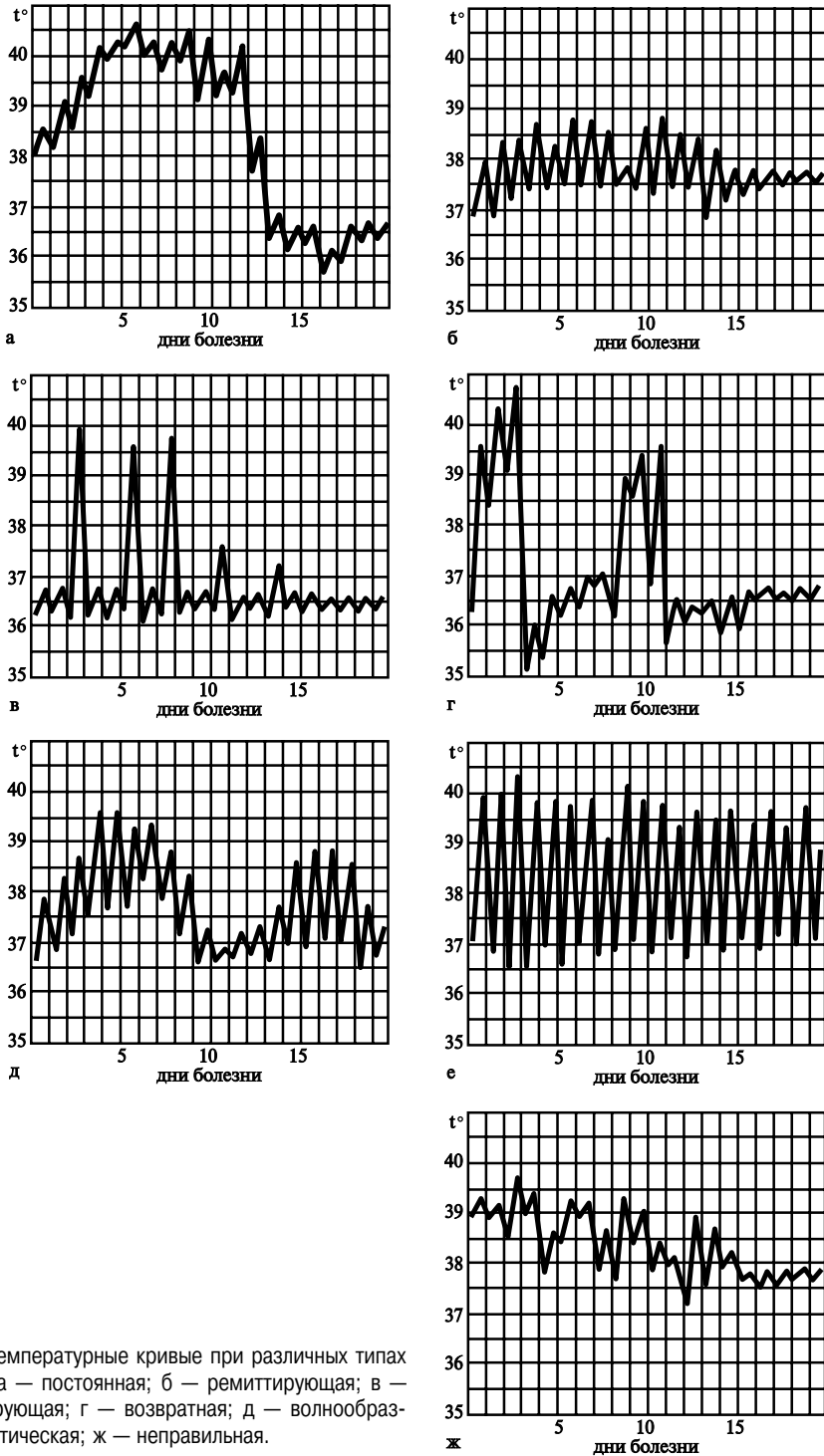
Таблица 9-1. Классификация лихорадочно-интоксикационного синдрома

Основные симптомы	Степень выраженности			
	лёгкая	средней степени	тяжёлая	очень тяжёлая
Лихорадка	До 38,0 °C	38,1–39,0 °C	39,1–40,0 °C	Свыше 40,0 °C
Слабость (миастения)	Утомляемость	Ограничение подвижности	Лежачее положение	Лежачее положение, затруднение при активных движениях
Алгии (боли в мышцах, суставах, костях)	Слабые, отсутствуют	Умеренные	Сильные	Сильные, могут отсутствовать
Озноб	–	Зябкость, познабливание	Выражен	Потрясающий
Головная боль	Слабая	Умеренная	Сильная	Сильная, может отсутствовать
Тошнота	–	Возможна	Часто	Возможна
Рвота	–	–	Возможна	Часто
Менингеальный синдром	–	–	Возможен	Часто
Нарушения сознания	–	–	Ступор, сопор	Сопор, кома
Судороги	–	–	Возможны	Возможны
Бред, делирий	–	–	Возможны	Часто
Частота сердечных сокращений, в мин	До 80	81–90	91–110	Свыше 110 (возможна брадикардия)
АД, мм рт.ст.	Норма	Нижняя граница нормы	80/50–90/60	Менее 80/50
Снижение аппетита	Возможно	Постоянно	Анорексия	Анорексия
Нарушение сна	Возможно	Часто	Бессонница, сонливость	Бессонница, сонливость

Основное проявление лихорадочно-интоксикационного синдрома — лихорадка. При инфекционных болезнях она обусловлена воздействием на гипоталамические центры терморегуляции экзогенных (микробных) и эндогенных пирогенов, образуемых гранулоцитами и макрофагами или накапливающихся в воспалительных очагах. Лихорадку оценивают по следующим параметрам: остроте развития лихорадочной реакции, высоте подъёма температуры тела, длительности лихорадки, скорости снижения температуры тела, типе температурной кривой.

При нарастании температуры тела в течение 1–2 сут до максимальных величин её повышение расценивают как острое, в течение 3–5 сут — подострое, более 5 сут — постепенное. Лихорадку до 38 °C считают *субфебрильной* (до 37,5 °C — низкий субфебрилитет, 37,6–38,0 °C — высокий субфебрилитет). Лихорадка в пределах от 38,1 до 41,0 °C обозначается как фебрильная (до 39,0 °C — умеренная, от 39,1 до 41,0 °C — высокая), свыше 41,0 °C — гиперпиретическая. Лихорадку длительностью до 5 сут считают кратковременной, 6–15 сут — длительной, свыше 15 сут — затяжной. Снижение температуры тела с фебрильного или гиперпиретического уровня до нормы в пределах 24 ч обозначается как критическое, или кризис, в течение 48–72 ч — как ускоренный лизис, более постепенное — как лизис.

В зависимости от суточных колебаний и вида температурной кривой выделяют несколько типов температурных кривых (рис. 9-1).



**Рис. 9-1.** Температурные кривые при различных типах лихорадки: а — постоянная; б — ремиттирующая; в — интермиттирующая; г — возвратная; д — волнообразная; е — гектическая; ж — неправильная.

*Кривая постоянного типа* с суточными колебаниями в пределах  $1^{\circ}\text{C}$ ; уровень температуры тела превышает  $39^{\circ}\text{C}$ . Типична для тяжёлой формы брюшного и сыпного тифа. *Ремиттирующая* (послабляющая) лихорадка характеризуется суточными колебаниями от  $1,0$  до  $3,0^{\circ}\text{C}$ . Наблюдается при многих инфекционных болезнях. При *гектической лихорадке* суточные колебания температуры тела составляют  $3,0$ – $5,0^{\circ}\text{C}$ . Как правило, повышение температуры сопровождается ознобом, а снижение — обильным потоотделением. Наблюдается при сепсисе, тяжёлых гнойных воспалительных процессах. *Перебегающая лихорадка* характеризуется лихорадочными приступами, которые длятся до суток и чередуются с безлихорадочными днями. Типична для малярии. При *возвратной лихорадке* периоды повышенной температуры длятся несколько суток и сменяются несколькими днями нормальной температуры, после которых лихорадка вновь возобновляется. Наблюдается при возвратных тифах. При многих инфекциях повторное повышение температуры обусловлено развитием осложнений (грипп) или рецидивом болезни (брюшной тиф). При затяжном течении инфекционных болезней наблюдается *волнообразная лихорадка*, когда периоды подъёма температуры тела сменяются периодами субфебрилитета. В настоящее время при инфекционных болезнях встречается редко. При бактериальных инфекциях повторная волна лихорадки может быть связана с неэффективностью этиотропной терапии. Распространена *лихорадка неправильного типа*, когда температурная кривая имеет неупорядоченный вид. При тяжёлых септических процессах возможна *извращённая лихорадка*, при которой утренняя температура превышает вечернюю.

## ЭТИОЛОГИЯ

Лихорадка, сопровождающаяся интоксикацией, характерна для большинства бактериальных, вирусных и протозойных инфекционных болезней, генерализованных микозов. Возможна при глистных инвазиях (описторхоз, трихинеллёз, шистосомоз). Лихорадочно-интоксикационный синдром не характерен для холеры, ботулизма, ВГВ и ВГС, неосложнённого амёбиаза, кожного лейшманиоза, лямблиоза, локализованных микозов и многих глистных инвазий.

Уровень лихорадки отражает в целом тяжесть течения болезни. Лихорадка может отсутствовать или быть на уровне субфебрильной при лёгком течении многих диарейных и острых респираторных инфекций.

В большинстве случаев лихорадочно-интоксикационный синдром сопровождают специфические симптомы определённой нозоформы (сыпь, полиаденит, артрит, катарально-респираторный, гепатолиенальный, менингеальный, диспепсический синдромы и др.). При отсутствии этих симптомокомплексов больные подлежат госпитализации и обследованию в условиях диагностического отделения. Уточняют анамнез болезни, эпидемиологический анамнез (контакт с лихорадящими больными, выезд в регионы, где распространена малярия, тропические лихорадки, тифо-паратифозные заболевания). Проводят следующие исследования: трёхчасовую термометрию для уточнения типа температурной кривой, общий анализ крови, мочи, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, исследование на малярию (мазок, «толстая капля» крови), посев крови на «сахарный бульон» и среду Раппопорт. При отсутствии положительных результатов на следующем этапе проводят углублённое обследование для исключения туберкулёза (реакция Манту, консультация фтизиатра), сепсиса (повторно посев крови), инфекционного эндокардита (УЗИ сердца), тяжёлых местных нагноительных процессов (УЗИ органов брюшной полости, таза и почек), неспецифических заболеваний соединительной ткани (больших коллагенозов) — кровь на LE-клетки, антинуклеарные антитела, С-реактивный белок (СРБ), онкологических заболеваний (онкогематология, лимфомы, миеломы) — белок и белковые фракции, стерильная пункция, рентгенография плоских костей, центрального нарушения тер-

морегуляции (ЭЭГ, консультация невролога), гипертиреоза (гормоны щитовидной железы, консультация эндокринолога). Результаты трёхчасовой термометрии позволяют уточнить время минимального и максимального уровня температуры тела и выявить ремиттирующий, гектический, интермиттирующий или неправильный типы температурной кривой, повторные повышения температуры тела в течение суток, свойственные бруцеллёзу и сепсису.

## ЛЕЧЕНИЕ

Лечение направлено на детоксикацию и снижение чрезмерной температурной реакции. При лёгкой интоксикации и субфебрильной лихорадке показан домашний режим, исключение острых приправ, жареных блюд, копчёностей, консервов, обильное питьё (чай, соки, морс, минеральная вода, отвар шиповника, компот — до 3 л в сут).

При интоксикации средней тяжести и умеренной лихорадке показан постельный режим, госпитализация по индивидуальным показаниям в отдельных случаях (лихорадка свыше 5 сут, отягощённый преморбидный фон), та же диета, что и при лёгкой интоксикации с исключением тугоплавких жиров, обильное питьё с включением потогонных средств — мёда, малины, брусники, аскорбиновой кислоты. При плохой субъективной переносимости лихорадки — антипиретики: ацетилсалициловая кислота, парацетамол, метамизол натрия, холод на лоб.

При тяжёлой и очень тяжёлой степени интоксикации и лихорадке свыше 39,0 °С показана госпитализация, строгий постельный режим. Механически и химически щадящая диета с ограничением жиров и белка, обильное питьё, физические методы охлаждения, антипиретики с учётом общих и индивидуальных противопоказаний, детоксикация путём внутривенного введения растворов (полионные растворы, 5–10% раствор глюкозы, альбумин, плазма, реополиглюкин\*) в объёме 0,5–1,5 л в сут. По показаниям (гипотензия, энцефалопатия, ОНГМ) проводят интенсивную терапию в условиях ОРИТ.

Антимикробные препараты до установления диагноза на дому не показаны. В условиях стационара (после забора крови на бактериологическое исследование) при подозрении на тяжёлую инфекцию — по витальным показаниям. Парентерально применяют препараты широкого спектра действия.

Кортикостероиды (преднизолон) как средство детоксикации используют только по индивидуальным показаниям на фоне антимикробной терапии. Доза препарата — до 10 мг/кг массы тела.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРА

- Малая медицинская энциклопедия. — Т. 3. — М., 1992. — С. 128–130.  
Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И. и др. Инфекционные болезни и эпидемиология: Учебник для вузов. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — С. 201–206.  
Юшук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Инфекционные болезни: Учебная литература для студентов медицинских вузов. — М.: Медицина, 2003. — 544 с.

# Глава 10

## Катарально-респираторный синдром

Катарально-респираторный синдром (КРС) характеризуется воспалением слизистой оболочки дыхательных путей с гиперпродукцией секрета и активацией местных защитных реакций.

### КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

При воспалении слизистой оболочки выше голосовых связок возникают симптомы ринита, фарингита, тонзиллита; ниже голосовых связок — ларингита, трахеита, эпиглоттита, бронхита, пневмонии.

### ЭТИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКТОР

Заболевания, сопровождающиеся КРС, относят к группе острых респираторных заболеваний (ОРЗ). Наиболее часто их возбудителями выступают вирусы (ОРВИ), реже — бактерии. Причинами КРС может быть действие алергизирующих (при вазомоторном рините, сенной лихорадке) и раздражающих веществ (например, хлора), простудного фактора. Часто выражено сочетанное действие различных факторов (например, простудный фактор и вирусы, вирусы и бактерии).

Основные возбудители ОРЗ — вирусы, имеющие высокую тропность к определённым отделам дыхательных путей.

Общее число вирусов (в том числе их серотипов), вызывающих ОРВИ, составляет более 200. Они служат причиной более 90% случаев острых поражений органов дыхания.

К группе респираторных относят вирусы гриппа и парагриппа, аденовирусы, риновирусы, коронавирусы, энтеровирусы. Практически все они вызывают заболевания со сходной клинической картиной — КРС на фоне выраженных симптомов интоксикации. Клинические проявления этих заболеваний обусловлены как свойствами вируса, так и иммунореактивностью организма.

Клинически наиболее значимые ОРВИ: грипп, парагрипп, заболевания, вызываемые респираторно-синцитиальными, адено- и риновирусами, а также коронавирусами.

Схожесть клинической картины определяют единые патогенетические механизмы при развитии ОРВИ:

- ✦ внедрение возбудителя в клетки эпителия дыхательных путей и его репродукция;
- ✦ вирусемия с развитием токсикоза и токсико-аллергических реакций;

- ✦ развитие воспалительного процесса в дыхательной системе;
- ✦ обратное развитие инфекционного процесса, формирование иммунитета.

Характер течения инфекционного процесса определяется сложной системой защитно-приспособительных реакций макроорганизма, направленных на ограничение репродукции вирусов и их элиминацию.

На начальном этапе заболевания ведущая роль принадлежит факторам неспецифической защиты, местным IgA и фагоцитозу, а специфическому клеточному и гуморальному иммунитету — в процессе выздоровления.

Поскольку входными воротами при ОРВИ служит слизистая оболочка дыхательных путей, большую роль в предотвращении развития заболевания играют факторы местной защиты, среди которых доминируют макрофаги и секреторные иммуноглобулины (в первую очередь IgA, способный предупреждать адгезию патогенов к поверхности эпителиальных клеток и опосредовать разрушение и элиминацию вирусов). При нарушении мукозального иммунитета вирусы поражают в первую очередь клетки цилиндрического эпителия дыхательных путей. Общие патоморфологические изменения при ОРВИ:

- ✦ цитоплазматическая и внутриядерная деструкция эпителиальных клеток;
- ✦ нарушение функциональной активности и целостности ресничек и, следовательно, мукоцилиарного клиренса;
- ✦ дистрофические изменения эпителия и возможное появление серозного или серозно-геморрагического экссудата в просвете альвеол.

Хотя все респираторные вирусы вызывают заболевания со сходной клинической картиной, выявлены характерные особенности, позволяющие с достаточной долей вероятности предположить этиологию инфекционной болезни.

Клинические формы КРС.

- Острый ринит — воспаление слизистой оболочки носовой полости. Характерные симптомы: чиханье, отделение слизи из носа, нарушение носового дыхания. Отток слизи по задней стенке глотки вызывает кашель.
- Фарингит — воспаление слизистой оболочки глотки. Для него характерны внезапно возникающие ощущения першения и сухости в горле, а также болезненность при глотании.
- Тонзиллит — местные изменения в небных миндалинах бактериальной (чаще стрептококковой) и вирусной этиологии. Характерны интоксикация, гиперемия и отечность миндалин, небных дужек, язычка, задней стенки глотки, рыхлые наложения в лакунах.
- Ларингит — воспаление гортани с вовлечением голосовых связок и подсвязочного пространства. Первые симптомы — сухой лающий кашель, осиплость голоса.
- Эпиглоттит — воспаление надгортанника с характерным выраженным нарушением дыхания.
- Трахеит — воспалительный процесс слизистой оболочки трахеи. Симптомы: саднение за грудиной, сухой кашель.
- Бронхит — поражение бронхов любого калибра. Основным симптомом — кашель (в начале заболевания сухой, через несколько дней влажный с увеличивающимся количеством мокроты). Мокрота чаще имеет слизистый характер, но на 2-й нед может приобретать зеленоватый оттенок за счёт примеси фибрина. Кашель сохраняется в течение 2 нед и дольше (до 1 мес при заболеваниях аденовирусной, респираторно-синцитиально-вирусной, микоплазменной и хламидийной природы).

В табл. 10-1 представлены клинические синдромы поражения дыхательных путей вирусной этиологии.

Основные бактериальные возбудители ОРЗ — пневмотропные условно-патогенные и патогенные микроорганизмы.

Клинические синдромы поражения дыхательных путей бактериальной этиологии представлены в табл. 10-2.

**Таблица 10-1.** Клинические синдромы при поражении дыхательных путей вирусной этиологии

Возбудители	Основные синдромы поражения дыхательных путей
Вирусы гриппа	Трахеит, ринофарингит, бронхит, круп с лихорадкой у детей
Вирусы парагриппа	Ларингит, ринофарингит, ложный круп
Респираторно-синцитиальный вирус	Бронхит, бронхиолит
Аденовирусы	Фарингит, тонзиллит, ринит
Риновирусы	Ринит, ринофарингит
Вирусы ЕСНО	Ринофарингит
Вирус Коксаки А	Фарингит, герпангина
Вирус Коксаки В	Фарингит
Коронавирусы человека	Ринофарингит, бронхит
Коронавирус ТОРС	Бронхит, бронхиолит, респираторный дистресс-синдром
ВПГ	Фарингит

**Таблица 10-2.** Клинические синдромы при поражении дыхательных путей бактериальной этиологии

Возбудитель	Основные синдромы поражения дыхательных путей
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Отит, ринит, синусит, пневмония
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	Тонзиллит
<i>Haemophilus influenzae</i> (инкапсулированная форма)	Эпиглоттит, ринит, синусит, пневмония, бронхит
<i>Haemophilus influenzae</i> (бескапсульная форма)	Синусит, отит
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Отит, синусит (в основном у пациентов, принимавших раньше антибиотики), бронхит
<i>Staphylococcus aureus</i>	Отит, синусит, тонзиллит, пневмония
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Ринофарингит, бронхит
<i>Chlamidia trachomatis</i>	Бронхит, пневмония
<i>Chlamidia pneumoniae</i>	Фарингит, тонзиллит, бронхит
<i>Chlamidia psittaci</i>	Пневмония, бронхит
<i>Legionella pneumophila</i>	Бронхит, бронхиолит, пневмония
<i>Neisseria meningitidis</i>	Назофарингит



ОРЗ могут быть вызваны грамотрицательными бактериями: *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*.

КРС выявляют при коксиеллёзе и других риккетсиозах, брюшном тифе. Пневмоцисты (*Pneumocystis carinii*) вызывают бронхит, пневмонию. Редко возникает грибковое поражение дыхательных путей, наблюдаемое у пациентов с клеточным иммунодефицитом (как первичным, так и вызванным лекарственной иммуносупрессией).

### НЕОБХОДИМЫЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Решающую роль в подтверждении диагноза заболеваний с КРС играют методы лабораторной диагностики, среди которых выделяют:

- ✦ направленные на идентификацию возбудителя;
- ✦ направленные на выявление специфических антител в сыворотке крови больных.

Методы этиологической диагностики заболеваний, протекающих с катарально-респираторным синдромом, представлены в табл. 10-3.

**Таблица 10-3.** Методы этиологической диагностики острых респираторных инфекций

Диагноз	Бактериологический	Иммунофлюоресценция	РНГА РПГА РТГА	РСК
Грипп	–	+	+++	+
Парагрипп	–	+	РТГА	+
Аденовирусная инфекция	–	+	РТГА	+
Респираторно-синцициальная инфекция	–	+	РПГА	+
Реовирусная инфекция	–	+	РПГА	–
Риновирусная инфекция	–	+	–	–
Энтеровирусная инфекция	–	+	–	+
Тяжёлый острый респираторный синдром	–	–	–	–
Микоплазменная инфекция	+	+	–	+
Хламидийная инфекция	+	–	–	–
Инфекция, вызванная <i>Haemophilus influenzae aegyptius</i>	+	–	РПГА	–
Пневмококковая инфекция	+	–	РПГА	–
Стафилококковая инфекция	+	–	РПГА	–
Другие условно-патогенные инфекции	+	–	РПГА	–

Диагноз	РЛА	ИФА	Посев на культуру клеток эмбриона человека, почек обезьяны	ПЦР
Грипп	–	+	+	–
Парагрипп	–	–	+	–
Аденовирусная инфекция	–	–	–	–
Респираторно-синцитиальная инфекция	–	–	+	–
Реовирусная инфекция	–	–	+	–
Риновирусная инфекция	–	–	+	–
Энтеровирусная инфекция	–	+	–	+
Тяжёлый острый респираторный синдром	–	+	–	+
Микоплазменная инфекция	–	+	–	+
Хламидийная инфекция	–	+	–	+
Инфекция, вызванная <i>Haemophilus influenzae aegyptius</i>	+	+	–	+
Пневмококковая инфекция	+	+	–	+
Стафилококковая инфекция	+	+	–	–
Другие инфекции, вызванные условно-патогенными микроорганизмами	–	+	–	–

Метод иммунофлюоресценции наиболее предпочтителен, поскольку позволяет проводить точный морфологический анализ с высокой специфичностью. Он прост в воспроизводстве и даёт возможность получить результат в течение нескольких часов.

ИФА широко применяют для выявления специфических антител в сыворотке крови больных вирусными или бактериальными заболеваниями.

### ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ

Критерии дифференциальной диагностики ОРВИ представлены в табл. 10-4.

**Таблица 10-4.** Критерии дифференциальной диагностики острых респираторных вирусных инфекционных заболеваний

Признаки	Грипп птиц	Грипп	Тяжёлый острый респираторный синдром	Парагрипп
Возбудитель	Вирус гриппа А (H <sub>5</sub> N <sub>1</sub> )	Вирусы гриппа: 3 серотипа (А, В, С)	Коронавирус новой группы	Вирусы парагриппа: 5 серотипов (1–5)
Инкубационный период	1–7 сут, в среднем 3 сут	От нескольких часов до 1,5 сут	2–7 сут, иногда до 10 сут	2–7 сут, чаще 34 сут
Начало	Острое	Острое	Острое	Постепенное

Течение	Острое	Острое	Острое	Подострое
Ведущий клинический синдром	Интоксикация	Интоксикация	ДН	Катаральный
Выраженность интоксикации	Сильная	Сильная	Сильно выраженная	Слабая или умеренная
Длительность интоксикации	7–12 сут	2–5 сут	5–10 сут	1–3 сут
Температура тела	38 °С и выше	Чаще 39 °С и выше, но может быть и субфебрильная	38 °С и выше	37–38 °С, может длительно сохраняться
Катаральные проявления	Отсутствуют	Умеренно выражены, присоединяются позднее	Умеренно выражены, экссудация слабая	Выражены с первого дня течения заболевания. Осиплость голоса
Ринит	Отсутствует	Затруднение носового дыхания, заложенность носа. Серозные, слизистые или сукровичные выделения в 50% случаев	Возможен в начале заболевания	Затруднение носового дыхания, заложенность носа
Кашель	Выраженный	Сухой, мучительный, надсадный, с болями за грудиной, на 3 сут влажный, до 7–10 сут течения заболевания	Сухой, умеренно выраженный	Сухой, лающий, может сохраняться длительное время (иногда до 12–21 сут)
Изменения слизистых оболочек	Отсутствуют	Слизистая оболочка глотки и миндалин синюшная, умеренно гиперемирована; инъекция сосудов	Слабая или умеренная гиперемия слизистых оболочек	Слабая или умеренная гиперемия зева, мягкого нёба, задней стенки глотки
Физикальные признаки поражения лёгких	Со 2–3-х сут течения заболевания	Отсутствуют, при наличии бронхита — сухие рассеянные хрипы	С 3–5-х сут течения заболевания часто выявляют признаки интерстициальной пневмонии	Отсутствуют
Ведущий синдром респираторных поражений	Нижний респираторный синдром	Трахеит	Бронхит, острый РДС	Ларингит, ложный круп выявляют крайне редко
Увеличение лимфатических узлов	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Заднешейные, реже — подмышечные лимфатические узлы увеличены и умеренно болезненны

Увеличение печени и селезёнки	Возможно	Отсутствует	Выявляют	Отсутствует
Поражение глаз	Отсутствует	Инъекция сосудов склер	Редко	Отсутствует
Поражение других внутренних органов	Диарея, возможно поражение печени, почек, а также лейко-, лимфо- или тромбоцитопения	Отсутствует	Часто в начале заболевания развивается диарея	Отсутствует

Признаки	Инфекция, вызванная респираторно-синцициальным вирусом	Аденовирусная инфекция	Риновирусная инфекция
Возбудитель	Респираторно-синцициальный вирус: 1 серотип	Аденовирусы: 49 серотипов (1–49)	Риновирусы: 114 серотипов (1–114)
Инкубационный период	3–6 сут	4–14 сут	23 сут
Начало	Постепенное	Постепенное	Острое
Течение	Подострое, иногда затяжное	Затяжное, волнообразное	Острое
Ведущий клинический синдром	Катаральный, ДН	Катаральный	Катаральный
Выраженность интоксикации	Умеренная или слабая	Умеренная	Слабая
Длительность интоксикации	2–7 сут	8–10 сут	1–2 сут
Температура тела	Субфебрильная, иногда нормальная	Фебрильная или субфебрильная	Нормальная или субфебрильная
Катаральные проявления	Выражены, постепенно нарастают	Сильно выражены с первого дня течения заболевания	Выражены с первого дня течения заболевания
Ринит	Заложенность носа, не обильное серозное отделяемое	Обильное слизисто-серозное отделяемое, резкое затруднение носового дыхания	Обильное серозное отделяемое, носовое дыхание затруднено или отсутствует
Кашель	Сухой приступообразный (до 3 нед), сопровождающийся болями за грудиной	Влажный	Сухой, першение в глотке

Изменения слизистых оболочек	Слабая гиперемия слизистых оболочек	Умеренная гиперемия, отёчность, гиперплазия фолликул миндалин и задней стенки глотки	Слабая гиперемия слизистых оболочек
Физикальные признаки поражения лёгких	Рассеянные сухие и редко влажные среднепузырчатые хрипы, признаки пневмонии	Отсутствуют. При наличии бронхита — сухие, рассеянные хрипы	Отсутствуют
Ведущий синдром респираторных поражений	Бронхит, бронхиолит, возможен бронхоспазм	Ринофарингоконъюнктивит или тонзиллит	Ринит
Увеличение лимфатических узлов	Отсутствует	Может быть полиаденит	Отсутствует
Увеличение печени и селезёнки	Симптомы токсического гепатита	Выражено	Отсутствует
Поражение глаз	Отсутствует	Конъюнктивит, кератоконъюнктивит	Инъекция сосудов склер, век, слезотечение, конъюнктивит
Поражение других внутренних органов	Отсутствует	Может быть экзантема, иногда диарея	Отсутствует

## ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Диагноз ОРЗ устанавливают при отсутствии чёткого преобладания определённой нозологической формы. Он подразумевает как бактериальную, так и вирусную природу заболевания. Термин «ОРВИ» предполагает вирусную этиологию заболевания с наличием КРС.

Стратегию лечения КРС определяют в соответствии с механизмами патогенеза, этиологией и общностью клинических проявлений заболевания.

Для этиотропного лечения ОРВИ применяют ЛС группы адамантанового ряда (римантадин), препараты группы индолов [арбидол\* (метилфенилтиометилдиметиламинометил-гидроксиброминдол карбоновой кислоты этиловый эфир)] и ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир) при гриппе. При других ОРВИ назначают арбидол\*.

Эффективно применение интерферонов и их индукторов, обладающих антивирусными свойствами, регулирующими процессы перекисного окисления липидов на клеточных мембранах, способствующие восстановлению нарушенного гомеостаза, оказывающие иммуномодулирующее действие, усиливающие активность естественных киллеров и ускоряющие выработку специфических антител.

Интерферон лейкоцитарный человеческий применяют интраназально, в виде аэрозолей и аппликаций на слизистую оболочку, инстилляций в конъюнктивальный мешок; лейкинфероны — в аэрозолях; рекомбинантные интерфероны (интерферон альфа-2) — в виде капель в нос или ректальных свечей.

Индукторы интерферона (тилорон, натрия рибонуклеат, кагоцел\*, меглумина акридонатацетат, оксидигидроакридинилацетат натрия) стимулируют образование собственного эндогенного интерферона  $\alpha$ .

Важную роль в развитии и тяжести течения инфекционного процесса играет нарушение равновесия между активностью протеолиза, необходимого для разрушения патогенов, с образованием свободных радикалов для сохранения аминокислотной и антиоксидантной защиты. Поэтому целесообразно назначать

препараты, способные инактивировать протеолитические процессы (апротинин, аминокбензойная кислота, аминокaproновая кислота, рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза\*).

Системное антибактериальное лечение проводят только при ОРЗ бактериальной этиологии (инфекционные болезни, вызываемые стрептококками, микоплазмами, хламидиями, менингококками, гемофильными палочками).

При лёгком течении заболевания с КРС предпочтение отдают симптоматическому и патогенетическому лечению. Симптоматическое лечение ринита включает промывание носа изотоническим раствором натрия хлорида, использование сосудорасширяющих капель и спреев. При среднетяжёлом течении заболевания возможно назначение местных бактериостатических антибиотиков, фузафунгина.

При фарингите показан щадящий режим питания, полоскание горла щелочными растворами, растворами антисептиков, отварами лекарственных трав (шалфея, ромашки лекарственной, календулы). Применяют обезболивающие или местно-анестезирующие препараты [стрепсилс плюс\* (амилметакрезол + дихлорбензиловый спирт + лидокаин)].

При тонзиллите системное антибактериальное лечение проводят только при бактериальной этиологии заболевания. Препараты выбора для лечения острого стрептококкового тонзиллита: феноксиметилпенициллин, амоксициллин, макролиды. При развитии ко-резистентности оральной флоры используют аугментин\* (амоксициллин + клавулановая кислота). Для симптоматического лечения применяют местные антисептические ЛС.

Лечение ларингита без стеноза проводят смягчающими и местными антибактериальными ЛС. При навязчивом кашле назначают противокашлевые средства (бутамират, кодеин). Применяют ингаляции тёплого пара или дозированных аэрозолей (сальбутамол, фенотерол).

При эпиглотите показано парентеральное введение антибиотиков, активных в отношении гемофильной палочки (амоксициллин + клавулановая кислота, цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон), возможно их сочетание с аминогликозидами.

В случае острого бронхита при микоплазменной и хламидийной инфекции назначают системное антибактериальное лечение (макролиды, тетрациклины). Также применяют противокашлевые ЛС центрального и периферического действия, муколитические препараты (бромгексин, амброксол). Одновременное назначение противокашлевых и муколитических препаратов недопустимо из-за опасности «заболачивания» дыхательных путей при угнетении кашлевого рефлекса.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Дрейзин Р.С., Астафьева Н.В. Острые респираторные заболевания. — М.: Медицина, 1991. — 136 с.

Дриневский В.П., Осидак Л.В., Цыбалова Л.М. Острые респираторные инфекции у детей и подростков. — СПб.: СпецЛит, 2003. — 191 с.

Карпунин Г.И., Карпухина О.Г. Диагностика, профилактика и течение острых респираторных заболеваний. — СПб.: Гиппократ, 2000. — 184 с.

Юшук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. — М.: Медицина, 2007. — 1032 с.

# Глава 11

## Экзантемы, энантемы, первичный аффект

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Экзантема (сыпь) — дискретное патологическое образование кожи, её ответ на воздействие токсинов и метаболитов возбудителя. Реакция кожи проявляется полнокровием сосудов микроциркуляторного русла, повышением сосудистой проницаемости с развитием отёка и геморрагий, некрозом эпидермиса и более глубоких слоёв кожи, дистрофическими изменениями клеток (баллонная дистрофия), серозным, гнойным, серозно-геморрагическим воспалением. В зависимости от преобладания и степени выраженности этих процессов формируется тот или иной тип экзантемы. Наличие сыпи важно для диагностики, а в ряде случаев и оценки тяжести течения болезни и её прогноза.

### КЛАССИФИКАЦИЯ

#### Критерии классификации экзантем:

- ✧ вид элементов сыпи: розеола, макула, эритема, папула, бугорок, узел, уртикария, везикула, пустула, булла, петехия, экхимоз;
- ✧ размеры: мелкая — до 2, средняя — до 5, крупная — свыше 5 мм в диаметре;
- ✧ форма: правильная, неправильная;
- ✧ однородность элементов сыпи: мономорфная (все элементы относятся к одному виду и имеют одинаковые размеры); полиморфная (элементы сыпи резко различаются по форме, размерам, или имеются элементы различного вида);
- ✧ локализация элементов: симметричная и асимметричная, преимущественно в той или иной области кожного покрова;
- ✧ обилие сыпи: единичная (до 10 элементов), необильная (элементы можно сосчитать) и обильная (множественная);
- ✧ метаморфоз сыпи: появление элемента, его развитие, часто с переходом элемента одного вида в другой, и угасание сыпи;
- ✧ сроки появления: ранние — 1–2-й, средние — 3–4-й и поздние — после 5-го дня болезни.

При характеристике сыпи указывают фон кожи (бледная, гиперемированная).

### КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

#### Виды элементов сыпи

- Розеола — круглое пятнышко розового, красного или пурпурного цвета размером до 5 мм, исчезающее при надавливании

или растяжении кожи. Мелкая обильная розеолезная сыпь обозначается как мелкоточечная. В основе возникновения розеола — локальное полнокровие сосудов микроциркуляторного русла. Данный элемент типичен для брюшного тифа, паратифов, сыпного тифа; может быть также при генерализованном сальмонеллёзе, риккетсиозах, сифилисе.

- Макула (пятно) отличается от розеола большим размером, часто неправильной формой. Характерна для кори и краснухи.
- Эритема — обширный участок гиперемии кожи — образуется в результате слияния отдельных элементов пятен (при кори, токсико-аллергическом дерматите) или как самостоятельная форма поражения кожи (при роже, мигрирующей кольцевидной эритеме, эритеме кистей и стоп при псевдотуберкулёзе в виде «носков», «перчаток»).
- Папула (узелок) образуется в результате продуктивного воспаления, инфильтрации клеточными элементами поверхностных слоёв дермы и её полнокровия. Размер элементов от 1 до 20 мм, они возвышаются над поверхностью кожи, розового или красного цвета, могут возникать первично или происходить из розеола или макул. В таких случаях сыпь может быть розеолезно-папулезной (при тифо-паразитифозных заболеваниях) или пятнисто-папулезной (при кори). После рассасывания элемента можно наблюдать участок бурой пигментации кожи, иногда отрубевидное шелушение.
- Бугорок похож на папулу, но более плотный по консистенции. Возникает как результат формирования специфических воспалительных гранулём, характерных для хронических инфекций (кожный лейшманиоз, проказа, туберкулёз, сифилис). Бугорки могут некротизироваться и изъязвляться с последующим образованием рубцов.
- Узел — крупное (2 см и более) образование в толще дермы или подкожной клетчатки. Элемент обнаруживают при пальпации либо визуально, поскольку он может выступать над поверхностью кожи. В основе узла — специфическое гранулематозное воспаление. Характерен для хронических инфекций (целлюлиты и фиброзы при бруцеллёзе).
- Уртикария (волдырь) — результат острого очагового отёка сосочкового слоя кожи без признаков воспаления. Имеет розовую или бледную (при сосудистом спазме) окраску, диаметр до 2 см и более, круглой или овальной формы, часто сопровождается зудом, характерен для аллергических реакций (например, при миграционной стадии многих гельминтозов), сывороточной болезни, пищевой аллергии. Исчезает бесследно через несколько часов.
- Везикула — куполообразный пузырёк диаметром до 5–10 мм, жемчужно-серого цвета, заполненный серозным или серозно-геморрагическим экссудатом. Элемент локализован в эпидермисе или субэпидермально, образуется в результате баллонизирующей дистрофии клеток шиповатого слоя эпидермиса, которые увеличиваются в размерах, принимают шаровидную форму, а затем перегородка между ними разрывается с образованием общей полости (однокамерная везикула) или нескольких полостей с внутренними перегородками (многокамерная везикула). Элементы могут вскрываться, образуя поверхностную эрозию, или подсыхать, покрываясь корочкой, после отпадения которой остаётся участок нестойкой депигментации. Везикулы могут быть окружены венчиком гиперемии или эритемой, в центре иногда образуется пупковидное вдавление. При нагноении экссудата они трансформируются в пустулу. Везикулёзная сыпь характерна для ветряной, натуральной оспы, простого и опоясывающего герпеса, везикулёзного риккетсиоза.
- Булла — пузырь диаметром более 1 см, заполненный серозным, серозно-геморрагическим или гнойным содержимым. Образуется первично (при роже,



буллёзной форме сибирской язвы) или в результате слияния везикул (при сливной форме натуральной оспы).

- Пустула — пузырёк, заполненный гнойным или гнойно-геморрагическим экссудатом. Образуется в результате нагноения содержимого везикул или при сепсисе (первично). Пустулы окружены венчиком гиперемии, могут быть болезненны при пальпации, впоследствии вскрываются или покрываются коркой, после отпадения которой остается рубец.
- Петехия — точечное, 1–2 мм в диаметре, кровоизлияние, возникает в результате диapedеза при резком повышении сосудистой проницаемости и нарушениях в системе сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. При регрессе петехий в течение нескольких дней сохраняется бурая пигментация кожи. Элементы могут быть первичными (при ГЛ, менингококковой инфекции, сепсисе) или вторичными (при сыпном тифе или других риккетсиозах).
- Экхимозы — крупные кровоизлияния диаметром до 3–5 см неправильной узорчатой формы. Характеризуют тяжёлое течение сепсиса, менингококковой инфекции. Могут образовываться вторично в очагах геморрагического некроза кожи. В этих случаях они плотноваты и чувствительны на ощупь, поверхность их эрозируется с образованием язв, покрытых коркой, после отпадения которой остаётся стойкий рубец.

Основные характеристики сыпи при различных инфекциях представлены в табл. 11-1.

### Первичный аффект

Первичный аффект — специфическое поражение кожи в месте внедрения возбудителя, зачастую с сопутствующим регионарным лимфаденитом. Возникает при инфекционных болезнях с трансмиссивным или (реже) контактным механизмом передачи возбудителя. Появление первичного аффекта, как правило, предшествует другим симптомам болезни и служит важным диагностическим симптомом (табл. 11-2).

Энантема — локальное дискретное поражение слизистой оболочки, аналогичное кожной сыпи. Имеет важное клиническое и диагностическое значение. Характеристика энантем представлена в табл. 11-3.

Таблица 11-1. Характеристика сыпи

Нозологическая форма	Частота встречаемости сыпи	Срок появления	Морфология	Обилие	Преимущественная локализация	Этапность высыпания	Метаморфоз	Мономорфизм	Субъективные ощущения
Брюшной тиф	60–80%	8–10 дней	Розеола, розеола-папула	Единичная, необильная	Живот	–	–	Мономорфная	–
Паратифы, генерализованный сальмонеллёз	50–70%	3–8 дней	Розеола, папула, вторичная петехия	Необильная	Живот, грудь, конечности	–	Пигментация возможна	Мономорфная	–
Псевдотуберкулёз (генерализованная форма)	80%	1–7 дней	Мелкоточечная	Обильная	Лицо, туловище, конечности, кожные складки	–	Шелушение	Мономорфная, полиморфная	Может быть зуд
			Пятнисто-папулезная уртикарная, эритематозная	Обильная	Крупные суставы	–	Пигментация, шелушение	Полиморфная	–
Иерсиниоз	Часто	1–7 дней	Мелкоточечная, пятнисто-папулезная, уртикарная, эритема	Необильная, обильная	Кисти рук, грудь, бедра	–	Пигментация, шелушение	Полиморфная, мономорфная	Может быть зуд
Кожная форма чумы	Постоянно	Со 2-го дня	Пустула	Единичная, необильная	–	–	Язва, рубец	Полиморфная по размеру	Резко болезненная
Септическая форма чумы	Постоянно	С 1-го дня	Экхимозы	Обильная	–	–	Некроз	Полиморфная по размеру	То же
Стафилококковая инфекция (СТШ)	Постоянно	С 1-го дня	Пятнистая, пятнисто-папулезная, петехиальная	Обильная	Туловище, конечности	–	Шелушение	Полиморфная	–

Продолжение табл. 11-1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Менингококковая инфекция (менингококкемия)	100%	4–48 ч	Петехии, экхимозы, некрозы	Необильная, обильная	Дистальные отделы конечностей, бёдра, в тяжёлых случаях — грудь, живот, лицо, шея	–	Пигментация, некроз, изъязвление, рубцевание	Полиморфная	–
Системный клещевой боррелиоз	60–70%	Через 3–32 дня после присасывания клеща	Эритема кольцевидная	Единичная	Туловище	–	Первичный аффе́кт, эритема распространяется центробежно	Мономорфная, полиморфная	–
Лептоспироз	30–50%	2–5 дней	Пятнистая, пятнисто-папулезная, петехиальная	Необильная, обильная	Туловище, конечности	–	Бесследно исчезает в течение суток, петехии пигментируются	Полиморфная	–
Легионеллёз (лихорадка форта Брагг)	100%	1–2 дня	Пятнистая, пятнисто-папулезная	Необильная	Туловище, конечности	–	Бесследно исчезает	Полиморфная	–
Энтеровирусная Коксаки ЕСНО-инфекция (энтеровирусная экзантема)	100%	2–3 дней	Мелкопятнистая, пятнисто-папулезная, мелкоточечная, петехиальная	Обильная	Туловище, конечности	–	Бесследно исчезает	Полиморфная	–
ВИЧ (стадия первичных проявлений)	Часто	Различное	Пятнистая, пятнисто-папулезная	Обильная	Туловище, конечности, лицо	–	Бесследно исчезает	Полиморфная	–
Герпетическая инфекция	Около 100%	1–2 дня	Везикулёзная	Локальная, обильная	Лицо, гениталии	–	Розеола, папула, везикула, корочка	Мономорфная	Чувствительность повышена

Продолжение табл. 11-1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Инфекционный мононуклеоз	10% (обычно после приёма ампициллина)	Различные	Пятнистая, пятнисто-папулёзная	Обильная	Туловище, конечности	-	Бесследно исчезает	Полиморфная	-
Ветряная оспа	100%	1 день	Везикула однокамерная	Необильная, обильная	Туловище, конечности, лицо, волосистая часть головы	Волнообразно	Пятнишко, папула, везикула, корочка	Мономорфная	Возможен зуд
Опоясывающий лишай	100%	1–7 дней	Везикула однокамерная	Локализована в пределах 1–2 дерматомов	Лицо, верхняя часть туловища	Одномоментно	Эритема, сгруппированные везикулы, корочка, возмозжен рубец	Мономорфная	Возможна болезненность
Корь	100%	3–5 дней (иногда до 8)	Пятнисто-папулёзно-эритематозная	Обильная	Лицо, шея, туловище, проксимальные отделы конечностей	1-й день — за ушами, на лице, 2-й день — грудь, туловище, бёдра, плечи, 3-й день — предплечье, голени	Мелкие папулы группируются в крупные сливные пятнисто-папулёзные элементы, местами эритему, пигментируются	Мономорфная	-
Краснуха	100%	1–3 дня	Пятнистая	Обильная	Спина, ягодицы, разгибательная поверхность конечностей	Появляется за ушами, на лице, на волосистой части головы, распространяется в течение 12–36 ч	-	Мономорфная	Лёгкий зуд

Продолжение табл. 11-1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Натуральная оспа	100% (редко у вакцинированных встречается оспа без сыпи)	4-5 дней	Пустула многокамерная на инфильтративном основании	Обильная	Лицо, туловище, конечности	Лицо, туловище, конечности	Розеола, папула, везикула, пустула, корочка, рубец (рябина)	Регионарный мономорфизм	Зуд
Оспа обезьян	100%	3-4 дня	Пустула многокамерная	Необильная, обильная	Голова, конечности, туловище	Голова, лицо, кисти рук, туловище и ноги	Розеола, папула, везикула, пустула, корки (рябина)	Регионарный мономорфизм	Зуд
Оспа коровья (вакцина)	100%	1-2 дня	Пустула многокамерная на инфильтративном основании	Единичная	Кисти рук	-	Папула, везикула, пустула, корка	Мономорфная	Слабый зуд
ГЛД	Часто	2-4 дня	Петехии, экхимозы	Необильная	Распространённая	-	Возможна пигментация	Полиморфная по размеру	-
Классическая лихорадка денге	Часто	2-3 дня	Мелкоточечная на фоне эритемы	Обильная	Распространённая	-	Розеола, макулопапула	Мономорфная	Зуд
ГЛПС	В тяжёлых случаях	2-4 дня	Петехии	Необильная	Подмышечные области	-	-	Полиморфная	-
КГЛ (геморрагическая форма)	Часто	3-6 дней	Петехии	Необильная	Живот, боковая поверхность грудной клетки	-	-	Полиморфная	-

Окончание табл. 11-1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Лихорадка Ласса	Часто	2 нед	Пятнисто-папулезная, петехии, экхимозы	Необильная	-	-	Пигментация	Полиморфная (по размеру)	-
Лихорадка Эбола	50%	4-6 дней	Пятнисто-папулезная	Необильная, обильная	-	-	Шелушение	Полиморфная	-
Сыпной тиф (болезнь Брилла)	80%	4-6 дней	Розеолезная, розеолезно-петехиальная	Обильная, необильная	Боковые поверхности туловища, сгибательные поверхности конечностей	-	Пигментация	Полиморфная	-
Сыпной тиф эндемический	Около 100%	4-7 дней	Розеолезно-папулезная, пятнисто-папулезная	Обильная	Туловище, верхние конечности, ладони	-	-	Полиморфная	-
Лихорадка цуцугамуши	Около 100%	4-7 дней	Пятнисто-папулезно-геморрагическая	Обильная	Всё тело, кроме ладоней и стоп	-	Шелушение, пигментация	Полиморфная	-
Марсельская лихорадка и АРЛ	Около 100%	2-4 дня	Пятнисто-папулезная, пятнисто-папулезно-геморрагическая	Обильная	Конечности, включая ладони и стопы, туловище, лицо	Грудь, живот, в течение 2 сут распространяется на другие части тела	Стойкая пигментация	Полиморфная	-

Таблица 11-2. Характеристика первичного аффекта

Нозологическая форма	Механизм передачи, переносчик	Срок появления	Преимущественная локализация	Этапы развития, размеры	Болезненность	Регионарный лимфаденит
Чума: кожная, кожно-бубонная форма	Трансмиссивный, блоха	Первые часы болезни	Нижние конечности	Пятно, папула, везикула, пустула с геморрагическим содержимым, язва до 5–10 см в диаметре, рубец	Резкая	2–3-й дни болезни с нагноением (при кожно-бубонной форме)
Туляремия: кожно-бубонная форма	Трансмиссивный, комары, слепни, клещи, мухи-жигалки	Инкубационный период	Конечности	Пятно, папула, везикула, пустула, язвочка до 1 см правильной «штампованной» формы, атрофический рубец	Отсутствует	2–3-й дни болезни, часто с нагноением
Эндемический восточный тиф	Аргасовый клещ рода <i>Alektorobius</i>	В течение суток после присасывания клеща	Закрытые части тела	Мелкая папула с геморрагическим венчиком, сохраняется до 2–4 нед	Отсутствует, зуд	–
Системный клещевой боррелиоз (лаймская болезнь)	Иксодовые клещи	Инкубационный период	Закрытые части тела	Пятно, папула, иногда везикула с некрозом, вокруг формируется кольцевидная мигрирующая эритема	Имеется зуд	Чувствительность, невраглия, нагноения нет
Болезнь Содоку	Контактный	1-й день болезни	Дистальный отдел конечностей	Инfiltrат, некроз, нагноение, язва, рубец	Имеется	Болезненность, лимфангит
Доброкачественный лимфореитикулёз	Контактный	1-й день болезни	Кисть, предплечье, шея	В месте царапины образуется мелкая папула с некрозом и изъязвлением, сухая корочка	Отсутствует	Через 2–3 нед, слабая болезненность, часто с нагноением
Лихорадка цуцугамуши	Трансмиссивный, личинка кровососущих клещей (надсемейство <i>Trombea</i> )	Через 1–2 дня после присасывания клеща	Закрытые части тела	Инfiltrат с венчиком гиперемии, некроз, плоская язвочка до 0,5 см в диаметре, корочка, рубчик	Чувствительность	Через 3 дня и позже, плотный, безболезненный

Окончание табл. 11-2

1	2	3	4	5	6	7
Марсельская лихорадка	Трансмиссивный, собачий клещ <i>Rhipicephalus salignus</i>	1-й день болезни	Закрытые части тела	Инфильтрат диаметром до 1 см, корка, плоские язвочки, рубец	Отсутствует	В части случаев болезненность без нагноения
Клещевой сыпной тиф северной Азии	Трансмиссивный, иксодовые клещи	Инкубационный период	Закрытые части тела	Инфильтрат, некроз с зоной гиперемии, язвочка, корка до 1 см, рубец, пигментация, шелушение	Отсутствует	Безболезненный без нагноения
Африканский трипаномоз	Трансмиссивный, муха рода <i>Glossina</i> (муха це-це)	Через 2-7 дней после укуса	Открытые части тела	Инфильтрат, язва (шанкр), рубец	Отсутствует	Болезненность отсутствует, без нагноения

Таблица 11-3. Энантемы

Нозологическая форма	Частота появления	Срок появления	Локализация	Вид энантемы
Менингококкемия	Часто	1-й день болезни	Конъюнктивы, мягкое нёбо	Кровоизлияние
Коклюш	Часто	Спазматический период	Склеры	Кровоизлияние
Чума	Возможна	3-й день болезни	Конъюнктивы	Кровоизлияние
Лептоспироз	Возможна	Разгар болезни	Склеры, конъюнктивы	Кровоизлияние
Сыпной тиф	Часто	3-й день болезни	Конъюнктивы, мягкое нёбо	Кровоизлияние (пятна Киари-Авцына), петехии (симптом Розенбурга)
Энтеровирусная инфекция (герпангина)	Диагностический симптом	1-2-й дни болезни	Передние дужки, язычок, нёбо	Папула→везикула→эрозия→эпителизация
Простой герпес (стоматит)	Диагностический симптом	1-й день болезни	Слизистая губ, щёк, дёсен, нёбо, дужки миндалин	Сгруппированные везикулы→болезненные эрозии→эпителизация



Ветряная оспа	Часто	1–2-й дни болезни	Ротолотка, гортань, половые органы	Везикулы, эрозии, эпителизация
Корь	Часто	2–3-й дни болезни, за 1–2 дня до высыпания	Нёбо, переходная складка слизистой щёк, слизистая дёсен, губ	Красные пятна, мелкие белёсые точки, окружённые венчиком гиперемии (пятна Филатова–Коллика)
Краснуха	Часто	1–2-й дни болезни	Мягкое нёбо	Красные пятна (пятна Форкгеймера)
Ящур	Диагностический симптом	2–3-й дни болезни	Слизистая дёсен, губ, языка, щеки, гортани, иногда носа, конъюнктив, влагалища	Везикулы→резко болезненные афты→эпителизация
Натуральная оспа	Постоянно	4–5-й дни болезни	Слизистая ротоглотки, носа, дыхательных путей, уретры, конъюнктивы	Везикулы→эрозии→эпителизация
Оспа обезьян	Часто	3–4-й дни болезни	Слизистая ротоглотки, носа, дыхательных путей, уретры, конъюнктивы	Везикулы→эрозии→эпителизация
ГЛД	Часто	Первые дни болезни	Мягкое нёбо	Мелкие везикулы
ГЛПС	В тяжёлых случаях	Со 2–3-го дня болезни	Конъюнктивы, склеры, мягкое нёбо	Петехии, кровоизлияние
КГЛ	В тяжёлых случаях	3–4-й дни болезни	Конъюнктивы, склеры	Геморрагии
Лихорадка Ласса	Постоянно	3-й день болезни	Мягкое нёбо, передние дужки	Беловатые бляшки→некроз→сливающиеся язвы, покрытые фибринозным налетом→эпителизация
Лихорадка Марбург	Постоянно	Первые дни болезни	Твёрдое и мягкое нёбо, язык	Везикулы→поверхностные эрозии→эпителизация
Лихорадка Эбола	Часто	4-й день болезни	Конъюнктивы	Кровоизлияние

# Глава 12

## Лимфаденопатия

Лимфаденопатия (ЛАП) — увеличение поверхностных лимфатических узлов (ЛУ), расположенных под кожей в рыхлой соединительной ткани, независимо от причины и характера патологического процесса (воспаление или пролиферация). Увеличение глубоких лимфатических узлов обозначают специальными терминами («бронхаденит», «мезаденит» и др.).

ЛАП наблюдают при следующих заболеваниях:

- ✧ инфекционных (включая туберкулёз и сифилис);
- ✧ лимфопролиферативных;
- ✧ онкогематологических;
- ✧ аутоиммунных;
- ✧ при местных воспалительных процессах.

В норме ЛУ безболезненны, подвижны, эластической консистенции, размер их колеблется от нескольких миллиметров до 1–1,5 см. Максимальная величина — у ЛУ, располагающихся по ходу лимфатических сосудов, собирающих лимфу из областей, подвергающихся наибольшему антигенному раздражению (паховых, шейных, подмышечных), причиной которого служат ссадины, травмы, воспалительные процессы в рото- и носоглотке.

Для оценки состояния ЛУ при клиническом исследовании учитывают жалобы пациента на их болезненность и припухлость, обращают внимание на локализацию ЛАП, чёткость контуров и размеры ЛУ, изменение окраски кожи над ними, консистенцию, подвижность или спаянность между собой и окружающими тканями. Осмотр и пальпацию ЛУ проводят в следующем порядке: затылочные, пред- и заушные, передне- и заднешейные, поднижнечелюстные, над- и подключичные, подмышечные, локтевые, паховые, подколенные.

ЛУ вместе с селезёнкой, миндалинами и лимфоидной тканью относят к вторичным (периферическим) органам иммунной системы. ЛУ содержат лимфоциты и макрофаги; синус коркового узла ЛУ заполнен фагоцитами, обеспечивающими первый этап иммунного ответа при инфекциях. Антигенное раздражение сопровождается пролиферацией Т- и В-лимфоцитов в ЛУ, трансформацией В-лимфоцитов в плазматические клетки, секретирующие иммуноглобулины (антитела). Кроме того, ЛУ — биологический фильтр, препятствующий поступлению в лимфу и кровь различных чужеродных агентов, включая микроорганизмы, продукты их метаболизма и токсины. Вот почему при многих инфекционных болезнях закономерно возникает в той или иной мере выраженная ЛАП, которая обычно сочетается с другими характерными для инфекций симптомами: лихорадкой, интоксикацией, гепатоспленомегалией, сыпью и т.д.

Увеличение лимфатических узлов одной группы называют локальной (регионарной) ЛАП, увеличение ЛУ двух и более групп — полиаденопатией или генерализованной ЛАП.

Различают острую (до 3 мес), затяжную (до 6 мес) и хроническую (персистирующую) ЛАП (свыше 6 мес).

При инфекционных болезнях чаще развивается лимфаденит — воспаление лимфатических узлов, обычно ближайших к месту проникновения возбудителя; при этом характер воспалительного процесса в ЛУ может быть различным (серозное, серозно-геморрагическое, гнойное воспаление). Лимфаденит может сочетаться с первичным аффектом или полиаденопатией (при туляремии, чуме, листериозе, сифилисе, доброкачественном лимфоретикулёзе, кори, краснухе, токсоплазмозе).

Лимфадениты характерны для туляремии, чумы, иерсиниозов, сибирской язвы, скарлатины, рожи, ангины, листериоза, стафилококковой и стрептококковой гнойной инфекции, дифтерии, иксодового клещевого боррелиоза, содоку, клещевого сыпного североазиатского тифа, герпетической инфекции, ящура, коровьей оспы.

Острые и (реже) хронические лимфадениты могут сопровождаться нагноением и некрозом поражённых ЛУ (гнойная стрептококковая и стафилококковая инфекция, скарлатина, ангина, доброкачественный лимфоретикулёз, чума, туляремия). Исходом может быть полное рассасывание ЛУ или его склерозирование.

Нередко воспалительный процесс в ЛУ носит специфический характер. При этом гистологическое исследование биоптата или постмортальное исследование позволяют обнаружить специфические гранулёмы (бруцеллёз, доброкачественный лимфоретикулёз, псевдотуберкулёз, листериоз, туляремия, туберкулёз, сифилис и др.).

Перечень нозологических форм, протекающих с ЛАП, представлен в табл. 12-1.

**Таблица 12-1.** Инфекционные болезни, сопровождающиеся лимфаденопатией

Нозологическая форма	Лимфаденит				Полиаденопатия	
	частота	нагноение	длительность	первичный аффект	частота	длительность
<b>Бактериозы</b>						
Туляремия	+	в	з, х	ч	в	о, з
Чума	+	ч	о	р	в	о
Доброкачественный лимфоретикулёз	+	в	з	ч	в	з, х
Содоку	+	ч	о	+	—	—
Стрептобациллёз	р	р	о	р	—	—
Иксодовый клещевой боррелиоз	ч	—	о	ч	—	—
Рожа	ч	р	о	—	—	—
Стрептококковая, стафилококковая инфекции	ч	ч	о	Очаг гнойной инфекции	—	—
Сибирская язва	ч	—	о	+	—	—
Туберкулёз	в	в	х	—	в	х
Сифилис первичный	+	—	о, з	+	—	—

Сифилис вторичный	–	–	–	–	ч	х
Дифтерия	+	–	о	–	–	–
Хламидиоз урогени- тальный	ч	в	з	–	–	–
Псевдотуберкулёз	в	–	о	–	в	о
Бруцеллёз	–	–	–	–	ч	х
Листериоз	в	–	о	–	в	о

**Риккетсии**

Лихорадка цуцугамуши	+	–	о	+	в	о
Марсельская лихорадка	в	–	о	+	–	–
Клещевой сыпной тиф североазиатский	в	–	о	+	–	–

**Вирусные инфекции**

Инфекционный моно- нуклеоз	–	–	–	–	+	о, з, х
Аденовирусная инфек- ция	в	–	о	–	в	о
Краснуха	–	–	–	–	+	о
Корь	–	–	–	–	+	о
ЦМВИ	–	–	–	–	в	з
Простой герпес	ч	–	о	–	–	–
Опоясывающий лишай	ч	–	о	–	–	–
Ящур	+	–	о	–	–	–
ВИЧ-инфекция	–	–	–	–	+	з, х

**Протозоозы**

Токсоплазмоз	+	–	х	–	в	х
Трипаносомоз афри- канский	ч	–	о	+	ч	о
Трипаносомоз амери- канский	ч	–	з	ч	+	о, з
Висцеральный лейш- маниоз	–	–	–	–	ч	х

**Глистные инвазии**

Филяриатозы	+	–	х	–	–	–
-------------	---	---	---	---	---	---

Обозначения: «+» — наличие признака; «–» — отсутствие признака; в — признак возможен; ч — встречается часто; р — встречается редко; ЛАП по продолжительности: о — острая; з — затяжная; х — хроническая.

**Туляремия** (её бубонные формы, в том числе язвенно-бубонная, глазо-бубонная, ангинозно-бубонная) — один из самых демонстративных представителей группы болезней с локальной ЛАП. Бубон, чаще паховый, подмышечный, шейный, обычно формируется в ЛУ, ближайших к месту проникновения возбудителя, и сочетается с общинфекционным синдромом — лихорадкой, умеренной интоксикацией, а также с местными изменениями (первичным аффектом) — небольшой безболезненной язвочкой на коже в месте укуса насекомого, либо односторонним конъюнктивитом, либо тонзиллитом (односторонним, язвенно-некротическим или плёнчатым). Величина туляремийного бубона — 3–5 см в диаметре, но может быть и больше (до 10 см); он характеризуется чёткими контурами, отсутствием периаденита, подвижностью, незначительной болезненностью при пальпации. Кожа над бубоном вначале не изменена, но при отсутствии адекватной антибиотикотерапии через 3–4 нед возможно нагноение бубона (тогда кожа краснеет, ЛУ с ней спаивается, становится болезненным, появляется флюктуация), его самопроизвольное вскрытие с образованием свища. При склерозировании бубона увеличение ЛУ сохраняется длительно после выздоровления. Один из вариантов эволюции бубона — рассасывание, происходящее медленно, на протяжении нескольких месяцев.

**Доброкачественный лимфоретикулёз** (болезнь кошачьих царапин, фелиноз) может быть причиной лимфаденита, особенно у детей и подростков. Диагноз основывается на данных эпидемиологического анамнеза (контакт с кошками, их царапины и укусы), обнаружении на месте царапины первичного аффекта в виде папулы–везикулы–пустулы, увеличении диаметра регионарного ЛУ до 2,5–4,0 см и более, повышении температуры тела. ЛУ плотноэластической консистенции, малоподвижный вследствие периаденита, умеренно болезненный при пальпации, кожа над ним гиперемирована, окружающие ткани отёчны. Возможно развитие лимфаденита не только регионарного (например, локтевого) ЛУ, но и последующих за ним по току лимфы (например, подмышечных); иногда увеличивается не один, а несколько ЛУ одной или соседних групп. Через 2–4 нед ЛУ могут нагнаиваться, образуются фистулы и выделяется гной. Процесс склонен к затяжному рецидивирующему течению, лихорадка, интоксикация, лимфаденит могут сохраняться нескольких месяцев.

**Болезнь от укуса крыс** (содоку). В месте укуса появляется припухлость, гиперемия кожи, болезненность и увеличение регионарного или группы ЛУ, которые плотны на ощупь, спаяны между собой и с окружающими тканями. От области укуса, где могут образовываться язвы, очаги некроза, до увеличенных ЛУ заметна отёчная красная полоса — лимфангит. В биоптате увеличенного ЛУ обнаруживают гиперплазию лимфоидной ткани, мелкоклеточную инфильтрацию. Возбудитель может быть выделен при посеве пунктата ЛУ.

На практике нередко возникает необходимость в проведении дифференциальной диагностики между гнойным «банальным» лимфаденитом и специфическими лимфаденитами при туляремии, а также при чуме (табл. 12-2). Следует учитывать, что неспецифический гнойный лимфаденит чаще вторичен, а первичным гнойным очагом могут быть фурункулы, инфицированная рана, абсцесс, панариций, мастит и др. Нередко обнаруживают лимфангит от первичного очага к регионарному ЛУ, который обычно значительно увеличен, болезнен, кожа над ним гиперемирована. Лихорадка, интоксикация возникают одновременно с лимфаденитом или позже, а не предшествуют ему. В гемограмме определяют нейтрофильный лейкоцитоз, повышение СОЭ. При посеве гноя, полученного во время пункции ЛУ, выделяют стрептококк или стафилококк.

**Таблица 12-2.** Сравнительная характеристика гнойного лимфаденита и бубона при чуме, туляремии

Признак	Чума	Туляремия	Гнойный лимфаденит
Болезненность	Резкая	Незначительная	Выраженная
Периаденит	Есть	Нет	Возможен
Контуры	Нечёткие	Чёткие	При периадените нечёткие
Кожа над бубоном	Багрово-красная	Не изменена, при нагноении синюшная	Красная
Нагноение и вскрытие	Как правило, на 8–10-е сут болезни	Непостоянно, через 3–4 нед	Возможно в первые дни
Первичный аффект	Редко при кожной форме	Часто	Гнойный очаг (фурункул, панариций и др.)
Интоксикация	Резко выражена	Умеренная	Слабая
Лихорадка	Предшествует бубону	Предшествует бубону	Появляется одновременно или позже местных изменений

При **инфекционном мононуклеозе**, вызванном ЭВВ, возникает симметричное увеличение прежде всего заднешейных и поднижнечелюстных ЛУ, в меньшей степени и реже — подмышечных и паховых. Обычно ЛУ увеличиваются группами, реже — по одному, размер их может варьировать от 0,5 до 5 см. При пальпации ЛУ плотноватые, не спаяны между собой и с окружающей клетчаткой, безболезненны или слегка болезненны, окраска кожи над ними не изменена. Иногда вокруг увеличенных ЛУ на шее видна пастозность подкожной клетчатки. Для инфекционного мононуклеоза характерно несоответствие между степенью увеличения ЛУ и выраженностью изменений в ротоглотке: миндалины могут быть значительно увеличены, отёчны, покрыты сплошным плотным налётом, выходящим за их границы. Размеры ЛУ при этом незначительно превышают обычные. И наоборот, тонзиллит может быть катаральным, а шейные ЛУ достигают больших размеров, иногда образуют сплошной конгломерат. Как правило, шейные ЛУ при инфекционном мононуклеозе чётко контурируются и хорошо видны при повороте головы. У некоторых больных ЛАП достигает такой степени, что изменяется конфигурация шеи — так называемая бычья шея. Нагноения ЛУ при инфекционном мононуклеозе не бывает.

ЛАП — одно из клинических проявлений **ВИЧ-инфекции**. В стадии острой ВИЧ-инфекции обычно увеличиваются затылочные и заднешейные ЛУ, позднее — поднижнечелюстные, подмышечные и паховые. ЛУ безболезненны, мягковато-эластической консистенции, размером 1–3 см в диаметре, не спаяны между собой и с окружающими тканями, кожа над ними не изменена. Одновременно с ЛАП наблюдают лихорадку, нередко фарингит и/или тонзиллит, увеличение печени, иногда и селезёнки. Описанный симптомокомплекс чрезвычайно сходен с инфекционным мононуклеозом и поэтому носит название «мононуклеозоподобный синдром». Продолжительность полиаденопатии, возникшей в стадии острой ВИЧ-инфекции, чаще всего составляет 2–4 нед. При прогрессировании заболевания ЛАП сохраняется или появляется впервые, и в дальнейшем на протяжении нескольких месяцев/лет генерализованная лимфаденопатия может быть единственным клиническим маркёром ВИЧ-инфекции или сочетаться с другими её проявлениями.

Присоединение оппортунистических инфекций сопровождается уплотнением ЛУ, консистенция их становится плотноватоэластической, локализация и размеры ЛУ зависят от конкретных вторичных заболеваний. В терминальной стадии ВИЧ-инфекции размеры ЛУ заметно уменьшаются, некоторые ранее увеличенные вовсе перестают пальпироваться. Таким образом, и размеры, и консистенция ЛУ, равно как длительность и локализация ЛАП, могут быть при ВИЧ-инфекции самыми разнообразными, что обуславливает необходимость лабораторного обследования на ВИЧ-инфекцию всех пациентов с ЛАП неустановленной этиологии.

**Краснуха** — одна из наиболее значимых инфекций, характеризующихся периферической ЛАП. Уже в продромальном периоде, ещё до появления каких-либо других клинических симптомов, увеличиваются затылочные, заушные и заднешейные ЛУ, при этом они становятся плотноватыми и болезненными при пальпации. Увеличение ЛУ — патогномоничный симптом краснухи, он может быть столь выраженным, что его можно определить визуально.

При **кори** увеличиваются те же группы ЛУ, что и при краснухе, однако они безболезненны при пальпации. ЛАП — не ведущий симптом кори, сочетается с более яркими проявлениями этой болезни, в том числе с выраженным катаральным синдромом, пятнами Бельского–Филатова–Коплика на слизистой оболочке ротовой полости, обильной пятнисто-папулёзной экзантемой, появляющейся и исчезающей поэтапно, оставляющей после себя пигментацию.

## ДИАГНОСТИКА

Для постановки диагноза больному с ЛАП необходим учёт следующих факторов.

- Возраст пациента (инфекционный мононуклеоз, аденовирусная инфекция, краснуха чаще возникают у детей и лиц молодого возраста).
- Сведения о перенесённых заболеваниях (частые ангины и ОРЗ, воспалительные процессы в ротоглотке объясняют увеличение ЛУ шейной группы), обращают особое внимание на туберкулёз, ЛАП в анамнезе.
- Другие симптомы (лихорадка, спленомегалия, высыпания на коже, поражение лёгких и др.).
- Эпидемиологический анамнез (контакт с животными, пребывание в эндемических по тем или иным инфекциям регионах, беспорядочные половые связи и т.д.).

Обследование пациентов с ЛАП проводят поэтапно. Иногда достаточно результатов определения показателей периферической крови: для диагностики инфекционного мононуклеоза (лимфоцитоз, атипичные мононуклеары), хронического лимфолейкоза (абсолютный лимфоцитоз), острого лимфобластного лейкоза, лимфогранулематоза (абсолютная лимфопения, эозинофилия). К рутинным методам относят также УЗИ органов брюшной полости и малого таза, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, исследование сыворотки крови на антитела к возбудителям некоторых упомянутых инфекционных болезней. При необходимости проводят пункцию и/или биопсию ЛУ с бактериологическим и гистологическим исследованием биоптата, определение специфических онкомаркёров.

## Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика при обнаружении ЛАП включает обширный круг как инфекционных, так и соматических заболеваний (рис. 12-1).

## ЛЕЧЕНИЕ

### Принципы лечения больных с лимфаденопатией

- Необходимо как можно раньше установить причину ЛАП и только после этого назначать соответствующую терапию.

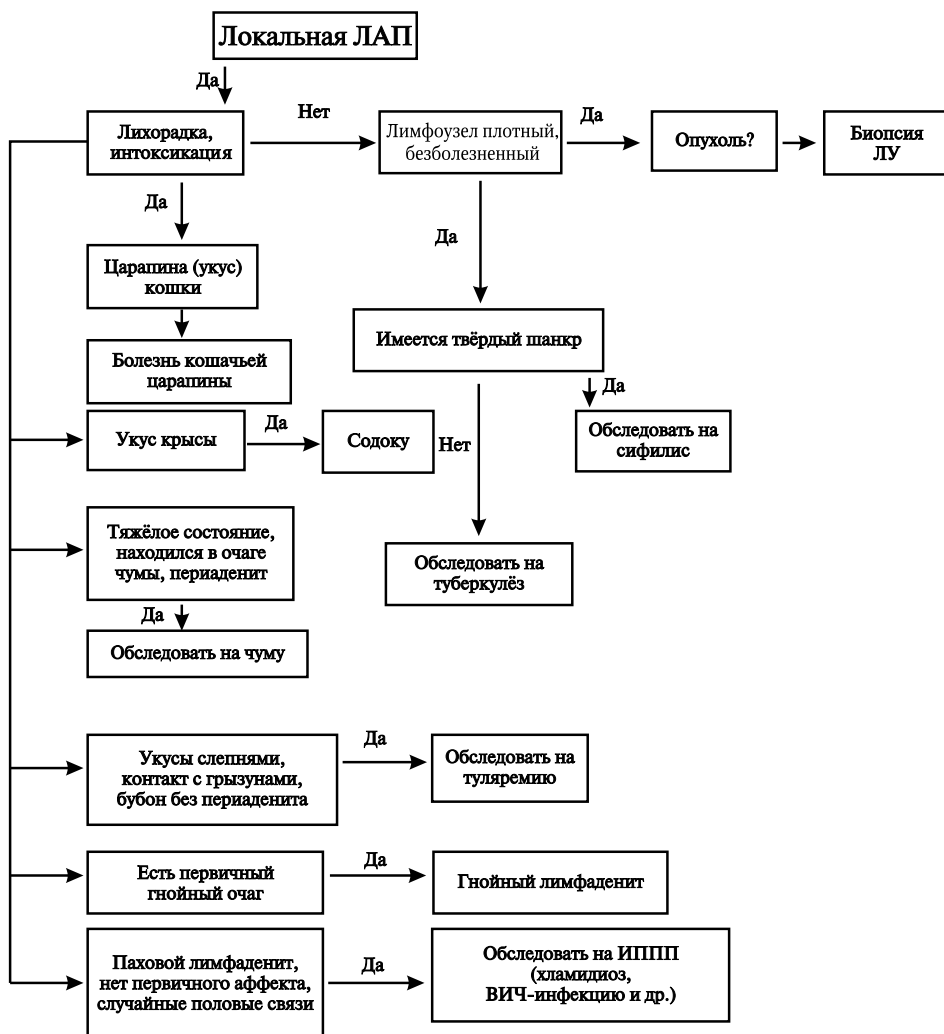


Рис. 12-1. Дифференциально-диагностический алгоритм при локальной лимфаденопатии.

- Антибактериальные препараты следует применять только при бактериальных инфекциях, в том числе риккетсиозах.
- При ЛАП неустановленной этиологии рекомендуют избегать назначения глюкокортикоидов.
- При нагноении лимфатических узлов (туляремия, доброкачественный лимфоретикулез, стафилококковый, стрептококковый лимфаденит) показано хирургическое вмешательство.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Богомолов Б.П. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней. — М.: Дизайн-пресс, 2000. — 232 с.  
 Заразные болезни человека: Справочник / Под ред. Н.Д. Юшука, Ю.Я. Венгерова. — М.: Медицина, 1997. — 256 с.



Зубик Т.М., Иванов К.С., Казанцев А.П. и др. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1991. — 336 с.

Инфекционные болезни / Под ред. В.И. Покровского. — М.: Медицина, 1996. — 528 с.

Покровский В.В., Ермак М.Н., Беляева В.В., Юрин О.Г. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. — 522 с.

Руководство по инфекционным болезням / Под ред. Ю.В. Лобзина. — СПб.: Фолиант, 2000. — 936 с.

Сомов Г.П., Покровский В.И., Беседнова Н.И. и др. Псевдотуберкулёз. — М.: Медицина, 2001. — 240 с.

Энциклопедия клинического обследования больного: Пер. с англ. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 1997. — 702 с.

# Глава 13

## Синдром желтухи при инфекционных болезнях

Желтуха (греч. *icterus*) — жёлтое окрашивание кожных покровов и слизистых оболочек в результате накопления билирубина в сыворотке крови и последующего его отложения в тканях из-за нарушения динамического равновесия между скоростью его образования и выделения.

В норме (при определении по методу Йендрашика) общее содержание билирубина (общий билирубин) в сыворотке крови составляет 3,4–20,5 мкмоль/л, непрямого (неконъюгированного, или свободного) билирубина — до 16,5 мкмоль/л, прямого (конъюгированного, или связанного) — до 5,1 мкмоль/л.

### КЛАССИФИКАЦИЯ

- По механизму развития:
  - ✦ надпечёночная (гемолитическая);
  - ✦ печёночная (паренхиматозная);
  - ✦ подпечёночная (механическая, или обтурационная).
- По степени выраженности:
  - ✦ лёгкая (общий билирубин в сыворотке крови до 85 мкмоль/л);
  - ✦ умеренная (общий билирубин 86–170 мкмоль/л);
  - ✦ выраженная (общий билирубин выше 170 мкмоль/л).
- По длительности течения:
  - ✦ острая (до 3 мес);
  - ✦ затяжная (от 3 до 6 мес);
  - ✦ хроническая (свыше 6 мес).

### КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

**Надпечёночная желтуха.** Основной признак — повышение содержания в крови непрямого билирубина. Это позволяет легко отличить её от печёночной и подпечёночной желтух. Надпечёночная желтуха может быть следствием:

- ✦ увеличения образования билирубина (гемолиз эритроцитов);
- ✦ нарушения транспорта билирубина (нарушение процесса связывания с альбумином);
- ✦ нарушения метаболизма (конъюгации) билирубина в гепатоцитах.

При гемолизе эритроцитов происходит образование в печени и поступление в кишечник большого количества прямого билирубина. В кишечнике под влиянием микрофлоры билирубин восста-

навливается в мезобилирубиноген, из которого образуются уробилиноген (уробилин) и стеркобилиноген (стеркобилин). Уробилиноген выделяется почками с мочой, стеркобилиноген — с калом.

**Печёночная желтуха.** В связи с поражением и некрозом части гепатоцитов концентрация в сыворотке крови общего билирубина повышается в основном за счёт фракции прямого билирубина. Образующийся прямой билирубин частично попадает в большой круг кровообращения, что приводит к желтухе. Экскреция жёлчи также нарушена, поэтому билирубина в кишечник попадает меньше, чем в норме. Количество образующегося уробилиногена снижается, стул менее окрашен (гипохоличный). Моча, наоборот, имеет более интенсивную окраску за счёт присутствия в ней не только уробилиногена, но и избытка непрямого билирубина, который хорошо растворяется в воде и экскретируется с мочой. Печёночная желтуха сопровождается гиперферментемией и нарушением синтетической функции печени.

**Подпечёночная желтуха** развивается при нарушении выделения жёлчи в двенадцатиперстную кишку. Она может быть следствием болезни или вызвана послеоперационным сужением общего жёлчного протока. При этом типе желтухи гепатоциты вырабатывают конъюгированный билирубин, но он не поступает в кишечник в составе жёлчи. Так как нормальные пути экскреции билирубина блокированы, происходит его ретроградный транспорт в кровь. В крови повышается концентрация прямого билирубина. Поскольку билирубин в кишечник не попадает, в моче и кале продукты его катаболизма отсутствуют. Кал становится ахоличным, а моча окрашивается в оранжево-коричневый цвет. Состояние больного значительно не нарушается, но, помимо симптомов основного заболевания, возможно возникновение кожного зуда. При прогрессировании желтухи в сыворотке крови повышается активность ГГТ, ЩФ, а также уровень общего холестерина и конъюгированных жёлчных кислот. Вследствие стеатореи уменьшается масса тела и нарушается всасывание витаминов А, D, E, K и кальция.

### ЭТИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКТОР (ПЕРЕЧЕНЬ НОЗОФОРМ)

Синдром желтухи развивается при многих инфекционных болезнях (табл. 13-1), в первую очередь, при желтушных формах острых ВГА, ВГВ, ВГС, ВГД и ВГЕ, острых вирусных гепатитах смешанной этиологии (в основном, ВГВ и ВГД, другие сочетания встречаются крайне редко), а также при суперинфекции вирусами гепатитов больных хроническими гепатитами.

**Таблица 13-1.** Инфекционные болезни, протекающие с синдромом желтухи

Название болезни или возбудителя	Дифференциально-диагностические критерии
Острые ВГА–ВГЕ	Эпидемиологический анамнез, цикличность течения, наличие симптомов преджелтушного периода, маркёры острой фазы вирусного гепатита, высокая активность АЛТ
Вирус Эпштейна–Барр	Желтушная форма гепатита развивается в 5–10% случаев инфекционного мононуклеоза, гепатолиенальный синдром, симптомы ЭБВ-инфекции, активность АЛТ повышена незначительно
Жёлтая лихорадка и другие ГЛ	Эпидемиологический анамнез, желтуха с лихорадкой и геморрагическим синдромом
ЦМВ-инфекция	У новорождённых — гепатомегалия, желтуха, врождённые дефекты развития; у взрослых — мононуклеозоподобное заболевание с признаками гепатита, может развиться после гемотрансфузий; у ВИЧ-инфицированных развивается на поздних стадиях болезни

Прочие вирусы	Очень редко гепатит вызывается вирусами ЕСНО, Коксаки, ВПГ, краснухи, кори, ветряной оспы, парвовирусом В19 (вирусный гепатит неуточнённый) или вирусами GBV-C, SEN, TTV
Микозы	Возможна гранулематозная инфильтрация печени и селезенки, при гистоплазмозе, бластомикозе, аспергиллёзе, криптококкозе, кокцидиомикозе — без выраженных клинических симптомов, после выздоровления остаются кальцинаты
<b>Бактериозы</b>	
Туберкулёз	Гранулематозный гепатит, желтуха развивается редко, значительно повышена активность ЩФ
Сальмонеллёз	Желтуха развивается редко, при генерализованном течении — абсцесс печени
Абсцессы печени	Могут развиваться при многих бактериозах (особенно грамотрицательных), возможны абсцессы в других органах, лихорадка, наличие очаговых образований в печени при УЗИ; изменения в общем анализе крови, положительная гемокультура
Листерия	Заболевание сапронозной и зоонозной природы, протекающее в виде септического процесса с поражением многих органов, в том числе и печени. Возможно развитие ОПЭ. Для подтверждения диагноза необходимо получение гемокультуры, посев СМЖ, околоплодных вод и т.д.
Иерсиниоз (генерализованная форма)	На фоне других симптомов иерсиниозной инфекции (полиартрита, экзантем, лихорадки) иногда развивается гепатит. Течение доброкачественное
<b>Спирохетозы</b>	
Лептоспироз	Эпидемиологический анамнез, яркая желтуха на фоне лихорадки, одновременное поражение почек, геморрагический синдром
Сифилис	У новорождённых увеличены печень и селезенка; у взрослых — гепатит с желтухой во вторичном периоде или гуммы — в третичном
Возвратные тифы	Эпидемиологический анамнез, интоксикационный синдром, гепатомегалия, желтуха развивается редко
<b>Протозоозы</b>	
Малярия	Эпидемиологический анамнез, гепатоспленомегалия, надпечёночная желтуха, типичная температурная кривая, анемия
Лейшманиоз	При висцеральном лейшманиозе увеличены печень и селезенка, лихорадка, анемия и тромбоцитопения, обнаружение паразита в мазках крови или пунктате костного мозга
Амебиаз	Внекишечное проявление амебиаза — амёбный абсцесс печени (чаще одиночный, с жидким белым содержимым), который протекает с симптомами интоксикации без явных признаков колита. Печень увеличена, но функции нарушены незначительно
Токсоплазмоз	Обычно бессимптомная хроническая инфекция внутренних органов без нарушения функции; у детей, заразившихся трансплацентарно, — поражение ЦНС и других органов, желтуха, врождённые пороки развития; при реактивации болезни у ВИЧ-инфицированных — менингоэнцефалит
<b>Гельминтозы</b>	
Эхинококкоз	Один или несколько пузырей с капсулой, достигающих больших размеров; течение бессимптомное, функции печени длительно сохранены; уточнение диагноза — при УЗИ, выявлении антител в крови
Альвеококкоз	

Фасциолёз	При остром фасциолёзе — лихорадка, увеличение и болезненность печени, эозинофилия; при хроническом — холангит, билиарный фиброз; выявление незрелых яиц в испражнениях или пробах жёлчи
Клонорхоз	Холангит, холелитиаз, холангиокарцинома
Токсокароз	Гепатомегалия, гранулёмы, эозинофилия
Шистосомоз	Постепенное увеличение печени и селезёнки, фиброз, синдром портальной гипертензии

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ

Желтуха — изолированный симптом, который рассматривают только в совокупности с жалобами пациента, другими данными осмотра и обследования. Желтуху легче всего обнаружить при исследовании склер в условиях естественного освещения. Обычно она возникает при концентрации билирубина в сыворотке крови 40–60 мкмоль/л (превышение нормальных значений в 2–3 раза). Уровень билирубинемии указывает не на тяжесть течения болезни печени, а на степень выраженности желтухи.

Важная роль принадлежит эпидемическому анамнезу, позволяющему предположить правильный диагноз уже на этапе опроса пациента. Выясняют его возраст, характер работы и профессиональные вредности. Для ряда инфекционных болезней, протекающих с синдромом желтухи, имеют значение выезды в эндемичные по этим заболеваниям регионы, в сельскую местность, контакты с дикими и домашними животными, почвой, купание в водоёмах, охота или рыбная ловля и т.д. Обязательно выясняют наличие, характер и последовательность появления сопутствующих клинических симптомов.

Практическое значение имеет дифференциальная диагностика отдельных типов желтух — надпечёночной, печёночной и подпечёночной. Небольшая желтуха без изменения цвета мочи и нарушения самочувствия пациента скорее указывает на непрямую гипербилирубинемию, связанную с гемолизом или синдромом Жильбера, чем на развитие печёночной желтухи. Подтвердить наличие гемолиза помогает обнаружение повышенного уровня непрямого билирубина в сыворотке крови, отсутствие билируинурии, снижение осмотической резистентности эритроцитов, ретикулоцитоз, снижение содержания железа в эритроцитах и другие признаки анемии. Синдром Жильбера легко отличить от гепатита по нормальным показателям активности трансаминаз и другим функциональным печёночным тестам. Уровень билирубина, превышающий 400–500 мкмоль/л, обычно связывают с нарушением функции почек или гемолизом на фоне тяжёлого поражения печени.

Яркая желтуха или тёмный цвет мочи указывают на поражение печени (жёлчных путей) с развитием печёночной или подпечёночной желтухи. По данным биохимического анализа крови эти состояния невозможно отличить друг от друга, так как в обоих случаях желтуха будет обусловлена повышением концентрации прямого билирубина. Большое значение при их разграничении имеют анамнестические данные. Желтуха при острых вирусных гепатитах — самый яркий и основной симптом болезни, появляющийся вслед за симптомами преджелтушного периода. Обнаружение повышенной активности трансаминаз (превышение нормальных значений в 20 раз и более), маркёров острой фазы вирусного гепатита часто позволяет подтвердить диагноз острого вирусного гепатита. При других заболеваниях, протекающих с синдромом желтухи, активность АЛТ, АСТ не изменяется или повышается не более чем в 2–4 раза. Значительное увеличение активности ЩФ

указывает на холестатическое или инфильтративное поражение печени. Желтуха в сочетании с асцитом, другими симптомами портальной гипертензии, кожными и эндокринными нарушениями, низким уровнем альбумина и высоким уровнем глобулинов в сыворотке крови обычно свидетельствует о хроническом процессе в печени (хронический гепатит, цирроз печени).

Следует предполагать возможность развития у больного системного заболевания, а не первичного поражения печени. Например, расширение яремных вен служит важным признаком сердечной недостаточности или констриктивного перикардита у больного с желтухой, гепатомегалией или асцитом. Кахексия и значительно увеличенная в размерах, болезненная, необычайно твёрдая или бугристая печень часто указывают на метастазы, первичный рак печени. Генерализованная лимфаденопатия и быстрое развитие желтухи у подростка или больного молодого возраста свидетельствует об инфекционном мононуклеозе, лимфоме или хроническом лейкозе. Гепатоспленомегалия без других признаков хронического заболевания может быть обусловлена инфильтративным поражением печени при лимфоме, амилоидозе, саркоидозе, хотя желтуха при таких состояниях минимальна или отсутствует. Острое начало болезни с тошноты и рвоты, боли в животе, ригидность мышц брюшной стенки (особенно у лиц зрелого или пожилого возраста), появление желтухи через короткое время после начала болезни могут указывать на подпечёчное её происхождение (например, обтурация общего жёлчного протока камнем). Уточнению диагноза помогают биохимический и общий анализ крови, исследование крови на маркёры возбудителей ВГА (HAV), ВГВ (HBV), ВГС (HCV), ВГД (HDV), ВГЕ (HEV) и данные инструментальных методов исследования.

Всем больным с синдромом желтухи проводят общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с определением протромбиновой активности, уровня холестерина, общего белка и белковых фракций, активности аминотрансфераз, ГГТ, ЩФ, исследование крови на маркёры HAV, HBV, HCV, HDV, HEV. После получения результатов первичного исследования при неясном диагнозе следует провести УЗИ или КТ органов брюшной полости. Если на сканограммах видны расширенные жёлчные протоки, особенно у больных с прогрессирующим холестазом, можно предположить механическую обтурацию протоков; дополнительную информацию можно получить с помощью прямой холангиографии или эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии. Если при УЗИ не обнаруживается расширение жёлчных путей, то более вероятна внутripечёчная патология и следует рассмотреть вопрос о биопсии печени. Она имеет решающее значение (наряду с исследованием спектра аутоантител) в диагностике хронических холестатических заболеваний печени. При невозможности проведения УЗИ или КТ больным с нарастанием явлений холестаза и подозрением на механическую непроходимость жёлчных протоков выполняют диагностическую лапароскопию.

### ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Собственно желтуха, особенно вызванная повышением прямого билирубина, не служит объектом лечебных мероприятий. Напротив, непрямой билирубин, являясь жирорастворимым соединением, способен оказывать повреждающее действие на некоторые структуры нервной системы с высоким содержанием липидов. Оно может проявиться при концентрации непрямого билирубина в сыворотке крови свыше 257–340 мкмоль/л. У недоношенных детей, при гипоальбуминемии, ацидозе, назначении ряда препаратов, конкурирующих в крови за связь с альбумином (сульфаниламидов, салицилатов), билирубин оказывает повреждающее действие и при более низкой концентрации. Лечебные мероприятия, направленные на снижение интенсивности желтухи, обычно проводят лишь новорождённым и детям младшего возраста при высоком содержании в сыворотке крови неконъюгированного билирубина (синдром Криглера–Найяра и др.). При острых вирусных гепати-

тах основу лечения составляет базисная терапия: соблюдение диеты, физический покой и дезинтоксикационная терапия. В настоящее время при фульминантном течении ВГВ и ОГС рекомендуют назначать противовирусную терапию.

Внепечёночная непроходимость жёлчных путей обычно требует оперативного вмешательства: эндоскопического удаления камней из протоков, размещения стентов и дренажных катетеров при стенозах. При неоперабельной обтурации, например, вследствие опухоли поджелудочной железы, фатерова соска, в качестве паллиативной меры обычно дренируют жёлчные пути с помощью стентов, введённых чреспечёночно или эндоскопически. В настоящее время эндоскопическая папиллотомия с экстракцией камней вытеснила лапаротомию у больных с камнями в общем жёлчном протоке.

При внутripечёночном холестазе (холестатическая форма вирусного гепатита) назначают препараты урсодезоксихолевой кислоты, проводят сеансы плазмафереза.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Биохимия: Учебник для вузов / Под ред. Е.С. Северина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — С. 647–656.
- Блюгер А.Ф., Новицкий И.Н. Практическая гепатология. — Рига: Звайгзне, 1984. — С. 129–136.
- Подымова С.Д. Болезни печени: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1998. — 704 с.
- Руководство по медицине. Диагностика и лечение: В 2 т. — Т. 1 / Под ред. Р. Беркоу, Э. Флетчера. — М.: Мир, 1997. — С. 587–622.
- Тейлор Р.Б. Трудный диагноз. — М.: Медицина, 1995. — С. 543–577.
- Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и жёлчных путей / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. — 864 с.
- Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. — М.: Медицина, 2007. — 1032 с.
- Donald A., Jonathon C. Infectious Diseases. — 1999. — P. 81–84.

# Глава 14

## Синдром поражения желудочно-кишечного тракта при инфекционных болезнях

Симптомы поражения ЖКТ (диспепсия, рвота, диарея, боли в животе различной локализации) характерны для многих инфекционных заболеваний.

При острых диарейных (острых кишечных) инфекциях этот симптомокомплекс определяет основные клинические проявления. В его составе можно выделить несколько наиболее значимых компонентов.

### ДИСПЕПСИЯ

В настоящее время, в соответствии с рекомендациями согласительного совещания Международной рабочей группы по совершенствованию диагностических критериев функциональных заболеваний ЖКТ (Римские критерии II, 1999), синдром диспепсии определяют как ощущение боли или дискомфорта (тяжесть, переполнение, раннее насыщение), локализованное в подложечной области ближе к срединной линии (табл. 14-1).

**Таблица 14-1.** Симптомы, входящие в синдром диспепсии, и их определение

Симптом	Определение
Боли, локализованные в подложечной области по срединной линии	Боли субъективно воспринимаются как неприятные ощущения, некоторые пациенты могут чувствовать как бы повреждение тканей. Другие симптомы могут беспокоить больного, но не определяться им как боли. При расспросе пациента необходимо отличать боли от чувства дискомфорта
Дискомфорт, локализованный в подложечной области по срединной линии	Субъективно неприятное ощущение, которое не интерпретируется пациентом как боль и при более детальной оценке, может включать в себя симптомы, указанные ниже
Раннее насыщение	Чувство, что желудок переполняется сразу после начала еды независимо от объёма принятой пищи, в результате чего приём пищи не может быть завершён
Переполнение	Неприятное ощущение задержки пищи в желудке, оно может быть связано или не связано с приёмом пищи
Вздутие в эпигастральной области	Чувство распираania в подложечной области, его необходимо отличать от видимого вздутия живота
Тошнота	Ощущение дурноты и приближающейся рвоты



Диспепсический синдром характерен для острых ПТИ, сальмонеллёза, эшерихиоза, гастроинтестинальной формы иерсиниоза, ротавирусного гастроэнтерита и других вирусных диарей, начального периода ботулизма, возможен в преджелтушном периоде вирусных гепатитов.

Синдром диспепсии также наблюдают при различных органических поражениях и функциональных расстройствах ЖКТ. В тех случаях, когда симптомы диспепсии обусловлены такими заболеваниями, как язвенная болезнь, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, злокачественные опухоли, желчнокаменная болезнь и хронический панкреатит, принято говорить о синдроме органической диспепсии. Если при тщательном обследовании больного указанные заболевания не выявлены, правомерно ставить диагноз функциональной (неязвенной) диспепсии (рис. 14-1).

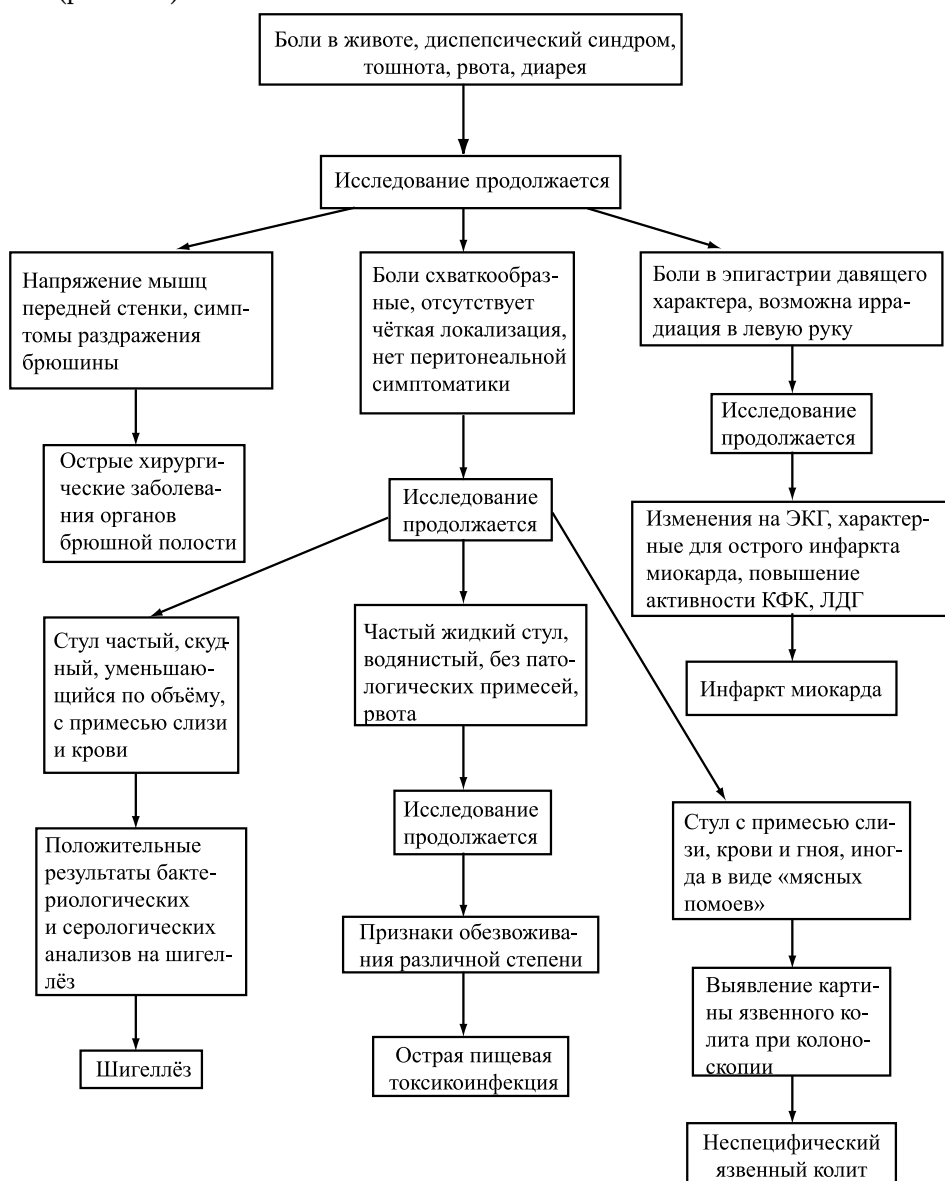


Рис. 14-1. Дифференциально-диагностический алгоритм при диспепсическом синдроме.

## БОЛИ В ЖИВОТЕ

Боли в животе — один из основных симптомов острых диарейных инфекций. Локализация и характер их зависят от преимущественной локализации и распространённости воспалительного процесса в кишечнике. Для острого энтерита характерны схваткообразные боли по всему животу. При остром колите боли схваткообразные, локализуются в подвздошных областях. При дистальном колите (проктосигмоидите), характерном для типичного колитического варианта шигеллёза, пациентов беспокоят боли в левой подвздошной области, пальпируется болезненная спазмированная сигмовидная кишка.

## Дифференциальная диагностика

При дифференциальной диагностике болевого синдрома наибольшее значение имеет распознавание острой хирургической и гинекологической патологии, при которой пребывание больного в инфекционном стационаре и задержка оперативного вмешательства могут непоправимо сказаться на исходе болезни. Под маской острых кишечных инфекций могут протекать острые аппендицит, холецистит, панкреатит, кишечная непроходимость, тромбоз мезентериальных сосудов, перфорация полого органа, нарушенная внематочная беременность, перекрут ножки кисты яичника, пельвиоперитонит, апоплексия яичника.

Боли в эпигастральной области, сходные с таковыми при гастритическом и гастроэнтеритическом варианте острых ПТИ, возможны при инфаркте миокарда, чаще всего при его локализации в области задней стенки левого желудочка, при пневмонии, особенно нижнедолевой. В отличие от болей в животе другой этиологии при острых диарейных инфекциях боли схваткообразные, отсутствуют чёткая локальная болезненность и симптомы раздражения брюшины.

## РВОТА

Рвоту при острых диарейных инфекциях наблюдают довольно часто. Она может быть однократной, повторной или многократной; скудной или обильной («рвота полным ртом»); съеденной пищей, с жёлчью, с кровью. Рвота при острых диарейных инфекциях возникает в результате воспалительных изменений слизистой оболочки, увеличения проницаемости мембран клеток из-за действия эндотоксина-ЛПС возбудителя и значительного выделения жидкости в просвет верхних отделов ЖКТ, обратной перистальтики. Большую роль в возникновении рвоты играет синдром интоксикации, характерный для большинства острых диарейных инфекций. Рвоту в связи с интоксикацией часто отмечают в начальном периоде инфекций, не относящихся к группе острых диарейных (рожа, менингококковая инфекция, тропическая малярия). Рвота может быть симптомом острых хирургических и гинекологических заболеваний, токсикоза первой половины беременности, декомпенсации сахарного диабета, абстинентного синдрома у больных хроническим алкоголизмом и наркоманией, отравления солями тяжёлых металлов, ядовитыми грибами, фосфорорганическими соединениями и суррогатами алкоголя. Учёт предшествующей тошноты и непосредственного облегчения после рвоты позволяет отличить гастритический её генез от церебрального, когда эти два признака отсутствуют. Церебральная рвота характерна для гипертонического криза, субарахноидального кровоизлияния, острого нарушения мозгового кровообращения.

## ДИАРЕЯ

Диарею наблюдают у большинства больных острыми диарейными инфекциями. Чаще всего она становится первым поводом для обращения к врачу.

Известно четыре типа диареи, обусловленных различными патогенетическими механизмами:

- ✦ секреторная;
- ✦ гиперэкссудативная;

- ✧ гиперосмолярная;
- ✧ гипер- и гипокинетическая.

Каждому заболеванию кишечника свойственен тот или иной вид диареи, а иногда их сочетание.

### **Секреторная диарея**

Основа развития секреторной диареи — усиление секреции натрия и воды в просвет кишки. Реже она обусловлена снижением всасывательной способности кишечника. Пример секреторной диареи — диарея при холере. Экзотоксин (холероген) проникает через рецепторные зоны в энтероциты и активирует аденилатциклазу, которая способствует усилению синтеза циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Это приводит к повышению секреции энтероцитами электролитов и воды в просвет кишки. Определённую роль отводят простагландинам, стимулирующим синтез цАМФ. Помимо холеры, секреторную диарею наблюдают и при других острых диарейных инфекциях — сальмонеллёзе, эшерихиозе, клебсиеллёзе. Она может возникать и при заболеваниях неинфекционной природы: терминальном илеите, постхолецистэктомическом синдроме, поражении поджелудочной железы (так называемая панкреатическая холера), ворсинчатой аденоме прямой кишки. При секреторной диарее осмотическое давление каловых масс ниже осмотического давления плазмы крови. Фекалии у больных водянистые, обильные, иногда зелёного цвета.

### **Гиперэкссудативная диарея**

Возникновение гиперэкссудативной диареи обусловлено выделением слизи и пропотеванием плазмы крови и сывороточных белков в просвет кишки. Этот вид диареи характерен для воспалительных процессов в кишечнике, в том числе для шигеллёза, кампилобактериоза, сальмонеллёза и клостридиоза. Гиперэкссудативная диарея возможна и при неинфекционных заболеваниях, в частности при ЯК, болезни Крона, лимфоме и карциноме кишечника. Осмотическое давление каловых масс выше осмотического давления плазмы крови. Фекалии у больных жидкие, с примесью слизи, крови и гноя.

### **Гиперосмолярная диарея**

Данный вид диареи возможен при некоторых острых диарейных инфекциях из-за нарушения всасывания в тонкой кишке.

Гиперосмолярную диарею наблюдают при синдроме мальабсорбции, нарушении всасывания в тонкой кишке одного или нескольких питательных веществ и нарушении обменных процессов. Основой развития синдрома мальабсорбции считают не только морфологические изменения слизистой оболочки, но и функциональные нарушения ферментных систем, моторики и транспортных механизмов, а также развивающийся дисбактериоз. Мальабсорбция — патогенетическая основа развития диареи при ротавирусном гастроэнтерите. Гиперосмолярная диарея возможна при злоупотреблении солевыми слабительными. Осмотическое давление каловых масс выше осмотического давления плазмы крови. Фекалии у больных обильные, жидкие, с примесью полупереваренной пищи.

### **Гипер- и гипокинетическая диарея**

Этот вид диареи возникает при нарушениях транзита кишечного содержимого, обусловленных повышением или понижением моторики кишки. Её часто наблюдают у больных с синдромом раздражённого кишечника, при неврозах и злоупотреблении слабительными и антацидами. Осмотическое давление каловых масс соответствует осмотическому давлению плазмы крови. Фекалии у больных жидкие или кашицеобразные, необильные.

## **ДЕГИДРАТАЦИЯ**

Обезвоживание (дегидратация) — важнейший синдром, развивающийся вследствие поражения ЖКТ при острых диарейных инфекциях, обусловленный потерей

организмом жидкости и солей при рвоте и диарее. Обезвоживание различной степени возникает при большинстве острых кишечных инфекций. У взрослых развивается изотонический тип обезвоживания. Возникает трансудация бедной белком изотонической жидкости, которая не может реабсорбироваться в толстой кишке. Нарастает гемоконцентрация. Происходит потеря не только воды, но и электролитов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ . Синдром обезвоживания при острых диарейных инфекциях часто приводит к метаболическому ацидозу, в тяжёлых случаях — декомпенсированному. Изредка при преобладании рвоты возможен метаболический алкалоз.

В.И. Покровский (1978) предложил классификацию обезвоживания по степени его выраженности. Согласно этой классификации различают четыре степени обезвоживания: при I степени потеря массы тела не превышает 3%, при II степени — 4–6%, при III степени — 7–9%, при IV степени — 10% и более (табл. 14-2). При выраженном обезвоживании развивается гиповолемический шок. Характеристика II степени обезвоживания соответствует I фазе шока (компенсированный), III степени — II фазе шока (субкомпенсированный), IV степени — III фазе шока (декомпенсированный).

**Таблица 14-2.** Клинико-лабораторная характеристика синдрома обезвоживания при острых диарейных инфекциях (по В.И. Покровскому)

Показатели	Степень дегидратации			
	I	II	III	IV
Потери жидкости относительно массы тела	До 3%	4–6%	7–9%	10% и более
Рвота	До 5 раз	До 10 раз	До 20 раз	Множественная, без счёта
Жидкий стул	До 10 раз	До 20 раз	Множественно	Без счёта, под себя
Жажда, сухость слизистой оболочки полости рта	Умеренно выражены	Значительно выражены	Значительно выражены	Резко выражены
Цианоз	Отсутствует	Бледность кожи, цианоз носогубного треугольника	Акроцианоз	Диффузный цианоз
Эластичность кожи и тургор подкожной клетчатки	Не изменены	Снижены у пожилых	Резко снижены	Резко снижены
Изменение голоса	Отсутствует	Ослаблен	Осиплость голоса	Афония
Судороги	Отсутствуют	Икроножных мышц, кратковременные	Продолжительные и болезненные	Генерализованные клонические; «рука акушера», «конская стопа»
Пульс	Не изменён	До 100 в минуту	До 120 в минуту	Нитевидный или не определяется
Систолическое АД	Не изменено	До 100 мм рт.ст.	До 80 мм рт.ст.	Менее 80 мм рт.ст., в части случаев не определяется
Индекс гематокрита	0,40–0,46	0,46–0,50	0,50–0,55	Более 0,55
pH крови	7,36–7,40	7,36–7,40	7,30–7,36	Менее 7,30

Дефицит основ- ный в крови	Отсутствует	2–5 ммоль/л	5–10 ммоль/л	Более 10 ммоль/л
Состояние гемо- стаза	Не изменено	Не изменено	Лёгкая гипокоагуляция	Усиление I и II фазы свёртывания и повы- шение фибринолиза, тромбоцитопения
Нарушение обмена электролитов	Отсутствует	Гипокалиемия	Гипокалиемия и гипо- натриемия	Гипонатриемия и гипо- калиемия
Диурез	Не изменён	Олигурия	Олигоанурия	Анурия

### Лечение нарушений желудочно-кишечного тракта при диарейных инфекциях

Основу лечения острых инфекций, сопровождающихся обезвоживанием, составляет регидратационная терапия. Её проводят в целях восстановления водно-электролитного и кислотно-основного состояния организма.

Регидратацию осуществляют полиионными кристаллоидными растворами (трисоль\*, хлосоль\*, ацесоль\*). Коллоидные растворы (гемодез\*, реополиглюкин\*) можно использовать в целях дезинтоксикации лишь при отсутствии обезвоживания. У большинства больных с I–II степенями обезвоживания используют растворы оральных регидратационных солей: цитраглюкосолан\*, глюкосолан\*, регидрон\*. Регидратационная терапия — основа лечения острых инфекций, сопровождающихся синдромом обезвоживания.

Регидратационную терапию (внутривенную и пероральную) осуществляют в два этапа.

1. Ликвидация имеющихся потерь жидкости. Объём введённых растворов в процентах от массы тела соответствует степени обезвоживания, скорость введения также зависит от степени обезвоживания (от 30–40 мл/мин при I степени до 120–130 мл/мин при IV степени).
2. Коррекция продолжающихся потерь жидкости.

Помимо регидратации применяют следующие группы препаратов для коррекции желудочно-кишечных нарушений при инфекционных болезнях.

- Сорбенты (полифепан\* по 1 ст. ложке 3–4 раза в день, полисорб\*, карболонг\* и др.) в целях уменьшения интоксикации.
- Смекта\* (смектит диоктаэдрический) — препарат многоцелевого действия (сорбент и протектор, защищающий слизистую оболочку кишечника). Применяют по 3–4 пакета (9–12 г) в день.
- Эубиотики (линекс\* по 2 капсулы 3 раза в день, бифидумбактерин форте\* аципол\*, биоспорин\* и др.).
- Ферментные препараты — ораза\*, абомин\*, панкреатин и др. — по 1 таблетке (драже) 3 раза в день во время еды.
- Метоклопрамид — блокатор дофаминовых рецепторов — в целях уменьшения рвоты и диспепсических нарушений применяют по 10 мг 1–3 раза в день внутримышечно 1–2 дня.
- Спазмолитики при болевом синдроме: дротаверин по 0,04 г 3 раза в сутки внутрь или 1 мл 2% раствора внутримышечно 1–2 раза в сут; папаверин; препараты красавки (белластезин\*, бесалол\*).
- Индометацин — ингибитор биосинтеза простагландинов, способствующий купированию секреторной диареи. Назначают по 50 мг 3 раза с интервалом в 3 ч в течение 1 или 2 сут.

- Октреотид — ингибитор синтеза активных секреторных агентов, способствующий снижению секреции и моторной активности. Выпускается в ампулах по 0,05, 0,1 и 0,5 мг. Вводят подкожно 1–2 раза в сут.
- Препараты кальция, активирующие фосфодиэстеразу, которая препятствует образованию цАМФ. Рекомендуют применение 0,5 г кальция глюконата *per os* 2 раза с интервалом в 12 ч.
- Кишечные антисептики, эффективные в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий, дизентерийных амёб и грибов рода *Candida*:
  - ✦ интетрикс\* по 1–2 капсуле 3 раза в сут;
  - ✦ энтерол\* — противодиарейный препарат биологического происхождения (получают из дрожжей *Saccharomyces boulardii*) назначают по 1–2 капсулы 2 раза в сут.
- Антибиотики и фторхинолоны используют для лечения четырёх кишечных инфекций: холеры, шигеллёзов, иерсиниозов и кампилобактериозов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Рекомендации по обследованию и лечению больных с синдромом диспепсии / Под общ. ред. В.Т. Ивашкина, А.А. Шептулина. — М.: Литтерра, 2003. — 540 с.

Юшук Н.Д., Бродов Л.Е. Острые кишечные инфекции: Диагностика и лечение. — М.: Медицина, 2001. — 304 с.

Guerrant R.L., Van Gilder T., Steiner T.S. et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea // Clin. Infect. Dis. — 2001. — Vol. 32. — P. 331–350.

Kosek M., Bern C., Guerrant R.L. The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000 // Bull. World Health Organ. — 2003. — Vol. 81. — P. 197–204.

Mandell, Bennett, Dolin. Principles and Practice of Infectious Diseases. — 6th ed. // Copyright. — Churchill Livingstone, An Imprint of Elsevier, 2005. — 412 p.

Talley N.J., Stanghellini V., Heading R.C. et al. Functional gastroduodenal disorders / Rome II: A multinational consensus Documents on functional gastrointestinal disorders // Gut. — 1999. — Vol. 45. — Suppl. 11. — P. 1137–1142.

Wilhelmi I., Roman E., Sanchez-Fauquier A. Viruses causing gastroenteritis // Clin. Microbiol. Infect. — 2003. — Vol. 9. — P. 247.

# Глава 15

## Гепатолиенальный синдром

Гепатолиенальный синдром — сочетанное увеличение селезёнки и печени, обусловленное как защитной реакцией на микробную агрессию, так и специфическим совместным поражением этих органов. Сочетанная реакция печени и селезёнки обусловлена их анатомо-физиологической общностью, в частности, участием в системной воспалительной реакции, неспецифических защитных реакциях, формировании специфического иммунитета.

### КЛАССИФИКАЦИЯ

Общепринятой классификации нет. В практической деятельности гепатолиенальный синдром классифицируют следующим образом.

- По степени выраженности увеличения органов:

- ✧ лёгкая (слабая);
- ✧ умеренная;
- ✧ резкая (сильная).

- По консистенции органов:

- ✧ мягкая;
- ✧ плотноватая;
- ✧ плотная;
- ✧ «каменисто»-плотная.

- По чувствительности:

- ✧ безболезненная;
- ✧ чувствительная,
- ✧ болезненная;
- ✧ резко болезненная.

- По продолжительности:

- ✧ кратковременная — до 1 нед;
- ✧ острая — до 1 мес;
- ✧ подострая — до 3 мес;
- ✧ хроническая — более 3 мес.

Оценивают также поверхность органов (гладкая, бугристая).

### КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

При лёгкой степени выраженности гепатолиенального синдрома печень выступает из-под края рёберной дуги на 1–2 см, селезёнка пальпируется в подреберье или её увеличение определяют перкуторно. При умеренной степени гепатолиенального синдрома печень выступает из-под края рёберной дуги на 2–4 см, селезёнка пальпируется у рёберного края или выступает из-под него на 1–2 см. Резко

выраженный гепатолиенальный синдром характеризуется увеличением печени более чем на 4 см, селезёнки — более 2 см ниже рёберного края. Мягкая консистенция органов характерна для острых инфекций, плотноватая — для острых и подострых инфекций, обычно протекающих с выраженной лихорадкой или органными поражениями (вирусные гепатиты, малярия). Плотная консистенция печени и селезёнки свойственна хроническим инфекциям (гепатитам, рецидивирующей или нелеченной малярии, бруцеллёзу). Каменистая плотность органов, особенно печени, характерна для паразитарных (эхинококкоз) или опухолевых поражений (гепатоцеллюлярная карцинома). Чаще печень и селезёнка безболезненны или чувствительны при пальпации, более выраженная болезненность наблюдается при значительном и быстром увеличении органов, например при гемолизе. Резкая болезненность может указывать на местный нагноительный процесс (абсцесс печени при амёбиазе, абсцесс селезёнки при сепсисе). При инфекционных болезнях, сопровождающихся значительной спленомегалией (инфекционный мононуклеоз), следует соблюдать осторожность при осмотре и транспортировке больного в связи с опасностью разрыва селезёнки.

При острых и хронических инфекционных болезнях в основе увеличения размеров органов лежат такие факторы, как отёк, гиперемия, инфильтрация лимфоидными элементами или гранулоцитами, пролиферация и гиперплазия макрофагально-гистиоцитарных элементов, разрастание соединительной ткани. Гепатолиенальный синдром сопровождается нарушением функций печени и селезёнки (патология пигментного обмена, изменение белкового состава плазмы, гиперферментемия, анемия, лейкопения, тромбоцитопения и др.).

Гепатолиенальный синдром при многих распространённых инфекционных болезнях (табл. 15-1) имеет важное диагностическое значение (малярия, инфекционный мононуклеоз, бруцеллёз, брюшной тиф и паратифы А и В, сыпной тиф и другие риккетсии, сепсис). Гепатолиенальный синдром позволяет полностью исключить грипп и другие ОРВИ, кроме аденовирусной инфекции, холеру, дизентерию и ряд других заболеваний.

**Таблица 15-1.** Частота гепатолиенального синдрома при инфекционных и паразитарных болезнях

Регистрация гепатолиенального синдрома	Нозологические формы
Постоянно встречается	Висцеральный лейшманиоз, инфекционный мононуклеоз, клещевой возвратный боррелиоз, малярия, эпидемический возвратный тиф
Часто встречается, характерен	Бруцеллёз, брюшной тиф, ВИЧ-инфекция, мононуклеозоподобный синдром, ВГВ, ВГВ с дельта-антигеном, острый ВГС, хронические вирусные гепатиты, лептоспироз, листериоз (септическая форма), описторхоз (острая фаза), паратифы А, В, риккетсии, сепсис, сыпной тиф, трипаносомозы; фасциолёз (острая фаза), ЦМВИ врождённая; чума (септическая форма)
Возможен	Аденовирусная инфекция, ВГА и ВГЕ, гистоплазмоз хронический диссеминированный; доброкачественный лимфоретикулёз, иерсиниоз генерализованный, корь, краснуха, ку-лихорадка; лихорадка Марбург, орнитоз, псевдотуберкулёз генерализованный, сальмонеллёз генерализованный, токсоплазмоз острый приобретённый, трихинеллёз, ЦМВИ приобретённая, шистосомозы (острый период)
Редко, не характерен	Ветряная оспа, ГЛПС; ВГС острый, герпес простой генерализованный, жёлтая лихорадка, КГЛ, ГЛД, лихорадка Ласса, лихорадка паппатачи, лихорадка Эбола, микоплазмоз лёгочный, натуральная оспа, ОГЛ, опоясывающий лишай, ПТИ, стронгилоидоз, энтеровирусная инфекция



Не встречается	Амёбиаз, анкилостомидоз, аскаридоз, балантидиаз, бешенство, ботулизм, грипп, дизентерия, иксодовый клещевой боррелиоз, кампилобактериоз, кандидоз, клещевой энцефалит, кожный лейшманиоз, кокцидиидоз, коро- навирусная инфекция, лимфоцитарный хориоменингит, ЛЗН, парагрипп, эпидемический паротит, полиомиелит, прионные болезни, реовирусная инфекция, респираторно-синцитиальная инфекция, ротавирусная инфекция, столбняк, токсокароз, трихоцефалёз, филяриатозы, холера, цестодозы, эшерихиоз, японский энцефалит
----------------	---

Помимо метода перкуссии и пальпации, увеличение печени и селезёнки диагностируют с помощью УЗИ и КТ. При метеоризме селезёнка стесняется в подреберье и может быть недоступна пальпации. При сепсисе, сыпном тифе селезёнка мягкая, плохо определяется пальпаторно и слабозохогенна. При наличии свободного газа в брюшной полости (перфорация полого органа) затруднительно определение границ печени. КТ используют для детального исследования структуры органов в плане дифференциальной диагностики (рис. 15-1).

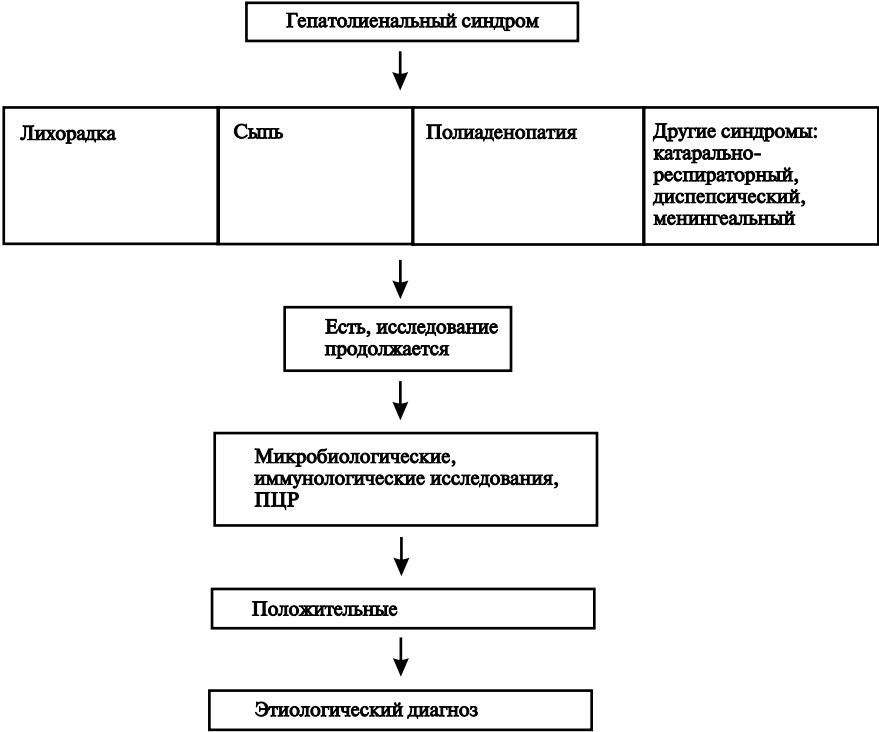


Рис. 15-1. Дифференциально-диагностический алгоритм при гепатолиенальном синдроме.

**ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ**

Наличие гепатолиенального синдрома не требует применения специальных методов лечения. Регресс гепатолиенального синдрома на фоне проводимой этиотропной терапии свидетельствует о её эффективности.

# Глава 16

## Менингеальный синдром

Менингеальный синдром — симптомокомплекс, отражающий диффузные поражения оболочек головного и спинного мозга.

### КЛАССИФИКАЦИЯ

Менингеальный синдром классифицируют по нескольким критериям.

- По степени выраженности:
  - ✧ сомнительный;
  - ✧ слабо выраженный;
  - ✧ умеренно выраженный;
  - ✧ резко выраженный.
- По наличию всех характерных симптомов:
  - ✧ полный;
  - ✧ неполный.

### ПАТОГЕНЕЗ

Менингеальный синдром может быть обусловлен воспалительным процессом и сосудистыми расстройствами в оболочках мозга, ликворной гипертензией.

### КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

В понятие «менингеальный синдром» включают субъективные нарушения и объективные симптомы, определяемые при осмотре больного.

Кардиальный менингеальный симптом — головная боль, характеризующаяся значительной интенсивностью (больные стонут, хватаются за голову, дети кричат), диффузностью (болит вся голова) и ощущением распираания. Больные испытывают давление на глаза, уши, затылок. Головная боль может сопровождаться болями в области шеи и по ходу позвоночника, усиливается при перемене положения тела, громких звуках, ярком свете. При преимущественном поражении оболочек спинного мозга головная боль может быть умеренной. Она уменьшается после приёма петлевых диуретиков, после эвакуации СМЖ во время выполнения спинномозговой пункции.

Головная боль, как правило, сопровождается тошнотой и часто рвотой. Рвота не связана с приёмом пищи, возникает внезапно, фонтаном. Помимо повышенной чувствительности к акустическим

и фотораздражителям, отмечают выраженную гиперестезию кожи. Болевые ощущения возникают при пальпации, поглаживании кожи наружной поверхности бёдер, плеч и особенно живота, что в сочетании с тошнотой и рвотой имитирует картину острого живота.

Из объективных симптомов менингеального синдрома наиболее демонстративны ригидность мышц затылка, верхний и нижний симптомы Брудзинского, симптом Кернига. У детей — симптом посадки («треножника»), симптом Лесажа (подвешивания), у детей до года — выбухание, напряжение и прекращение пульсации большого родничка.

Ригидность мышц затылка проверяют в положении лёжа на спине путём сгибания головы при сомкнутых челюстях. При положительном симптоме больной не достаёт подбородком до грудины, что обусловлено повышением мышечного тонуса в мышцах-разгибателях головы. Выраженность этого симптома может быть слабой, когда больной не достаёт подбородком до грудины на 1–2 см, умеренной — подбородок не достаёт до грудины на 3–5 см, резко выраженный — голова не сгибается от вертикального положения или запрокинута назад. Ригидность мышц затылка следует отличать от корешкового симптома Нери, при котором сгибание головы затруднено или невозможно из-за болевой реакции. Ригидность мышц затылка может сочетаться с симптомом Нери. Затруднения при сгибании головы могут быть связаны с поражением шейного отдела позвоночника (остеохондроз) у лиц старших возрастных групп.

Верхний симптом Брудзинского — рефлекторное сгибание ног в тазобедренных и коленных суставах при сгибании головы (при проверке ригидности мышц затылка). Симптом Кернига проверяют в положении лёжа на спине на ровной поверхности. Ногу сгибают в тазобедренном и коленном суставах под прямым углом, а затем разгибают в коленном суставе. При положительном симптоме полное разгибание невозможно из-за повышения тонуса мышц-сгибателей. Симптом проверяют с обеих сторон. Степень выраженности симптома Кернига может быть различной — от резко положительного (нога почти не разгибается) до слабо положительного (ногу удаётся разогнуть почти полностью). Симптом Кернига, как правило, выражен с обеих сторон одинаково, но при различиях мышечного тонуса в конечностях, наличии пареза ноги возможна асимметрия. При сочетании менингеального и корешкового синдромов при разгибании ноги вероятна болевая реакция. В этих случаях нужно проверить наличие симптома Ласага. Симптом Кернига может имитировать поражения коленных суставов, которые сопровождаются их тугоподвижностью. При проверке симптома Кернига возможно рефлекторное сгибание второй ноги в тазобедренном и коленном суставах — нижний симптом Брудзинского.

У детей показателен симптом посадки («треножника»): ребёнка сажают на ровную горизонтальную поверхность с вытянутыми вперед ногами. При положительном симптоме он откидывается назад и опирается на руки или сгибает ноги. В сомнительных случаях можно согнуть голову вперед. При этом происходит сгибание ног. У детей до года наиболее демонстративен симптом Лесажа (подвешивания): ребёнка поднимают, держа за подмышки, при этом он поджимает ноги к животу и их не удаётся выпрямить. При открытом большом родничке характерно его выбухание, напряжение и прекращение пульсации.

Степень выраженности менингеального синдрома может быть различной — от незначительной до резкой (при гнойных менингитах). В поздние сроки болезни при отсутствии адекватного лечения больные принимают характерную менингеальную позу: на боку с запрокинутой головой и прижатыми к животу ногами («поза легавой собаки»). У больного могут определяться все менингеальные

симптомы — полный менингеальный синдром, или часть симптомов отсутствует — неполный менингеальный синдром, что часто наблюдается при серозных вирусных менингитах.

При преимущественном поражении оболочек головного мозга более выражена ригидность мышц затылка, при вовлечении в процесс оболочек спинного мозга — симптом Кернига.

### ЭТИОЛОГИЯ

Этиология менингеального синдрома представлена на рис. 16-1.

Менингеальный синдром может быть обусловлен воспалительным процессом, вызванным различной микробной флорой (менингит, менингоэнцефалит) или невоспалительными поражениями оболочек мозга. В этих случаях употребляют термин «менингизм». В случае воспаления этиологическим фактором могут быть бактерии (бактериальные менингиты), вирусы (вирусные менингиты), грибы (грибковые менингиты) простейшие (токсоплазмы, амёбы).

Для дифференциальной диагностики между воспалительными поражениями оболочек мозга и менингизмом необходимо исследование СМЖ, полученной при спинномозговой пункции.

В качестве дополнительных методов используют осмотр глазного дна, рентгенографию черепа, эхоэнцефалографию (у детей до года — сонографию), ЭЭГ, КТ и МРТ головного мозга. При наличии у больного менингеального синдрома целесообразен следующий алгоритм действий (рис. 16-2).

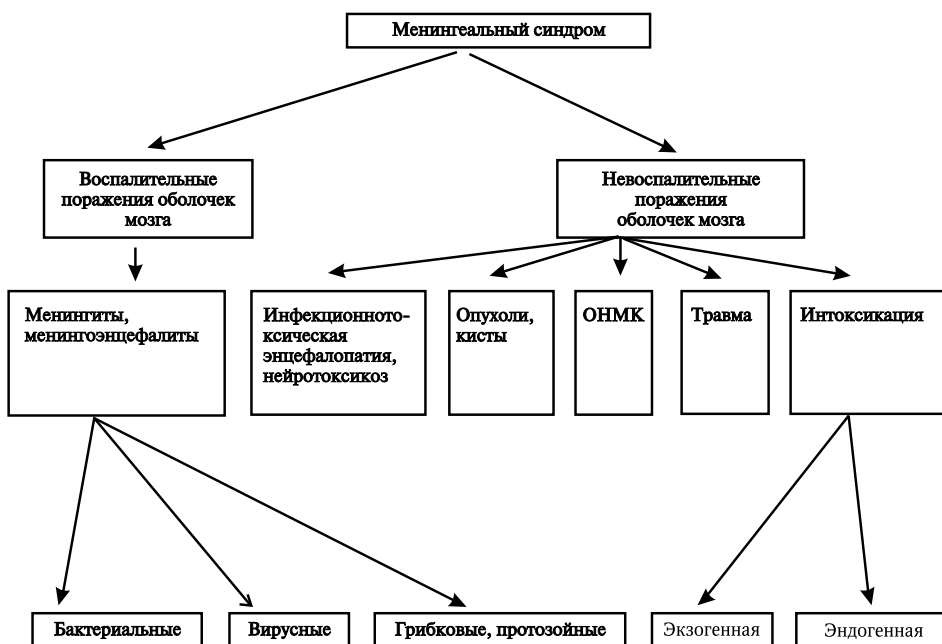


Рис. 16-1. Этиология менингеального синдрома.

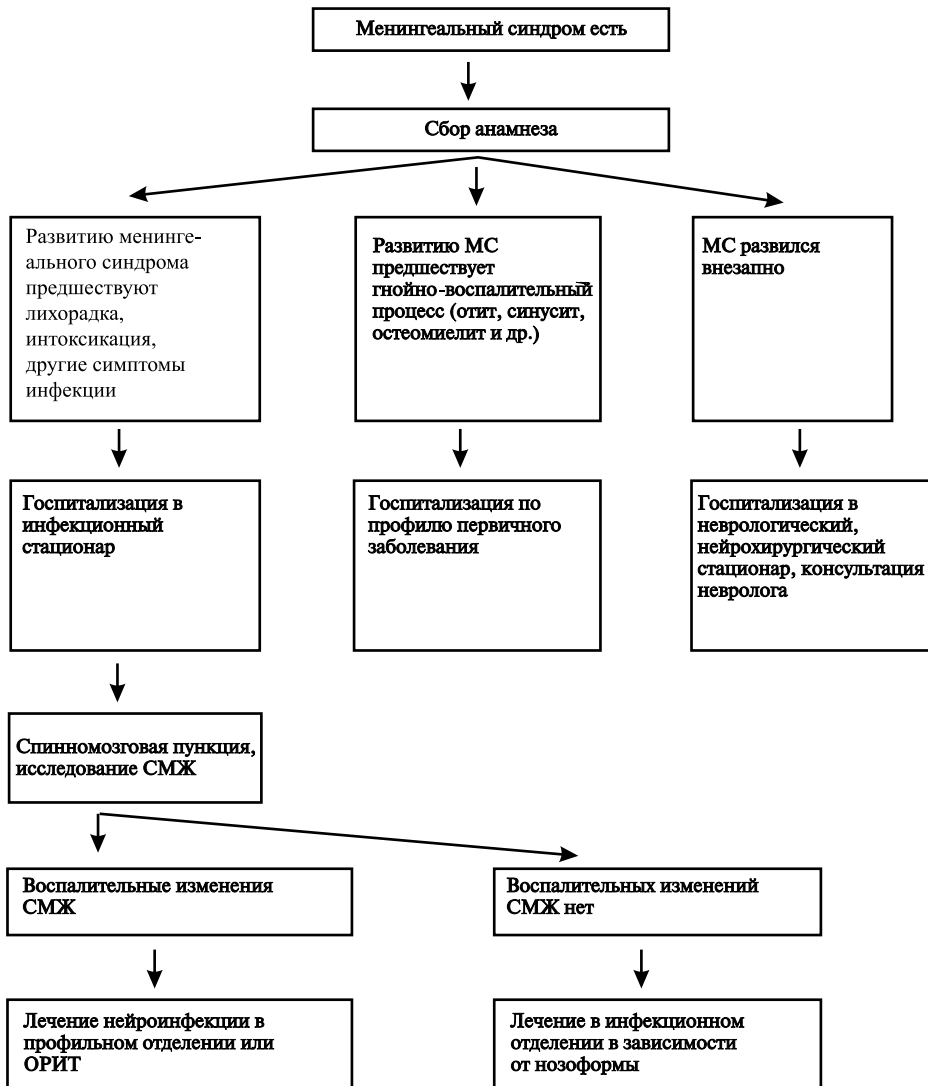


Рис.16-2. Диагностический алгоритм при менингеальном синдроме.

## ЛЕЧЕНИЕ

Лечебные мероприятия при менингеальном синдроме зависят от этиологического фактора. При нейроинфекциях (менингиты, менингоэнцефалиты) проводят этиотропную терапию, которую сочетают с патогенетической. При отсутствии нейроинфекции проводят патогенетическую терапию. Её основные направления:

- ✧ дегидратация с использованием петлевых и осмотических диуретиков;
- ✧ дезинтоксикация путём инфузий кристаллоидных (полионные растворы, поляризующий раствор) и коллоидных растворов в соотношении 2:1 в объёме 10 мл/кг массы тела и более;
- ✧ анальгетики, седативные препараты.

# РАЗДЕЛ IV

---

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЗАБОЛЕВАНИЯМ

**Глава 17.** Бактериозы

**Глава 18.** Вирусные инфекции

**Глава 19.** Протозоозы

**Глава 20.** Гельминтозы

**Глава 21.** Болезни, вызываемые членистоногими

# Глава 17

## Бактериозы

Бактериозы (бактериальные инфекции) — обширная группа инфекционных болезней, вызываемых патогенными и условно-патогенными бактериями: возбудителями бактериальных кишечных (*S. typhi*, *V. cholerae*, *Cl. botulinum*, *Brucella spp.* и др.), кровяных инфекций (*Y. pestis*, *Fr. tularensis*, *B. recurrentis*, *R. prowazekii*, *C. burnetii* и др.), инфекций дыхательных путей (*C. diphtheriae*, *S. pyogenes*, *B. pertussis*, *N. meningitidis* и др.) и наружных покровов (*B. anthracis*, *Cl. tetani*, *S. pyogenes* и др.). Известно, что в биосфере обитает до  $10^{45}$  бактерий, из них идентифицировано не более 10%. Сегодня человечеству известно около 3 тыс. патогенных микроорганизмов, из них более тысячи составляют вирусы, остальные — бактерии и грибы.

Возникновение бактериальных инфекций (бактериозов) зависит от многих факторов: патогенности и вирулентности бактерий, инфицирующей дозы, способа и пути проникновения, иммунологической реактивности макроорганизма. Факторы вирулентности, контролируемые хромосомными и плазмидными генами, определяют способность микроорганизмов избирательно прикрепляться (адсорбироваться) на клетках (адгезия, тропность), размножаться на их поверхности (колонизация), проникать в клетки макроорганизма (пенетрация), противостоять факторам неспецифической резистентности и иммунной защиты организма (агрессия) за счёт структур бактериальной клетки: капсулы, клеточной стенки, ЛПС грамотрицательных бактерий, которые подавляют миграцию лейкоцитов, препятствуют фагоцитозу.

Для подавления иммунитета патогенные микроорганизмы продуцируют ферменты: протеазы, разрушающие иммуноглобулины; коагулазу, свёртывающую плазму крови; фибринолизин, растворяющий сгустки фибрина; лецитиназу, растворяющую лецитин в оболочках клеток человека.

Один из мощных факторов агрессии бактерий — токсины, играющие основную роль в патогенезе инфекционного процесса и определяющие клиническую картину заболевания. Бактериальные токсины могут быть секретируемыми (экзотоксин) и несекретируемыми (эндотоксин). По механизму действия экзотоксины делятся на четыре типа:

- цитотоксины (блокируют синтез белка на субклеточном уровне);
- мембранотоксины [увеличивают проницаемость поверхностной мембраны эритроцитов (гемолизин) и лейкоцитов (лейкоцидины), разрушая их];

- функциональные блокаторы (токсины, блокирующие функции определённых тканевых систем);
- эксфолиатины и эритрогенины (имитируют структуры субъединиц гормонов, ферментов, нейромедиаторов макроорганизма и блокируют функциональную активность этих соединений).

Эндотоксины от экзотоксинов отличаются меньшей специфичностью действия, меньшей токсичностью, большей термостабильностью. Эндотоксины угнетают фагоцитоз, вызывают одышку, диарею, ослабление сердечной деятельности, понижение температуры тела; малые дозы эндотоксина могут вызывать обратный эффект.

## САЛЬМОНЕЛЛЁЗЫ

**Сальмонеллёзы** — группа инфекционных болезней человека и животных, возбудители которых — бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, рода *Salmonella*, представленного двумя видами — *S. enterica* и *S. bongori*, среди которых выделяют семь подвидов.

Сальмонеллы имеют три основных антигена:

- О-соматический (термостабильный);
- Н-жгутиковый (термолабильный);
- К-поверхностный (капсульный).

Кроме того, у некоторых серотипов сальмонелл описаны и другие антигены:

- Vi-антиген (один из компонентов О-антигена);
- М-антиген (слизистый).

В настоящее время известно более 2,5 тыс. серологических вариантов сальмонелл. Серо- и фаготипирование сальмонелл осуществляют в национальных центрах по сальмонеллам, предоставляющих до 60 раз в год информацию о выделении новых серотипов сальмонелл и их эпидемиологии. Идентификацию новых сероваров сальмонелл подтверждает Референс-центр ВОЗ по исследованию сальмонелл (Институт Пастера, Париж), который рекомендует для серотипирования и эпидемиологического надзора за сальмонеллёзами применять диагностическую антигенную схему Кауфмана–Уайта (2001), основанную на серологической идентификации сальмонелл с учётом их антигенной структуры (О, Н, Vi).

Сальмонеллы — грамотрицательные палочки 2–4×0,5 мкм; они подвижны, хорошо растут на простых питательных средах при температуре от 6 до 46 °С (оптимум роста 37 °С). Большинство сальмонелл патогенны как для человека, так и для животных и птиц, но в эпидемиологическом отношении наиболее значимы для человека лишь несколько серотипов, которые вызывают 85–91% сальмонеллёзов человека на всех континентах мира: *S. typhimurium*, *S. enteritidis*, *S. panama*, *S. infantis*, *S. newport*, *S. agona*, *S. derby*, *S. london* и др.

В настоящее время сальмонеллёзы принадлежат к числу наиболее распространённых зоонозов в развитых странах с повсеместной тенденцией к росту заболеваемости. Особенно это касается крупных городов с централизованной системой продовольственного снабжения.

Вспышки сальмонеллёза, обусловленные антибиотикоустойчивыми штаммами сальмонелл и характеризующиеся высокой летальностью, регулярно регистрируют в лечебных учреждениях, особенно в родильных, педиатрических, психиатрических и гериатрических отделениях. Этот вид сальмонеллёза приобрёл черты госпитальной инфекции с контактно-бытовым путём передачи возбудителя.

Основные факторы патогенности сальмонелл — холероподобный энтеротоксин и ЛПС-эндотоксин. Некоторые штаммы обладают способностью к инвазии в эпителий толстой кишки (*S. enteritidis*).

Клинические проявления болезни, вызванной различными серотипами сальмонелл, существенно не отличаются друг от друга, поэтому в настоящее время в



диагнозе указывают лишь клиническую форму болезни и серотип выделенной сальмонеллы, что имеет эпидемиологическое значение.

Брюшной тиф рассматривают отдельно от других сальмонеллёзов ввиду строгой специфичности его возбудителя по отношению к хозяину (антропоноз) и наличию клинических особенностей течения.

## Брюшной тиф

**Брюшной тиф** — острая антропонозная инфекционная болезнь с фекально-оральным механизмом передачи, характеризующаяся циклическим течением, интоксикацией, бактериемией и язвенным поражением лимфатического аппарата тонкой кишки.

### КОД ПО МКБ-10

A01.0. Брюшной тиф.

### ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель — *Salmonella typhi*, принадлежит к роду *Salmonella*, серологической группе D, семейству кишечных бактерий *Enterobacteriaceae*.

*S. typhi* имеет форму палочки с закруглёнными концами, спор и капсул не образует, подвижна, грамтрицательна, лучше растёт на питательных средах, содержащих жёлчь. При её разрушении происходит освобождение эндотоксина. Антигенная структура *S. typhi* представлена О-, Н- и Vi-антигенами, определяющими выработку соответствующих агглютининов.

*S. typhi* относительно хорошо сохраняется при низких температурах, чувствительна к нагреванию: при 56 °С погибает в течение 45–60 мин, при 60 °С — через 30 мин, при кипячении — за несколько секунд (при 100 °С почти мгновенно). Благоприятная среда для бактерий — пищевые продукты (молоко, сметана, творог, мясной фарш, студень), в которых они не только сохраняются, но и способны к размножению.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Брюшной тиф относят к группе кишечных инфекций и типичным антропонозам. Источник инфекции — только человек — больной или бактериовыделитель, из организма которого возбудители брюшного тифа выделяются во внешнюю среду, в основном с испражнениями, реже — с мочой. С испражнениями возбудитель выделяется с первых дней болезни, но массивное выделение начинается после седьмого дня, достигает максимума в разгар болезни и уменьшается в период реконвалесценции. Бактериовыделение в большинстве случаев продолжается не более 3 мес (острое бактериовыделение), но у 3–5% формируется хроническое кишечное или реже — мочевое бактериовыделение. Наиболее опасны в эпидемиологическом отношении мочевые носители в связи с массивностью бактериовыделения.

Для брюшного тифа характерен фекально-оральный механизм передачи возбудителя, который может осуществляться водным, пищевым и контактно-бытовым путём. Передача возбудителя брюшного тифа через воду, преобладавшая в прошлом, играет существенную роль и в настоящее время. Водные эпидемии нарастают бурно, но быстро завершаются, когда прекращают пользоваться заражённым источником воды. Если эпидемии связаны с употреблением воды из загрязнённого колодца, заболевания носят обычно очаговый характер.

Спорадические заболевания в настоящее время нередко обусловлены употреблением воды из открытых водоёмов и технической воды, используемой на различных промышленных предприятиях. Возможны вспышки, связанные с употреблением пищевых продуктов, в которых брюшнотифозные бактерии могут длительно сохраняться и размножаться (молоко). Заражение может происходить также контактно-бытовым путём, при котором факторами передачи становятся

ся окружающие предметы. Восприимчивость к брюшному тифу значительная. Индекс контагиозности составляет 0,4. Наиболее часто заболевают люди в возрасте от 15 до 40 лет.

После перенесённого заболевания вырабатывается стойкий, обычно пожизненный иммунитет, однако в последние годы в связи с антибиотикотерапией больных и её иммунодепрессивным действием, по-видимому, напряжённость и длительность приобретённого иммунитета стали меньше, вследствие чего увеличилась частота повторных заболеваний брюшным тифом.

Для брюшного тифа при эпидемическом распространении характерна летне-осенняя сезонность.

## МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

### Специфические

По эпидемиологическим показаниям (заболеваемость выше 25 на 100 тыс. населения, выезд в страны с высокой заболеваемостью, постоянный контакт с бактерионосителем в условиях, способствующих заражению) проводят вакцинацию брюшнотифозной спиртовой сухой вакциной\* (тифивак\*). Вакцину применяют в возрасте 15–55 лет. Вводят подкожно в дозе 0,5 мл, вторая прививка через 1 мес в дозе 1 мл, ревакцинация через 2 года в дозе 1 мл. С 3-летнего возраста применяют вакцину брюшнотифозную Vi-полисахаридную жидкую\* (вианвак\*) в дозе 0,5 мл подкожно однократно. Ревакцинация в той же дозе через 3 года.

### Неспецифические

Неспецифическая профилактика включает контроль за водоснабжением, обеззараживание питьевой воды, дезинфекцию сточных вод, соблюдение правил приготовления, хранения и реализации продуктов питания, соблюдение личной гигиены, санитарно-просветительную работу с населением, благоустройство жилых мест. Работников пищевых предприятий, детских учреждений обследуют при поступлении на работу, чтобы своевременно выявить носительство (бактериологическое исследование кала, РПГА с О- и Vi-диагностикумами).

В очаге брюшного тифа проводят эпидемиологическое обследование с целью выявить источник возбудителя и факторы передачи. По каждому случаю болезни направляют экстренное извещение в органы Санэпиднадзора. Больных госпитализируют. В очаге проводят заключительную дезинфекцию. За контактными лицами устанавливают наблюдение на 21 день, их обследуют на бактерионосительство. Работников пищевых и детских учреждений, а также детей, посещающих их, не допускают в них, пока не получены результаты обследования (бактериологическое исследование кала, РПГА с Vi-антигеном).

## ПАТОГЕНЕЗ

Для патогенеза брюшного тифа характерны цикличность и развитие определённых патофизиологических и морфологических изменений. Заражение происходит через рот, и первичным местом локализации возбудителей оказывается пищеварительный тракт. Особо следует отметить, что заражение не всегда влечёт за собой развитие болезни. Возбудитель может погибнуть в желудке под влиянием бактерицидных свойств желудочного сока и даже в лимфоидных образованиях тонкой кишки. Преодолев желудочный барьер, возбудитель попадает в тонкую кишку, где происходят его размножение, фиксация солитарными и групповыми лимфоидными фолликулами с дальнейшим накоплением возбудителя, который по лимфатическим сосудам проникает в мезентериальные лимфатические узлы. Эти процессы сопровождаются воспалением лимфоидных элементов тонкой, а нередко и проксимального отдела толстой кишки, лимфангитом и мезаденитом. Они развиваются в течение инкубационного периода, в конце которого возбудитель

прорывается в кровяное русло и развивается бактериемия, которая с каждым днём становится интенсивнее. Под влиянием бактерицидных систем крови лизируется возбудитель, высвобождаются ЛПС и развивается интоксикационный синдром, который проявляется лихорадкой, поражением ЦНС в виде адинамии, заторможенности, нарушений сна, поражением вегетативной нервной системы, характеризующимся бледностью кожных покровов, уменьшением частоты сердечных сокращений, парезом кишечника и задержкой стула. Этот период примерно соответствует первым 5–7 дням болезни. Воспаление лимфоидных элементов кишки достигает максимума и характеризуется как мозговидное набухание.

Бактериемию сопровождает обсеменение внутренних органов, прежде всего печени, селезёнки, почек, костного мозга, в них формируются специфические воспалительные гранулёмы. Этот процесс сопровождается нарастанием интоксикации и появлением новых симптомов: гепатоспленомегалией, усилением нейротоксикоза, характерными изменениями картины крови. Одновременно происходят стимуляция фагоцитоза, синтез бактерицидных антител, специфическая сенсibilизация организма, резко возрастает выделение возбудителя в окружающую среду через жёлчь и мочевыделительную систему. Сенсibilизация проявляется появлением сыпи, элементами которой — очаг гиперергического воспаления в месте скопления возбудителя в сосудах кожи. Повторное проникновение возбудителя в кишечник вызывает местную анафилактическую реакцию в виде некроза лимфоидных образований.

На третьей неделе отмечают тенденцию к снижению интенсивности бактериемии. Органные поражения сохраняются. В кишечнике происходит отторжение некротических масс и формируются язвы, с наличием которых связаны типичные осложнения брюшного тифа — перфорация язв с развитием перитонита и кишечное кровотечение. Следует подчеркнуть, что в развитии кровотечений существенную роль играют нарушения в системе гемостаза.

На 4-й неделе резко снижается интенсивность бактериемии, активируется фагоцитоз, регрессируют гранулёмы в органах, уменьшается интоксикация, снижается температура тела. Происходит очищение язв в кишечнике и начинается их рубцевание, острая фаза болезни завершается. Однако в силу несовершенства фагоцитоза возбудитель может сохраняться в клетках системы моноцитарных фагоцитов, что при недостаточном уровне иммунитета приводит к обострениям и рецидивам болезни, а при наличии иммунологической недостаточности — к хроническому носительству, которое при брюшном тифе рассматривают как форму инфекционного процесса. При этом из первичных очагов в системе моноцитарных фагоцитов возбудитель проникает в кровь, а затем в жёлчь и мочевыделительную систему с формированием вторичных очагов. В этих случаях возможны хронический холецистит, пиелит.

Иммунитет при брюшном тифе длительный, но бывают повторные случаи заболевания через 20–30 лет. В связи с применением антибиотикотерапии и недостаточной прочностью иммунитета повторные случаи заболевания возникают в более ранние сроки.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период составляет от 3 до 21, чаще 9–14 дней, что зависит от дозы проникшего инфекта, его вирулентности, пути заражения (более короткий при пищевом и более длительный при заражении через воду и при прямом контакте) и состояния макроорганизма.

## Классификация

- По характеру течения:
  - ✧ типичный;
  - ✧ атипичный (стёртый, абортный, амбулаторный; редко встречающиеся формы: пневмотиф, менинготиф, нефротиф, колотиф, тифозный гастроэнтерит).

- По длительности:
  - ✧ острый;
  - ✧ с обострениями и рецидивами.
- По тяжести течения:
  - ✧ лёгкий;
  - ✧ средней тяжести;
  - ✧ тяжёлый.
- По наличию осложнений:
  - ✧ неосложнённый;
  - ✧ осложнённый:
    - **специфические осложнения** (кишечное кровотечение, перфорация кишечника, ИТШ),
    - **неспецифические** (пневмония, эпидемический паротит, холецистит, тромбофлебит, отиты и др.).

### Основные симптомы и динамика их развития

Начальный период брюшного тифа характеризуется постепенным или острым развитием интоксикационного синдрома. При современном течении почти одинаково часто встречаются оба варианта.

При постепенном нарастании симптомов в первые дни больные отмечают повышенную утомляемость, нарастающую слабость, познабливание, усиливающуюся головную боль, ухудшение или отсутствие аппетита.

Температура тела ступенеобразно повышается и к 5–7-му дню болезни достигает 39–40 °С. При остром начале уже в первые 2–3 дня все симптомы интоксикации достигают полного развития, т.е. сокращается продолжительность начального периода, следствием чего становятся диагностические ошибки и поздняя госпитализация.

При обследовании больных в начальном периоде болезни обращают на себя внимание некоторая заторможенность и адинамия. Пациенты безучастны к окружающему, на вопросы отвечают односложно, не сразу. Лицо бледное или слегка гиперемированное, иногда немного пастозное. При более короткой инкубации чаще отмечают и более бурное начало болезни.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы в начальном периоде характеризуются относительной брадикардией, артериальной гипотензией. У части больных отмечают кашель или заложенность носа. Аускультативно над лёгкими нередко выслушивают жёсткое дыхание и рассеянные сухие хрипы, что свидетельствует о развитии диффузного бронхита.

Язык обычно утолщён, с отпечатками зубов на боковых поверхностях. Спинка языка покрыта массивным серовато-белым налётом, края и кончик свободны от налёта, имеют насыщенно-розовый или красный цвет. Зев слегка гиперемирован, иногда наблюдают увеличение и гиперемию миндалин. Живот умеренно вздут. Пальпаторно в правой подвздошной области определяют грубое, крупнокалиберное урчание в слепой кишке и мелкокалиберное урчание и болезненность по ходу терминального отдела подвздошной кишки, свидетельствующие о наличии илеита. Определяют укорочение перкуторного звука в илеоцекальной области (симптом Падалки), что обусловлено гиперплазией, наличием мезаденита. Об этом же свидетельствует и положительный «перекрёстный» симптом Штернберга. Стул с наклоном к запору. К концу 1-й недели болезни увеличиваются и становятся доступными пальпации печень и селезёнка.

Гемограмма в первые 2–3 дня характеризуется умеренным лейкоцитозом, а с 4–5-го дня болезни определяют лейкопению со сдвигом влево; их степень зависит от тяжести заболевания. Кроме того, наблюдают анэозинофилию, относительный лимфоцитоз и тромбоцитопению. СОЭ умеренно увеличена. Эти изменения в

гемограмме — закономерное следствие специфического воздействия токсинов брюшнотифозных сальмонелл на костный мозг и скопления лейкоцитов в лимфатических образованиях брюшной полости. Отмечают олигурию. Определяют изменения в урограмме: протеинурию, микрогематурию, цилиндррию, которые укладываются в синдром «инфекционно-токсической почки».

Все симптомы заболевания достигают максимального развития к концу первой — началу второй недели, когда наступает период разгара болезни. Этот период продолжается от нескольких дней до 2–3 нед и является самым тяжёлым для больного. При современном течении этот период болезни значительно короче и легче, его характеризуют нарастание интоксикации и высокая лихорадка, изменения со стороны ЦНС. Больные находятся в состоянии ступора. В тяжёлых случаях они не ориентируются в месте и времени, плохо узнают окружающих, сонливы днём и не спят ночью, ни на что не жалуются, иногда бредят. Эти изменения нервно-психического состояния характеризуют тифозный статус, который при современном течении встречаются редко.

У отдельных больных на второй неделе заболевания возникают небольшие изъязвления на передних нёбных дужках — ангина Дюге. Температура тела в этот период повышена до 39–40 °С и в дальнейшем может иметь постоянный или волнообразный характер.

У 55–70% заболевших брюшным тифом на 8–10-й день болезни на коже возникает характерная экзантема — розовато-красные розеолы диаметром 2–3 мм, расположенные преимущественно на коже живота и нижней части груди, а в случаях обильного высыпания охватывающие и конечности. Сыпь монотипная; как правило, скудная; число элементов редко превышает 6–8. Розеолы нередко слегка возвышаются над уровнем кожи (*roseola elevata*) и хорошо заметны на её бледном фоне. При надавливании или растяжении кожи по краям от розеола они исчезают, после чего возникают вновь, что указывает на их воспалительный характер. При тяжёлых формах сыпь может приобретать петехиальный характер. Длительность существования розеола от 1 до 5 дней, чаще 3–4 дня. После исчезновения сыпи остаётся едва заметная пигментация кожи. Характерен феномен подсыпания, что связано с волнообразным течением бактериемии. Розеола могут появиться и в первые дни периода реконвалесценции при нормальной температуре.

У части больных обнаруживают симптом Филипповича — желтушное окрашивание кожи ладоней и подошв стоп — эндогенную каротиновую гиперхромиию кожи, возникающую вследствие того, что нарушается превращение каротина в витамин А как результат поражения печени.

В разгар болезни сохраняется относительная брадикардия, возникает дикротия пульса, ещё более снижается артериальное и венозное давление, аускультативно — глухость тонов сердца, на верхушке и основании сердца выслушивают негрубый систолический шум.

У больных брюшным тифом наблюдают снижение сосудистого тонуса, а у 1,4% больных — острую сосудистую недостаточность. Внезапная тахикардия может свидетельствовать об осложнениях: кишечном кровотечении, прободении кишечника, коллапсе — и имеет плохое прогностическое значение.

Изменения со стороны органов дыхания в этом периоде выражены явлениями бронхита. Возможна и пневмония, обусловленная как самим возбудителем брюшного тифа, так и сопутствующей микрофлорой.

Изменения со стороны органов пищеварения в разгар заболевания достигают максимальной выраженности. Губы сухие, нередко покрыты корочками, с трещинами. Язык утолщён, густо обложен серо-коричневым налётом, края и кончик его ярко-красного цвета с отпечатками зубов («тифозный», «поджаренный» язык). В тяжёлых случаях язык становится сухим и принимает фулигинозный вид в связи с появлением кровоточащих поперечных трещин. Сухость языка — при-

знак поражения вегетативной нервной системы. Живот вздут. Отмечают задержку стула, в некоторых случаях он жидкий, зеленоватого цвета, иногда в виде «горохового супа». Отчётливыми становятся урчание и болезненность при пальпации илеоцекального отдела кишечника, положительный симптом Падалки. Печень и селезёнка увеличены. Иногда возникает холецистит, причём у женщин он бывает чаще.

В разгар болезни уменьшается количество мочи. Определяют протеинурию, микрогематурию, цилиндурию. Возникает бактериурия, которая иногда приводит к пиелиту и циститу. В отдельных случаях могут развиваться мастит, орхит, эпидидимит, дисменорея, у беременных — преждевременные роды или аборт.

В период разгара болезни могут возникать такие опасные осложнения, как перфорация брюшнотифозных язв и кишечное кровотечение, которые встречаются соответственно у 1–8% и 0,5–8% больных брюшным тифом.

Период разрешения болезни не превышает одной недели и характеризуется снижением температуры, которая нередко перед нормализацией приобретает амфиболический характер, т.е. суточные колебания достигают 2,0–3,0 °С. Исчезает головная боль, нормализуется сон, улучшается аппетит, очищается и увлажняется язык, увеличивается диурез.

При современном течении брюшного тифа температура чаще снижается коротким лизисом без амфиболической стадии. Однако нормальную температуру не следует воспринимать как признак выздоровления. Длительно сохраняются слабость, повышенная раздражительность, лабильность психики, снижение массы тела. Возможна субфебрильная температура как результат вегетативно-эндокринных расстройств. В этом периоде могут быть поздние осложнения: тромбофлебит, холецистит.

В последующем нарушенные функции восстанавливаются, организм освобождается от возбудителей. Это период выздоровления, для которого характерен астеновегетативный синдром в течение 2–4 нед. В периоде выздоровления среди перенёсших брюшной тиф 3–5% становятся хроническими бактерионосителями.

**Обострения и рецидивы.** На спаде болезни, но ещё до нормализации температуры возможны обострения, характеризующиеся задержкой инфекционного процесса: нарастают лихорадка и интоксикация, появляются свежие розеолы, увеличивается селезёнка. Обострения чаще бывают однократными, а при неправильном лечении и повторными. В условиях антибиотикотерапии и при современном течении болезни обострения наблюдают редко.

Рецидивы, или возврат болезни, наступают уже при нормальной температуре и исчезнувшей интоксикации. В современных условиях частота рецидивов увеличилась, что, по-видимому, можно связать с использованием хлорамфеникола, обладающего бактериостатическим действием, и особенно — глюкокортикоидов. Предшественники рецидива — субфебрилитет, сохранение гепатоспленомегалии, анэозинофилии, низкий уровень антител. Клиническую картину рецидива, повторяющую картину брюшного тифа, всё же отличают более лёгкое течение, более быстрый подъём температуры, раннее появление сыпи, менее выраженные симптомы общей интоксикации. Их продолжительность — от одного дня до нескольких недель; возможны два, три рецидива и более.

## Осложнения

**Кишечное кровотечение** чаще возникает в конце второй и на третьей неделе болезни. Оно может быть профузным и незначительным в зависимости от величины ulcerированного кровеносного сосуда, состояния свёртываемости крови, тромбообразования, величины АД и т.д. В ряде случаев имеет характер капиллярного кровотечения из кишечных язв.

Некоторые авторы указывают, что преходящее повышение АД, исчезновение дикотрии пульса, учащение пульса, критическое снижение температуры, понос



заставляют опасаться кишечного кровотечения. Кровотечению способствуют метеоризм и усиленная перистальтика кишечника.

Прямой признак кровотечения — мелена (дѣтгеобразный стул). Иногда в испражнениях отмечают наличие алой крови. Общие симптомы внутреннего кровотечения — бледность кожных покровов, падение АД, учащение пульса, критическое снижение температуры тела, что сопровождается прояснением сознания, активизацией больного и создаёт иллюзию, что его состояние улучшилось. При массивных кровотечениях может развиваться геморрагический шок, что имеет серьёзный прогноз. Вследствие уменьшения объёма циркулирующей крови за счёт депонирования крови в чревных сосудах больные очень чувствительны к кровопотере и общие симптомы кровотечения могут появиться при кровопотерях значительно меньших, чем у здоровых. Наиболее опасны кровотечения из толстой кишки. Кровотечения могут быть однократными и повторными — до шести раз и более, из-за нарушений свѣртываемости крови могут длиться по несколько часов.

Более грозное осложнение — **прободение кишки**, которое встречают у 0,5–8% больных. Наблюдения свидетельствуют, что зависимость между анатомическими изменениями и тяжестью интоксикации отсутствует, поэтому затрудняется возможность предсказать развитие перфорации. Чаще она возникает в терминальном отделе подвздошной кишки на расстоянии примерно 20–40 см от илеоцекального клапана. Обычно возникает одно (реже два или три и более) перфоративное отверстие размерами до двухрублёвой монеты. Изредка прободение возникает в толстой кишке, жѣлчном пузыре, червеобразном отростке, лимфатический аппарат которого активно вовлекается в воспалительный процесс. Перфорации обычно бывают однократными, но встречают трёх- и пятикратные, и возникают они чаще у мужчин.

Клинические проявления перфорации — острая боль в животе, локализующаяся в эпигастральной области несколько правее от срединной линии, мышечное напряжение брюшного пресса, положительный симптом Щѣткина–Блюмберга. Пульс частый, слабого наполнения, лицо бледнеет, кожа покрыта холодным потом, дыхание учащено, в ряде случаев отмечают тяжѣлый коллапс. Наиболее важные клинические признаки прободения кишки — боль, мышечная защита, метеоризм, исчезновение перистальтики. Боль, особенно «кинжальная», не всегда выражена, особенно при наличии тифозного статуса, из-за чего врачи зачастую совершают ошибки при постановке диагноза.

Важные симптомы — метеоризм в сочетании с икотой, рвотой, дизурией и отсутствием печѣночной тупости. Независимо от интенсивности боли у больных определяют местную ригидность мышц в правой подвздошной области, но по мере прогрессирования процесса напряжение мышц живота становится более распространѣнным и выраженным.

Перфорации кишки способствуют метеоризм, повышенная перистальтика, травмы живота. Развитие перитонита возможно и при глубокой пенетрации брюшнотифозных язв, при некрозе мезентериальных лимфатических узлов, нагноении инфаркта селезѣнки, тифозного сальпингита. Способствуют развитию кишечных кровотечений и перфораций поздняя госпитализация и поздно начатая специфическая терапия.

Картина перфорации и перитонита на фоне антибиотикотерапии часто бывает стѣртой, поэтому даже нерезкие боли в животе должны привлечь внимание врача, а нарастание лихорадки, интоксикации, метеоризма, тахикардия, лейкоцитоз крови даже при отсутствии локальных симптомов указывают на развитие перитонита.

У 0,5–0,7% больных, как правило, в периоде разгара болезни развивается ИТШ. Клиническую картину ИТШ характеризуют внезапное резкое ухудшение состояния, озноб, гипертермия, спутанность сознания, артериальная гипотензия, лейко- и нейтропения. Кожа становится бледной, влажной, холодной, нарастают цианоз,

тахикардия, развиваются ДН («шоковое лёгкое»), олигурия. В крови отмечают азотемию (повышается концентрация мочевины и креатинина).

### **Летальность и причины смерти**

При лечении антибиотиками летальность менее 1%, основные причины смерти — перитонит, ИТШ.

### **ДИАГНОСТИКА**

Диагностика брюшного тифа основана на эпидемиологических, клинических и лабораторных данных.

#### **Клиническая диагностика**

Из эпидемиологических данных существенны контакт с лихорадящими больными, употребление необеззараженной воды, немытых овощей и фруктов, некипячёного молока и молочных продуктов, приготовленных из него и приобретённых у частных лиц, питание в предприятиях общественного питания с признаками санитарного неблагополучия, высокая заболеваемость кишечными инфекциями в месте пребывания больного. Из клинических данных наиболее важны высокая лихорадка, розеолёзная сыпь, адинамия, характерный вид языка, метеоризм, увеличение печени и селезёнки, задержка стула, заторможенность, нарушение сна, головная боль, анорексия. Все больные с лихорадкой неясного генеза должны быть обследованы амбулаторно на брюшной тиф.

#### **Специфическая и неспецифическая лабораторная диагностика**

Наиболее информативный метод — выделение гемокультуры возбудителя. Положительный результат может быть получен на протяжении всего лихорадочного периода, но чаще в начале болезни. Посев крови следует производить в течение 2–3 дней ежедневно, первый раз — желательно до назначения антимикробных препаратов. Кровь берут в количестве 10–20 мл и засевают соответственно на 100–200 мл среды Раппопорта или жёлчного бульона. Со второй недели болезни вплоть до выздоровления возможно выделение копро-, урино- и билиокультуры, однако при положительном результате исследования нужно исключить возможность хронического носительства. Исследование жёлчи проводят на десятый день после нормализации температуры тела. Посевы этих субстратов, а также скарификата розеол, мокроты, СМЖ производят на селективные среды (висмутсульфатный агар, среды Плоскирева, агары Эндо и Левина). Предварительный результат бактериологического исследования может быть получен через двое суток, окончательный, включая определение чувствительности к антибиотикам и фаготипирование, — через 4–5 сут.

Для подтверждения диагноза используют также РА (реакция Видалья), а также более чувствительную и специфическую РНГА с Н-, О- и Vi-антигеном, которая почти полностью вытеснила реакцию Видалья. Исследование проводят при поступлении и через 7–10 сут. Диагностическое значение имеет нарастание титра О-антител в четыре раза или титр 1:200 и выше. Положительная реакция с Н-антигеном свидетельствует о перенесённом ранее заболевании или вакцинации, с Vi-антигеном — о хроническом брюшнотифозном носительстве. В последние годы для диагностики брюшного тифа применяют также ИФА.

#### **Дифференциальная диагностика**

Дифференциальную диагностику проводят со многими болезнями, протекающими с лихорадкой; чаще с гриппом, пневмонией, аденовирусной инфекцией, а также с малярией, бруцеллёзом, лептоспирозом, орнитозом, риккетсиозом, трихинеллёзом, генерализованной формой иерсиниозов, сепсисом, милиарным туберкулёзом (табл. 17-1).



Таблица 17-1. Дифференциальная диагностика брюшного тифа

Признак	Нозологическая форма					
	брюшной тиф	грипп	пневмония	аденовирусная инфекция	милиарный туберкулез	малярия
Сезонность	Летне-осенняя	Зимняя	Холодное время года	Осенне-зимняя	Отсутствует	Май-сентябрь
Озноб	Редко	Часто	Часто	Не характерен	Характерен	Характерен
Головная боль	Умеренная	Сильная	Умеренная	Слабая	Умеренная	Сильная
Алгии	Не характерны	Выражены	Умеренные	Возможны	Возможны	Выражены
Длительность лихорадки	4-6 дней, 5-6 нед	До 5-6 дней	3-7 дней	3-14 дней	Длительная	До 3-4 нед
Максимум лихорадки (срок)	2-я неделя	1-2 дня	3-5-й день	Не определен	Не определен	Во время приступа
Кашель	Сухой, редкий	Сухой, затем продуктивный	Сухой, затем продуктивный	Сухой, продуктивный	Сухой	Не характерен
Одышка	Не характерна	Возможна	Характерна	Не характерна	Характерна	Во время приступа
Кожа лица	Бледная	Гиперемирована	Гиперемирована	Не изменена	Бледная	Гиперемирована во время приступа
Конъюнктивы, склера	Не изменены	Склерит, конъюнктивит	Инъекция конъюнктив	Плёнчатый конъюнктивит	Нет характерных изменений	Склерит, конъюнктивит
Лимфоузлы	Не увеличены	Не увеличены	Не увеличены	Увеличены	Возможна полиаденопатия	Не увеличены
Физикальные данные	Жёсткое дыхание, единичные сухие хрипы	Жёсткое дыхание, единичные сухие хрипы	Укорочение перкуторного звука, влажные хрипы, крепитация	Жёсткое дыхание, сухие хрипы	Жёсткое дыхание, единичные сухие и влажные хрипы	Изменения не характерны
Частота сердечных сокращений	Относительная брадикардия	Относительная брадикардия	Тахикардия	Изменения не характерны	Тахикардия	Тахикардия

Окончание табл. 17-1

Гепатоспленомегалия	Типична	Не наблюдают	Редко	Часто	Возможна	Постоянно
Картина крови	Лейко- и нейтропения со сдвигом влево, анемозинофилия, относительный лимфоцитоз	Лейкопения, лимфоцитоз	Нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, увеличение СОЭ	Неспецифичная	Неспецифичная	Анемия, лейкопения

## Показания к консультации других специалистов

Консультация хирурга — при развитии кишечного кровотечения или перфорации кишечника.

## Пример формулировки диагноза

A01.0. Брюшной тиф, тяжёлое течение. Осложнение: кишечное кровотечение.

## ЛЕЧЕНИЕ

Современное лечение больных брюшным тифом строят на комплексном применении этиотропной и патогенетической терапии (табл. 17-2).

**Таблица 17-2.** Схема лечения больных брюшным тифом

Основные направления терапевтических мероприятий	Препараты, схемы применения
Диетотерапия	Весь лихорадочный период — стол 4А, затем 4, 2 и 13
Антибактериальная терапия	В связи с широким распространением штаммов <i>S. typhi</i> , устойчивых к хлорамфениколу, ампициллину, ко-тримоксазолу, препаратами выбора стали фторхинолоны: ципрофлоксацин по 0,5–0,75 г два раза в день после еды; офлоксацин по 0,2–0,4 г два раза в день внутрь или в/в; пефлоксацин по 0,4 г два раза в день внутрь или в/в. Высокоэффективен цефтриаксон (альтернативный препарат) по 1,0–2,0 г в/в один раз в сутки. Антибиотикотерапию проводят до 10-го дня после нормализации температуры тела
Иммунотерапия — по показаниям (длительное бактериовыделение, обострения, рецидивы)	Пентоксил*, метацил®, тимоген*, брюшнотифозная вакцина
Дезинтоксикационная терапия — по показаниям (тифозный статус, артериальная гипотензия, гипертермия и другие проявления интоксикации)	Внутривенно раствор Рингера*, 5% раствор глюкозы*, реополиглюкин*, реамберин* и др.
Витаминотерапия, антиоксидантная терапия по индивидуальным показаниям	Аскорбиновая кислота — в течение 20–30 дней по 0,05 г три раза в день; цитохром С — в/в по 5 мл, витамин Е по 0,05–0,1 г/сут, аевит* — по 1 капсуле (0,2 мл) три раза в день, унитиол* — 0,25–0,5 г ежедневно или через день

По федеральным стандартам, объёма медицинской помощи, оказываемой больным брюшным тифом, средняя длительность госпитализации больных лёгкой формой составляет 25 дней, среднетяжёлой — 30 дней, тяжёлой — 45 дней.

Терапию больных брюшным тифом, в соответствии с федеральными стандартами, проводят по следующим направлениям: антибактериальная, дезинтоксикационные и плазмозаменяющие растворы, десенсибилизирующие средства, витаминотерапия, спазмолитики, биопрепараты, симптоматические средства, аминокислоты, сахара и препараты для парентерального питания, гормоны и их аналоги (по показаниям) (см. табл. 17-2).

До шестого-седьмого дня нормальной температуры больному необходимо соблюдать постельный режим, с седьмого-восьмого дня разрешают сидеть, а с десятого-одиннадцатого дня нормальной температуры при отсутствии противопоказаний разрешают ходить.

Выписку переболевших из стационара производят после клинического выздоровления, но не ранее 21–23-го дня с момента нормализации температуры и после получения двукратного отрицательного бактериологического исследования кала и мочи и однократного — дуоденального содержимого.

## Прогноз

В доантибиотический период летальность при брюшном тифе составляла 3–20%, при современной терапии — 0,1–0,3%.

## Диспансеризация

Переболевшие брюшным тифом независимо от профессии и занятости после выписки из больницы подлежат диспансерному наблюдению в КИЗе поликлиники на протяжении 3 мес. Для своевременного выявления рецидива за реконвалесцентами устанавливают медицинское наблюдение с термометрией один раз в неделю в первые 2 мес и один раз в 2 нед в течение 3-го месяца.

У всех переболевших брюшным тифом (кроме работников пищевых предприятий и лиц, приравненных к ним) в течение 3-месячного диспансерного наблюдения ежемесячно производят однократное бактериологическое исследование кала и мочи, а к концу третьего месяца дополнительно — посев жёлчи и реакцию Vi-агглютинации. Далее эти лица состоят на учёте органов санитарно-эпидемиологического надзора на протяжении двух лет. За этот период у них два раза в год производят бактериологическое исследование кала и мочи, а в конце срока наблюдения — посев жёлчи. При отрицательных результатах бактериологических исследований переболевших снимают с учёта.

Реконвалесцентов брюшного тифа из числа работников пищевых предприятий и лиц, приравненных к ним, не допускают к работе по специальности в течение месяца после выписки из больницы. В это время, помимо медицинского наблюдения, необходимо проводить пятикратное бактериологическое исследование кала и мочи с интервалом 1–2 дня, однократный посев жёлчи и реакцию Vi-агглютинации. Лиц с положительной реакцией Vi-агглютинации не допускают к работе. У них проводят дополнительное бактериологическое исследование выделений не менее пяти раз и жёлчи — один раз. Только при отрицательных результатах бактериологического исследования и хорошем самочувствии таких реконвалесцентов допускают к работе по специальности.

При получении отрицательных результатов реконвалесцентов допускают к работе в пищевые и приравненные к ним учреждения с обязательным ежемесячным бактериологическим исследованием кала и мочи в течение года и к концу третьего месяца — с посевом жёлчи и постановкой реакции Vi-агглютинации. В последующем эти лица состоят на учёте в КИЗе в течение 5 лет с ежеквартальным бактериологическим исследованием кала и мочи, а затем на протяжении всей трудовой деятельности у них ежегодно двукратно производят бактериологическое исследование кала и мочи.

Хронические бактерионосители тифозных микробов пожизненно пребывают на учёте органов санитарно-эпидемиологического надзора и в КИЗе и два раза в год подвергаются бактериологическому исследованию и клиническому обследованию. На таком же учёте состоят и подлежат аналогичному обследованию реконвалесценты брюшного тифа, у которых во время пребывания в стационаре были выделены брюшнотифозные микробы из жёлчи. Хронических бактерионосителей, а также проживающих вместе с ними лиц отстраняют от работы на предприятиях пищевой промышленности, общественного питания и торговли, в медицинских, санаторно-курортных учреждениях, аптеках и др.

## ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ

Рекомендуется рациональное трудоустройство реконвалесцентов на 2–3 мес с освобождением от тяжёлого физического труда, занятий спортом, командировок. Диетическое питание сроком на 2–3 мес с исключением острой пищи, алкоголя, животных жиров, соблюдение режима питания и правил личной гигиены.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ахмедов Д.Р. Брюшной тиф. — СПб.: Изд-во СПбГТУ, 1992. — 48 с.
- Богомолов Б.П. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней. — М.: Дизайн-Пресс, 2000. — 232 с.
- Белозёров Е.С., Продолобов Н.В. Брюшной тиф и паратифы. — Л.: Медгиз, 1978. — 192 с.
- Борисова М.А., Зарицкий А.М., Цеюков С.П. Брюшной тиф, паратифы А и В. — Киев: Здоровье, 1990. — 192 с.
- Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И. и др. Инфекционные болезни и эпидемиология. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. — 816 с.
- Постовит В.А. Брюшной тиф и паратифы А и В. — Л.: АГМА, 1988. — 355 с.
- Руководство по инфекционным болезням / Под общ. ред. Ю.В. Лобзина. — СПб.: Фолиант, 2003. — 1036 с.
- Юшук Н.Д., Бродов Л.Е., Ахмедов Д.Р. Диагностика и дифференциальная диагностика острых кишечных инфекций. — М.: Медицина, 1998. — 256 с.
- Юшук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. — М.: Медицина, 2007. — 1032 с.

## Паратиф А, В и С

**Паратиф** — острые инфекционные болезни, сходные по этиологии, эпидемиологии, патогенезу, морфологии и клинике с брюшным тифом. Выделяют паратиф А, В и С.

### КОД ПО МКБ-10

A01. Тиф и паратиф.

### ЭТИОЛОГИЯ

Паратифозные бактерии — самостоятельный вид микробов рода *Salmonella*, возбудитель:

- паратифа А — *S. paratyphi A*;
- паратифа В — *S. schotmuelleri*;
- паратифа С — *S. hirschfeldii*.

По форме, величине, тинкториальным свойствам они не имеют отличий от брюшнотифозных; биохимически более активны, особенно *S. schotmuelleri*, что находится в соответствии с меньшей патогенностью для человека. Имеют соматические (О-антиген) и жгутиковые (Н-антиген) антигены. Возбудители паратифов хорошо сохраняются во внешней среде, в том числе в питьевой воде, молоке, масле, сыре, хлебе, относительно устойчивы к действию физических и химических факторов, длительно сохраняются при низких температурах (во льду в течение нескольких месяцев). При кипячении погибают мгновенно.

В последнее время существует необходимость в дифференциации возбудителя паратифа В от *S. java*, которую относят к сальмонеллам группы В и которая имеет одинаковую антигенную структуру с *S. schotmuelleri*, но отличается от неё по биохимическим свойствам. *S. java* часто выделяется от животных, вызывает ПТИ у людей, которые ошибочно принимают за паратиф В.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

На долю паратифов приходится около 10–12% всех тифо-паратифозных заболеваний. Длительное время паратифы А и В описывали в качестве лёгкого варианта брюшного тифа, лишённого чёткой клинической картины. При этом чаще ограничивались только данными об их дифференциации с брюшным тифом.

Паратифы А и В — типичные кишечные инфекции, антропонозы, встречающиеся повсеместно. До Первой мировой войны в нашей стране чаще встречали паратиф В, сейчас довольно распространены оба заболевания. Паратиф С как

самостоятельное заболевание регистрируют редко, обычно у лиц с иммунодефицитными состояниями.

Основной источник и резервуар инфекции — больной или бактерионоситель, выделяющий возбудителей с испражнениями, мочой и слюной. Больной паратифом начинает выделять возбудителя в окружающую среду с испражнениями и мочой уже с первых дней заболевания, но наибольшей интенсивности бактериовыделение достигает на 2–3-й неделе заболевания. После перенесённого паратифа может сформироваться острое (до 3 мес) или хроническое (свыше 6 мес) бактерионосительство. Хроническими носителями становятся 5–7% лиц, перенёсших паратиф. Достоверных данных о заражении человека паратифом А и В от животных нет.

По мере снижения заболеваемости паратифом роль бактерионосителей как источников инфекции по сравнению с больными возрастает. Особенно опасны они становятся, если работают на предприятиях по производству пищевых продуктов, торговли, общественного питания, в лечебных и детских учреждениях, в системе водоснабжения.

Механизм передачи возбудителей паратифа А, В, С фекально-оральный. Факторы передачи инфекции — пищевые продукты, вода, предметы обихода, заражённые больными или бактерионосителями, а также мухи. Встречают как спорадические случаи, так и эпидемические вспышки.

При нарушении санитарного содержания колодцев или других открытых водоёмов они легко загрязняются, в том числе и сточными водами. Водные эпидемии паратифа могут возникать и в случае неисправности водопровода при подключении технического водоснабжения, чаще встречаются при паратифе А.

Пищевой путь распространения паратифов, особенно паратифа В, связан в первую очередь с употреблением инфицированных молочных продуктов, а также продуктов, не подвергшихся термической обработке после приготовления: салатов, студня, мороженого, кремов. Пищевые вспышки паратифа А встречаются реже, чем паратифа В.

Заражение контактно-бытовым путём возможно от хронических бактерионосителей, реже — от больных при нарушении санитарного режима.

Если в населённых пунктах отмечают повышенную заболеваемость паратифом, то обычно наблюдают её сезонность, связанную в первую очередь с заражением через воду, плохо вымытые ягоды, фрукты, овощи. При невысоком уровне заболеваемости паратифом сезонный подъём её сглажен или отсутствует вообще.

## ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез паратифа А, В, С и брюшного тифа принципиальных различий не имеет.

При паратифах чаще, чем при брюшном тифе, поражается толстая кишка и в меньшей степени выражены деструктивные процессы в лимфатическом аппарате кишечника.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Для паратифа А обычно характерны тифоидная (50–60% больных) или катаральная (20–25%) формы. В отличие от брюшного тифа, паратиф А протекает чаще в среднетяжёлой форме и в начальном периоде проявляется гиперемией лица, инъекцией склер, кашлем, насморком. Эти симптомы делают начальный период паратифа А сходным с ОРВИ. Сыпь появляется на 4–7-й день болезни у 50–60% больных. Наряду с типичной розеолезной сыпью можно обнаружить макулопапулёзные элементы, напоминающие коревую экзантему. У некоторых больных встречаются петехиальные элементы. Сыпь более обильна, чем при брюшном тифе. Какого-то характерного типа лихорадки при паратифе А нет, но всё же чаще встречаются ремитирующую лихорадку. Редко возникают рецидивы и осложнения.

При паратифе В чаще встречаются гастроинтестинальную форму (60–65% больных), реже тифоидную (10–12%) и катаральную (10–12%) формы. Отличительный признак паратифа В — симптомы гастроэнтерита, возникающие с первых дней болезни. В дальнейшем присоединяются лихорадка, экзантема, представленная розеолами, значительно более обильными и возвышающимися, чем при брюшном тифе. Температура нередко носит волнообразный характер, с большой суточной амплитудой. Тяжесть паратифа В может быть различной — от стёртых и абортных до очень тяжёлых форм, но в целом он протекает легче, чем паратиф А и брюшной тиф. После перенесённого паратифа В формируется стойкий иммунитет, рецидивы возникают нечасто — у 1–2% больных. Изредка могут возникать такие грозные осложнения, как прободение кишки (0,2%) и кишечное кровотечение (0,4–2% больных). Встречают и неспецифические осложнения: бронхопневмонию, холециститы, циститы, паротиты и др.

Для паратифа С характерны симптомы интоксикации, мышечные боли, желтушность кожи, лихорадка.

### ДИАГНОСТИКА

Основные методы диагностики — бактериологическое исследование испражнений, крови, мочи, рвотных масс и промывных вод желудка, а также выявление антител к сальмонеллам в РНГА, реакции Vi-агглютинации с типовыми сыворотками и/или линейной РА (реакция Видаля). В качестве антигенов используют монодиагностикумы к конкретным возбудителям. Исследования рекомендуют начинать с 7-х суток (время нарастания титра антител).

### Прогноз

При своевременном и адекватном лечении благоприятный.

Лечение, меры профилактики, диспансеризация, рекомендации при выписке, список рекомендуемой литературы — см. «Брюшной тиф».

## Сальмонеллёз

Сальмонеллёз — острая зоонозная инфекционная болезнь с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, характеризующаяся преимущественным поражением ЖКТ, развитием интоксикации и обезвоживания.

### КОДЫ ПО МКБ-10

- A02. Другие сальмонеллёзные инфекции.
- A02.0. Сальмонеллёзный энтерит.
- A02.1. Сальмонеллёзная септицемия.
- A02.2. Локализованная сальмонеллёзная инфекция.
- A02.8. Другая уточнённая сальмонеллёзная инфекция.
- A02.9. Сальмонеллёзная инфекция неуточнённая.

### ЭТИОЛОГИЯ

Сальмонеллы — грамотрицательные палочки рода *Salmonella* семейства *Enterobacteriaceae*. Выделяют два вида сальмонелл — *S. enterica* и *S. bongori*, не патогенный для человека. Существует 2324 серовара, разделённых по набору соматических О-антигенов на 46 серогрупп. Кроме соматического термостабильного О-антигена, сальмонеллы обладают жгутиковым термолabileм H-антигеном. У многих штаммов выявляют поверхностный Vi-антиген. Основные факторы патогенности — холероподобный энтеротоксин и эндотоксин липополисахаридной природы. Некоторые штаммы *S. enteritidis* способны инвазировать эпителий толстой кишки. Сальмонеллы длительно сохраняются в окружающей среде: в воде — до 5 мес, в почве — до 18 мес, в мясе — до 6 мес, в тушках птиц — больше года, на яичной скорлупе — до 24 дней. Низкую температуру переносят хорошо, при 100 °C гибнут мгновенно.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Резервуар и источник возбудителя инфекции — больные животные: крупный и мелкий рогатый скот, свиньи, лошади, домашние птицы. У них болезнь протекает остро или в виде бактерионосительства. Человек (больной или бактерионоситель) может быть также источником *S. typhimurium*. Механизм передачи — фекально-оральный. Основной путь передачи — пищевой, через продукты животного происхождения. Инфицирование мяса происходит эндогенно при жизни животного, а также экзогенно в процессе транспортировки, переработки, хранения. В последние годы отмечен значительный рост заболеваемости (*S. enteritidis*), связанный с распространением возбудителя через мясо птицы и яйца. Водный путь передачи в основном играет роль в заражении животных. Контактным-бытовым путём (через руки и инструментарий), как правило, происходит передача возбудителя в лечебных учреждениях. Наибольший риск заражения сальмонеллёзом — у детей первого года жизни и лиц с иммунодефицитом. Воздушно-пылевой путь играет большую роль в распространении инфекции среди диких птиц. Высок уровень заболеваемости сальмонеллёзом в крупных городах. Случаи болезни регистрируют в течение всего года, но чаще — в летние месяцы в связи с худшими условиями хранения продуктов. Наблюдают спорадическую и групповую заболеваемость. Восприимчивость людей к возбудителю высока. Постинфекционный иммунитет сохраняется менее года.

## МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

### Специфические

Специфическая профилактика отсутствует.

### Неспецифические

Ветеринарно-санитарный надзор за убоем скота и птицы, технологией обработки туш, приготовлением и хранением мясных блюд. Соблюдение санитарно-гигиенических и противоэпидемических норм на предприятиях торговли и общественного питания.

## ПАТОГЕНЕЗ

В просвете тонкой кишки сальмонеллы прикрепляются к мембранам энтероцитов, достигают собственной пластинки слизистой оболочки. Это приводит к дегенеративным изменениям энтероцитов и развитию энтерита. В собственной пластинке слизистой макрофаги поглощают сальмонеллы, однако фагоцитоз является незавершённым и возможна генерализация инфекции. При разрушении бактерий высвобождается липополисахаридный комплекс (эндотоксин), который играет основную роль в развитии синдрома интоксикации. Кроме того, он активирует синтез простаноидов (тромбоксанов, простагландинов), запускающих агрегацию тромбоцитов в мелких капиллярах. Простагландины стимулируют секрецию электролитов и жидкости в просвет кишечника, вызывают сокращение гладкой мускулатуры и усиливают перистальтику. Основную роль в развитии диареи и обезвоживания играет энтеротоксин, активирующий синтез цАМФ аденилатциклазой энтероцитов, благодаря чему усиливается секреция ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  и воды в просвет кишки. Следствием дегидратации и интоксикации является нарушение деятельности сердечно-сосудистой системы, что выражается тахикардией и снижением АД.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период от 6 ч до 3 сут (чаще 12–24 ч); при внутрибольничных вспышках удлиняется до 3–8 дней.

### Классификация

- Гастроинтестинальная (локализованная) форма:
  - ✦ гастритический вариант;



- ◇ гастроэнтеритический вариант;
- ◇ гастроэнтероколитический вариант.
- Генерализованная форма:
  - ◇ тифоподобный вариант;
  - ◇ септический вариант.
- Бактериовыделение:
  - ◇ острое;
  - ◇ хроническое;
  - ◇ транзиторное.

### Основные симптомы и динамика их развития

Для гастритического варианта характерны острое начало, повторная рвота и боль в эпигастрии. Синдром интоксикации выражен слабо. Небольшая продолжительность заболевания.

Гастроэнтеритический вариант наиболее распространён. Болезнь начинается остро, с симптомов интоксикации: повышения температуры тела, головной боли, озноба, чувства ломоты в мышцах, схваткообразной боли в животе. Присоединяются тошнота, рвота, диарея. Испражнения вначале носят каловый характер, но быстро становятся водянистыми, пенистыми зловонными, иногда с зеленоватым оттенком и имеют вид «болотной тины». Отмечают бледность кожного покрова, в более тяжёлых случаях — цианоз. Язык сухой, обложен налётом. Живот вздут, при пальпации болезнен во всех отделах, больше в эпигастрии и в правой подвздошной области, урчит под рукой. Тоны сердца приглушены, тахикардия, АД снижено. Уменьшено выделение мочи. Возможны судороги.

При гастроэнтероколитическом варианте клиническая картина та же, но уже на 2–3-й день болезни уменьшается объём испражнений. В них появляется примесь слизи, иногда крови. При пальпации живота отмечают спазм и болезненность сигмовидной кишки. Возможны тенезмы.

Генерализованной форме болезни, как правило, предшествуют гастроинтестинальные расстройства. При тифоподобном варианте температурная кривая приобретает постоянный или волнообразный характер. Усиливаются головная боль, слабость, бессонница. Кожа бледная, к 6–7-му дню болезни на коже живота появляется розеолезная сыпь. Наблюдают небольшую брадикардию. Над лёгкими выслушивают сухие рассеянные хрипы. Живот вздут. К концу первой недели болезни отмечают увеличение печени и селезёнки. Длительность лихорадки составляет 1–3 нед. Рецидивы возникают редко. В первые дни болезни клинические проявления септического и тифоподобного вариантов схожи. В дальнейшем состояние больных ухудшается. Колебания температуры тела становятся неправильными, с большими суточными перепадами, повторным ознобом и обильным потоотделением, тахикардией, миалгией. Отмечают формирование гнойных очагов в лёгких, сердце, почках, печени и других органах. Болезнь протекает длительно и может закончиться летально. После перенесённого заболевания часть больных становятся бактерионосителями. При остром бактериовыделении выделение сальмонелл заканчивается в течение 3 мес; если оно продолжается более 3 мес, его расценивают как хроническое. При транзиторном бактериовыделении однократный или двукратный высеив сальмонелл из испражнений не сопровождается клиническими проявлениями и образованием антител.

### Осложнения

Дегидратационный и ИТШ, нарушение кровообращения в коронарных, мезентериальных и мозговых сосудах, ОПН, септические осложнения.

### Летальность и причины смерти

Летальность составляет 0,2–0,6%. Причиной смерти может быть одно из приведённых выше осложнений.

## ДИАГНОСТИКА

### Клиническая

Характерно острое начало с повышением температуры тела, тошнотой, рвотой, диареей, болью в животе.

### Эпидемиологическая

Приём пищи, приготовленной и хранившейся с нарушением санитарных норм, употребление сырых яиц, групповые вспышки. В мегаполисах выявление групповых случаев заболевания представляет большие трудности, если контаминированный сальмонеллами продукт реализуется через торговую сеть или предприятия общественного питания. Без подтверждения диагноза лабораторными тестами дифференциальная диагностика сальмонеллёза с ПТИ представляет большие трудности.

### Специфическая и неспецифическая лабораторная диагностика

Бактериологическое исследование кала (одно- или двукратно), рвотных масс, крови, мочи, жёлчи, промывных вод желудка, остатков подозрительных продуктов.

Антигены сальмонелл могут быть обнаружены в крови и моче при помощи ИФА и РГА. Для ретроспективной диагностики используют определение специфических антител (РНГА и ИФА). Исследуют парные сыворотки, взятые с интервалом 5–7 сут. Диагностическое значение имеет нарастание титров в четыре раза и более.

### Дифференциальная диагностика

Проводят с инфекционными и неинфекционными болезнями (табл. 17-3, 17-4).

**Таблица 17-3.** Дифференциальная диагностика сальмонеллёза, дизентерии, холеры

Клинические признаки	Сальмонеллёз	Дизентерия	Холера
Стул	Водянистый, с неприятным запахом, часто с примесью зелени цвета болотной тины	Скудный бескаловый, с примесью слизи и крови — «ректальный плевков»	Водянистый, цвета рисового отвара, без запаха, иногда с запахом сырой рыбы
Дефекация	Болезненная при колитическом варианте	С тенезмами	Безболезненная
Боль в животе	Умеренная схваткообразная, в эпигастрии или мезогастррии	Сильная, с ложными позывами, в нижней части живота, левой подвздошной области	Не характерна
Рвота	Множественная, предшествует диарее	Возможна при гастроэнтероколитическом варианте	Множественная водянистая, появляется позже диареи
Спазм и болезненность сигмовидной кишки	Возможны при колитическом варианте	Характерны	Не отмечаются
Дегидратация	Умеренная	Не характерна	Типична, резко выражена
Температура тела	Повышенная	Повышенная	Нормальная, гипотермия
Озноб	Типичен	Типичен	Не характерен

**Таблица 17-4.** Дифференциальная диагностика сальмонеллёза, острого аппендицита, тромбоза мезентериальных сосудов

Клинические признаки	Сальмонеллёз	Острый аппендицит	Тромбоз мезентериальных сосудов
Анамнез	Употребление недоброкачественной пищи, возможность групповых вспышек	Без особенностей	ИБС, атеросклероз
Начало болезни	Острое, с выраженной интоксикацией, клинической картиной острого гастроэнтерита	Боль в эпигастрии с перемещением в правую подвздошную область	Острое, реже — постепенное, с болей в животе
Характер боли в животе	Умеренная схваткообразная, в эпигастрии или разлитая. Исчезает раньше прекращения диареи или одновременно с ней	Сильная постоянная, усиливающаяся при кашле. Сохраняется или усиливается при прекращении диареи	Резкая, невыносимая, постоянная или приступообразная, без определённой локализации
Стул	Жидкий, обильный, зловонный, с примесью зелени, многократный	Жидкий каловый, без патологических примесей, до 3-4 раз, чаще запор	Жидкий, часто с примесью крови
Судороги, обезвоживание, озноб	В период разгара болезни	Отсутствуют	Отсутствуют
Осмотр живота	Умеренно вздут, урчит при пальпации, болезненный в эпигастрии или мезогастрии	Болезненность в правой подвздошной области с напряжением мышц. Симптомы раздражения брюшины положительны	Вздут, разлитая болезненность
Рвота	Многократная, в первые часы	Иногда, в начале болезни, 1-2 раза	Часто, иногда с примесью крови
Лейкоцитоз	Умеренный	Выражен, нарастает	Выражен, нарастает

### Показания к консультации других специалистов

Консультация хирурга необходима при подозрении на аппендицит, тромбоз мезентериальных сосудов, кишечную непроходимость.

Консультацию гинеколога назначают при подозрении на внематочную беременность, апоплексию яичника, сальпингоофорит.

Консультация кардиолога — для исключения инфаркта миокарда, гипертонического криза, коррекции терапии при сопутствующей ИБС, гипертонической болезни.

### Пример формулировки диагноза

A02.0. Сальмонеллёз. Гастроинтестинальная форма. Гастроэнтеритический вариант. Среднетяжёлое течение.

### Показания к госпитализации

Тяжёлое течение болезни, наличие осложнений; эпидемиологические показания.

## ЛЕЧЕНИЕ

### Режим. Диета

Постельный режим назначают при выраженной интоксикации и потере жидкости. Палатный — при среднетяжёлом и лёгком течении.

Диета — стол № 4. Из рациона исключают пищевые продукты, раздражающие желудок и кишечник, молочные продукты, а также тугоплавкие жиры.

### Медикаментозная терапия

#### Этиотропная терапия

Среднетяжёлая и тяжёлая локализованная форма заболевания — энтерикс\* по две капсулы три раза в день 5–6 дней; хлорхинальдол 0,2 г 3 раза в день 3–5 дней. Генерализованная форма — ципрофлоксацин по 500 мг два раза в день; цефтриаксон 2 г один раз в день внутримышечно или внутривенно 7–14 дней. При всех формах бактерионосительства и декретированной категории лиц — бактериофаг сальмонеллёзный по две таблетки три раза в сутки или по 50 мл два раза в сутки за 30 мин до еды в течение 5–7 дней; сангвиритрин\* по две таблетки 3–4 раза в день 7–14 дней.

#### Патогенетические средства

**Регидратационная терапия.** Пероральная (при дегидратации I–II степени и отсутствии рвоты): глюкосолан\*, цитроглюкосолан, регидрон\*. Регидратацию проводят в два этапа, длительность 1-го этапа — до 2 ч, 2-го — до 3 сут. Объём 30–70 мл/кг, скорость 0,5–1,5 л/ч, температура 37–40 °С. Парентеральная: хлосоль\*, трисоль\*. Регидратацию проводят в два этапа, длительность 1-го этапа — до 3 ч, 2-го — по показаниям (возможен переход на пероральное введение жидкости). Объём 55–120 мл/кг, средняя скорость 60–120 мл/мин.

**Дезинтоксикационная терапия.** Только при лечении обезвоживания. Глюкоза\*, реополиглюкин\* 200–400 мл внутривенно капельно.

Эубиотики и биопрепараты: бактисубтил\* по одной капсуле 3–6 раз в день за 1 ч до еды, линекс\* по две капсулы три раза в день 2 нед; лактобактерии ацидофильные + грибки кефирные (аципол\*) по одной таблетке три раза в день; бифидобактерии бифидум (бифидумбактерин\*) по пять доз три раза в день 1–2 мес. Хилак форте\* по 40–60 капель три раза в день 2–4 нед.

Сорбенты: лигнин гидролизный (полифепан\*) по одной столовой ложке 3–4 раза в день 5–7 дней; активированный уголь (карболонг\*) по 5–10 г три раза в день 3–15 дней; смектит диоктаэдрический (неосмектин\*) по одному порошку три раза в день на протяжении 5–7 дней.

Ферментотерапия: панкреатин по одному порошку три раза в день 2–3 мес; мезим форте\* по одному драже три раза в день 1 мес; ораза\* по одной чайной ложке три раза в день 2–4 нед во время еды.

Антидиарейные препараты: глюконат кальция по 1–3 г 2–3 раза в день, индометацин по 50 мг три раза в день через 3 ч в течение 1–2 дней, порошки Кассирского по одному порошку три раза в день.

Спазмолитики: дротаверин (но-шпа\*) по 0,04 г три раза в день, папаверин по 0,04 г три раза в день.

#### Дополнительные методы лечения (хирургические, физиотерапевтические, санаторно-курортные)

Необходимо промывание желудка беззондовым методом, если позволяет состояние больного.

### Примерные сроки нетрудоспособности

Длительность пребывания в стационаре при локализованной форме составляет до 14 дней, при генерализованной — 28–30 дней. Выписку осуществляют после клинического выздоровления и отрицательного результата бактериологического исследования кала, которое проводят через 2 дня после окончания лечения. Больных декретированной группы выписывают после двух контрольных исследований кала (первое — не ранее 3-го дня после окончания лечения, второе — через 1–2 дня). Пациентов, не выделяющих возбудителя, допускают к работе.

## Диспансеризация

Работники пищевой промышленности и предприятий общественного питания подлежат диспансеризации в течение 3 мес с ежемесячным однократным исследованием кала. Лиц, выделяющих сальмонеллы, не допускают к основной работе в течение 15 дней и устраивают на другую работу. В этот период им проводят 5-кратное исследование кала и однократное — жёлчи. Если бактериовыделение продолжается более 3 мес, их переводят на другую работу на срок не менее 1 года и обследуют один раз в 6 мес. По истечении этого срока проводят 5-кратное исследование кала и однократное жёлчи с интервалом 1–2 дня. При отрицательных результатах таких больных снимают с учёта и допускают к основной работе; при положительных — отстраняют от работы.

## ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Соблюдение режима питания на протяжении 2–3 мес с исключением острой пищи, алкоголя, тугоплавких животных жиров, молока. После генерализованных форм необходимо ограничение физической нагрузки на 6 мес.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бухарин О.В. и др. Сальмонеллы и сальмонеллёзы / Бухарин О.В., Каган О.Д., Бурмистрова А.Л. — Екатеринбург, 2000. — 257 с.
- Логинов А.С., Парфёнов А.И. Болезни кишечника: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2000. — С. 219–223.
- Ющук Н.Д., Бродов Л.Е. Острые кишечные инфекции: диагностика и лечение. — М.: Медицина, 2001. — 304 с.
- Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. — М.: Медицина, 2007. — 1032 с.
- Armstrong D., Cohen J. Infectious Diseases. — 1999. — Vol 2. — 1555 p.
- Hohmann E.L. Nontyphoidal salmonellosis // Clin. Infect. Dis. — 2001. — Vol. 32. — P. 263–269.

## ШИГЕЛЛЁЗ

Шигеллёз (бактериальная дизентерия, *Shigellosis, dysenterya*) — острая инфекционная болезнь, вызываемая бактериями рода *Shigella* с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя и характеризующаяся картиной дистального колита и интоксикацией.

## КОДЫ ПО МКБ 10

- A03.0. Шигеллёз, вызванный *Shigella dysenteriae*.
- A03.1. Шигеллёз, вызванный *Shigella flexneri*.
- A03.2. Шигеллёз, вызванный *Shigella boydii*.
- A03.3. Шигеллёз, вызванный *Shigella sonnei*.
- A03.8. Другой шигеллёз.
- A03.9. Шигеллёз неуточнённый.

## ЭТИОЛОГИЯ

Шигеллёз вызывается рядом биологически близких между собой микроорганизмов, относящихся к семейству *Enterobacteriaceae* и объединённых в род *Shigella*. По современной классификации, род *Shigella* подразделяют на четыре вида:

- группа А: *Shigella Dysenteriae*, 1 — Григорьева–Шиги, *Shigella Dysenteriae*, 2 — Штутцера–Шмитца и *Shigella Dysenteriae* 3–7 — Ларджа–Сакса;
- группа В: *Shigella Flexneri* с подвидом *Shigella Flexneri* 6 — Newcastle; серовары 1–6, каждый из которых подразделяют на подсеровары а и b, а также серовары 6, X и Y;
- группа С: *Shigella Boydi*, серовары 1–18;
- группа D: *Shigella Sonnei*.

Шигеллы — граммотрицательные неподвижные палочки, факультативные аэробы. Палочка Григорьева–Шиги образует шигитоксин (экзотоксин), остальные виды содержат термолабильный эндотоксин — ЛПС. Наименьшая заражающая доза характерна для бактерий Григорьева–Шиги, большая — для бактерий Флекснера и наибольшая — для бактерий Зонне. Представители последних двух видов наиболее устойчивы в окружающей среде: на посуде и влажном белье они могут сохраняться в течение месяцев, в почве — до 3 мес, на продуктах питания — несколько суток, в воде — до 3 мес. При нагревании до 60 °С они гибнут через 10 мин, при кипячении — немедленно, в дезинфицирующих растворах — в течение нескольких минут. Из антибактериальных препаратов наибольшая чувствительность *in vitro* отмечена к фторхинолонам (100%).

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Единственный источник возбудителя шигеллёза — человек, больной манифестной или стёртой формой болезни, а также бактериовыделитель. Наибольшую опасность представляют больные, которые по роду своей работы связаны с приготовлением пищи, хранением, транспортировкой и продажей пищевых продуктов. Шигеллёз распространяется с помощью фекально-орального механизма передачи возбудителя. Этот механизм включает передачу возбудителя контактно-бытовым, водным, пищевым путём. Болезнь распространена повсеместно, но заболеваемость преобладает в развивающихся странах среди контингента населения с неудовлетворительным социально-экономическим и санитарно-гигиеническим статусом. Для стран с умеренным климатом характерна летне-осенняя сезонность.

Восприимчивость населения к шигеллёзу высока во всех возрастных группах, наиболее часто болеют дети. После перенесённого заболевания формируется непродолжительный типоспецифический иммунитет.

Специфическая профилактика не разработана. Меры неспецифической профилактики состоят в повышении санитарной культуры населения, обеззараживании питьевой воды (хлорирование, кипячение и др.), а также в соблюдении правил приготовления, хранения и реализации пищевых продуктов. Работники пищевых предприятий и лица, к ним приравненные, допускаются к работе только после отрицательного бактериологического анализа на шигеллёз, а после перенесённого заболевания шигеллёзом — после двух отрицательных результатов анализов, взятых не ранее чем на 3-й день после лечения, и отсутствии клинических проявлений. В случае пребывания больного в домашних условиях в квартире проводят текущую дезинфекцию. За лицами, находившимися в контакте с больными, устанавливают медицинское наблюдение в течение 7 дней.

## ПАТОГЕНЕЗ

В течение суток (иногда и дольше) шигеллы могут находиться в желудке. При этом некоторые из них здесь же распадаются, выделяя эндотоксин. Оставшиеся бактерии попадают в тонкую кишку, где могут задерживаться до нескольких суток и даже размножаться. Далее шигеллы продвигаются в нижележащие отделы кишечника, где также размножаются и распадаются в большем количестве, чем в тонкой кишке. Определяющий момент в развитии инфекционного процесса при шигеллёзе — способность шигелл к внутриклеточной инвазии. Первостепенное значение среди защитных механизмов имеет состояние естественных факторов резистентности, особенно местных (лизоцим и β-лизины слизистой оболочки дистального отдела толстой кишки). Вместе с гуморальными факторами (бактерицидная активность, лизоцим, комплемент сыворотки крови) они реагируют на развитие инфекционного процесса на протяжении всего заболевания.

Степень неспецифической резистентности в известной мере определена генетически, но в то же время она зависит от ряда факторов: возраста больного, полноценности питания, сопутствующих заболеваний.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период при остром шигеллёзе в большинстве случаев ограничивается 2–5 сут. Продолжительность заболевания составляет от нескольких дней до 3 мес, шигеллёз длительностью свыше 3 мес расценивают как хронический.

Классификация шигеллёза, принятая в настоящее время, учитывает выраженность основных синдромов, характер течения болезни, вид возбудителя (табл. 17-5).

**Таблица 17-5.** Классификация форм и клинических вариантов инфекционного процесса при шигеллёзе

Форма	Клинический вариант	Тяжесть течения	Особенности течения	Этиология
Острый шигеллёз	Колитический Гастроэнтеро- колитический  Гастроэнтери- тический	Лёгкое; среднетяжёлое; тяжёлое Лёгкое; среднетяжёлое с обезвоживанием I–II степени; тяжёлое с обезвоживанием III–IV степени Лёгкое; среднетяжёлое с обезвоживанием I–II степени; тяжёлое с обезвоживанием III–IV степени	Стёртое, затяжное	Шигеллы любого из перечисленных видов: Зонне, Флекснера, Бойда, Григорьева–Шиги, Ларджа–Сакса, Штутцера–Шмитца
Хронический шигеллёз	–	–	Рецидивирующее, непрерывное	
Шигеллёзное бактерионосительство	–	–	Субклиническое, реконвалесцентное	

### Клиническая картина колитического варианта острого шигеллёза

Этот вариант течения заболевания диагностируют чаще всего в клинической практике. При нём определяют характерные признаки шигеллёза, особенно при тяжёлом и среднетяжёлом течении. Заболевание, как правило, начинается остро, у некоторых больных удаётся установить кратковременный продромальный период, проявляющийся непродолжительным чувством дискомфорта в животе, лёгким ознобом, головной болью, слабостью. После продромального периода (а чаще на фоне полного здоровья) появляются характерные симптомы заболевания. Прежде всего возникают схваткообразные боли в нижней части живота, преимущественно в левой подвздошной области; иногда боль имеет разлитой характер, атипичную локализацию (эпигастральная, umbиликальная, правая подвздошная область). Особенность болевого синдрома — его уменьшение или кратковременное исчезновение после дефекации. Позывы к дефекации появляются одновременно с болью или несколько позже. Стул первоначально каловый, постепенно объём каловых масс уменьшается, появляется примесь слизи и крови, частота дефекаций нарастает. В разгаре болезни испражнения могут терять каловый характер и имеют вид так называемого ректального плевка, т.е. состоят лишь из скудного количества слизи и крови. Дефекация может сопровождаться тенезмами (тянущими судорожными болями в заднем проходе), часто возникают ложные позывы. Примесь крови чаще всего незначительна (в виде кровяных точек или прожилок). При пальпации живота отмечают спазм, реже — болезненность сигмовидной кишки, иногда — метеоризм. С первого дня заболевания появляются признаки интоксикации: лихорадка, недомогание, головная боль, головокружение. Возможны сердечно-сосудистые расстройства, тесно связанные с синдромом интоксикации (экстрасистолия, систолический шум на верхушке, приглушённость тонов сердца, колебания АД, наличие изменений на электрокардиограмме, свидетельствующие



о диффузных изменениях миокарда левого желудочка, перегрузке правых отделов сердца).

Длительность клинической симптоматики при неосложнённом течении острого шигеллёза — 5–10 дней. У большинства больных сначала нормализуется температура и исчезают другие признаки интоксикации, а затем нормализуется стул. Более длительно сохраняются боли в животе. Критерий тяжести течения у больных шигеллёзом — выраженность интоксикации, поражения ЖКТ, а также состояние сердечно-сосудистой, ЦНС и характер поражения дистального отдела толстой кишки.

#### **Гастроэнтероколитический вариант острого шигеллёза**

Клинические особенности этого варианта заключаются в том, что начало болезни напоминает ПТИ, а в разгар заболевания появляются и выходят на первый план симптомы колита. Гастроэнтеритический вариант острого шигеллёза по течению соответствует начальному периоду гастроэнтероколитического варианта. Отличие состоит в том, что в более поздние сроки симптомы энтероколита не доминируют и клинически этот вариант течения более сходен с ПТИ. При ректороманоскопии обычно наблюдаются менее выраженные изменения.

#### **Стёртое течение острого шигеллёза**

Характеризуется кратковременными и невыраженными клиническими симптомами (1–2-кратное расстройство стула, кратковременные боли в животе), отсутствием симптомов интоксикации. Подобные случаи заболевания диагностируют при определении ректороманоскопических изменений (как правило, катаральных) и выделении шигелл из испражнений. О затяжном течении острого шигеллёза говорят, когда основные клинические симптомы не исчезают или возобновляются после кратковременной ремиссии в течение 3 нед–3 мес.

#### **Бактерионосительство**

К этой форме инфекционного процесса относят случаи, когда отсутствуют клинические симптомы на момент обследования и в предшествовавшие 3 мес, при ректороманоскопии и выделении шигелл из испражнений не выявляют изменений на слизистой оболочке толстой кишки. Бактерионосительство может быть реконвалесцентным (сразу после перенесённого острого шигеллёза) и субклиническим, если шигеллы выделяют у лиц, не имеющих клинических проявлений и изменений в слизистой оболочке дистального отдела толстой кишки.

#### **Хронический шигеллёз**

Хроническое заболевание регистрируют в тех случаях, когда патологический процесс продолжается более 3 мес. Хронический шигеллёз по клиническому течению подразделяют на две формы — рецидивирующую и непрерывную. При рецидивирующей форме периоды обострений сменяются ремиссией. Обострения характеризуются клинической симптоматикой, характерной для колитического или гастроэнтероколитического варианта острого шигеллёза, но слабой выраженностью интоксикации. При непрерывном течении колитический синдром не стихает, отмечают гепатомегалию. При хроническом шигеллёзе на ректороманоскопии обнаруживают также умеренные воспалительные и атрофические изменения.

#### **Особенности шигеллёза Григорьева–Шиги**

Протекает в основном тяжело, характеризуется острым началом, интенсивными схваткообразными болями в животе, ознобом, повышением температуры тела до 40 °С. Стул в первые сутки по внешнему виду напоминает мясные помои, затем объём испражнений уменьшается, появляется примесь крови и гноя. Отмечают тенезмы. В ряде случаев наблюдают инфекционно ИТШ, сепсис с высевом возбудителя из крови, может развиваться гемолитико-уремический синдром. Гиповолемический шок встречается при обильном стуле и раннем присоединении рвоты.

#### **Осложнения**

ИТШ, серозный (пропотевание кишечной стенки) или перфоративный (при циркулярных некрозах или глубоких язвенных дефектах) перитониты, острый



панкреатит. Расстройства моторики могут привести к развитию инвагинации кишечника. Описаны кишечные и желудочные кровотечения, миокардит, полиартрит, нефрит, иридоциклит, полиневрит, токсический гепатит. У больных с неблагоприятным преморбидным фоном и тяжёлым течением шигеллёза развиваются пневмония и острая сердечно-сосудистая недостаточность, представляющие собой одну из основных причин летальных исходов.

### Летальность

Летальность в России в 70–80-х гг. прошлого века не превышала 0,2%, в 90-е гг. за счёт преобладания высокопатогенного возбудителя шигеллы Флекснера 2А летальность возросла в пять раз, а во время отдельных вспышек (Санкт-Петербург, 1992–1994) достигала 6%. С конца 90-х гг. отмечают снижение летальности.

### ДИАГНОСТИКА

Клинически диагноз шигеллёза можно установить только в случаях типичного колитического варианта течения болезни. Для уточнения диагноза в не подтверждённых лабораторно случаях проводят ректороманоскопию, которая во всех случаях шигеллёза выявляет картину колита (катарального, геморрагического или эрозивно-язвенного) с поражением слизистой оболочки дистального отдела толстой кишки, часто сфинктерит. Гастроэнтеритический и гастроэнтероколитический варианты диагностируют только в случае лабораторного подтверждения. Наиболее достоверный метод лабораторной диагностики шигеллёза — выделение копрокультуры шигелл. Для исследования проводят забор частиц испражнений, содержащих слизь и гной (но не кровь), возможен забор материала из прямой кишки ректальной трубкой. Для посева используют 20% жёлчный бульон, комбинированную среду Кауфмана, селенитовый бульон. Результаты бактериологического исследования можно получить не ранее чем через 3–4 дня от начала заболевания. Выделение гемокультуры имеет значение при шигеллёзе Григорьева–Шиги. В некоторых случаях гастроэнтеритов, предположительно шигеллёзной этиологии, проводят бактериологическое исследование промывных вод желудка. Диагноз может быть подтверждён также серологическими методами. Из них наиболее распространён метод со стандартными эритроцитарными антигенами. Диагностическим считают нарастание антител в парных сыворотках, взятых в конце первой недели болезни и через 7–10 сут, и увеличение титра в четыре раза. Также используют ИФА, РКА, возможно применение реакций агрегатгемоглютинации и РСК. Вспомогательный метод диагностики — копрологическое исследование, при котором обнаруживают повышенное содержание нейтрофилов, их скопления, наличие эритроцитов и слизи в мазке.

Из инструментальных методов основное значение имеют эндоскопические (ректороманоскопия и колонофиброскопия), которые подтверждают характерные изменения слизистой оболочки толстой кишки.

УЗИ и рентгенологические методы исследования применяются с целью дифференциальной диагностики.

### Дифференциальная диагностика

Чаще всего проводят с другими диарейными инфекциями, острой хирургической патологией органов живота, ЯК, опухолями дистального отдела толстой кишки. Наиболее актуальна дифференциальная диагностика с болезнями, представленными в табл. 17-6.

Таблица 17-6. Дифференциальная диагностика шигеллёза

Признак	Нозоформа					
	острый шигеллёз	сальмонеллёз с колитическим синдромом	острый аппендицит	мезентериальный тромбоз	ЯК острая/подострая форма	рак дистального отдела толстой кишки
Эпидемиологический анамнез	Контакт с больным, употребление необеззараженной воды	Групповой характер заболевания, нарушение правил хранения и приготовления пищи, питание в «Общепите»	–	Возможно переиздание	–	–
Возраст, анамнез жизни	Любой	Любой	Любой	60 лет и старше, ИБС, атеросклероз	Молодой, средний, эпизоды диареи с тенденцией к утяжелению	Средний, старший, примесь крови в кале
Развитие болезни	Острое, одновременно боли в животе, диарея, лихорадка	Острое, одновременно боли в животе, рвота, лихорадка, затем диарея	Острое, боли в животе, затем рвота, диарея, лихорадка	Острое, боли в животе, рвота, диарея, лихорадка через 1–2 дня	Острое, подострое, диарея, лихорадка	Боли в животе, диарея, лихорадка непостоянно
Боли в животе	Схваткообразные в левой подвздошной области	Схваткообразные в эпигастрии, затем смещаются в нижнюю часть живота	Постоянные усиливаются при кашле, движении в правой подвздошной области, иногда в нижней части живота	Разлитые, преимущественно слева, режущие	Слабо выражены, разлитые	В левой половине живота, тупые, непостоянные
Рвота	Возможна в первые дни	Постоянно, многократная	Возможна вначале 1–2 раза	Часто, возможна примесь крови	Не характерна	Не характерна
Стул	Скучный, со слизью и кровью, частый	Обильный, зелёный, с резким запахом, иногда со слизью, частый	Кашицеобразный, без примесей, до 4–6 раз	Кашицеобразный, жидкий, с примесью алой крови	Обильный, частый, жидкий, с кровью («мясные помои»)	Жидкий, со слизью, кровью и гноем, которые сохраняются после оформления стула
Тенезмы, ложные позывы	Характерны	Не характерны	Не наблюдаются	Не характерны	Не характерны	Не характерны

Окончание табл. 17-6

Живот	Мягкий, втянут	Вздут	Напряжён, локальная болезненность, симптомы раздражения брюшины	Вздут, разлитая болезненность	Вздут, безболезненный	Мягкий, болезненность слева
Сигма	Спазмирована, болезненна	Болезненная	Не изменена	Не изменена	Слабо болезненна	Плотная, утолщённая, неподвижная
Эндоскопия	Изменения, типичные для шигеллёза	Катаральный, катарально-геморрагический колит	Норма	Кольцевидные геморрагии, некроз	Резкий отёк, кровоточивость, налёт фибрина, эрозии, язвы	Опухоль с некрозом, кровотечением, перифокальным воспалением

Сальмонеллёз представляет трудности для дифференциальной диагностики при наличии колитического синдрома, острый аппендицит — при атипичном течении (диарея, необычная локализация боли), мезентериальный тромбоз — при наличии крови в испражнениях, острый или подострый варианты ЯК — в случаях с лихорадкой, быстрым нарастанием диареи и появлением крови в испражнениях, раке дистального отдела толстой кишки — при малосимптомном течении болезни, если диарея и интоксикация развиваются в связи с инфицированием опухоли.

### Показания к консультации других специалистов

Срочная консультация хирурга и/или гинеколога при подозрении на острую хирургическую и гинекологическую патологию органов живота, срочная консультация реаниматолога — при признаках ИТШ, консультации других специалистов — при обострении сопутствующих заболеваний.

### Пример формулировки диагноза

Острый шигеллёз, колитический вариант, течение средней тяжести.

### Показания к госпитализации

- Клинические: тяжёлое и среднетяжёлое течение болезни, наличие выраженных сопутствующих заболеваний.
- Эпидемиологические: лица декретированных групп.

## ЛЕЧЕНИЕ

### Режим. Диета

При тяжёлом и среднетяжёлом течении показан постельный, при лёгком — палатный режим. В остром периоде при значительных кишечных расстройствах назначают стол № 4 по Певзнеру. При улучшении состояния, уменьшении дисфункции кишечника и появлении аппетита больных переводят на стол № 2 или № 13, а за 2–3 дня до выписки из стационара — на общий стол № 15.

### Медикаментозная терапия

#### Этиотропная терапия

- Назначать больному антибактериальный препарат необходимо с учётом сведений о территориальном пейзаже лекарственной устойчивости, т.е. о чувствительности к нему штаммов шигелл, выделяемых от больных в данной местности в последнее время.
- Продолжительность курса этиотропной терапии определяется улучшением состояния больного. При среднетяжёлой форме инфекции курс этиотропной терапии ограничен 3–4 днями, при тяжёлой — 5–6 днями.
- Комбинации из двух и более антибиотиков (химиопрепаратов) должны быть строго ограничены тяжёлыми случаями заболевания.
- При гастроэнтеритическом варианте шигеллёза этиотропное лечение не показано.

Больным с лёгкой формой шигеллёза в разгаре заболевания назначают фуразолидон в дозе 0,1 г четыре раза в сутки. При среднетяжёлом течении шигеллёза назначают препараты группы фторхинолонов: офлоксацин в дозе 0,2–0,4 г два раза в сутки или цiproфлоксацин в дозе по 0,25–0,5 г два раза в сутки; при тяжёлом течении — офлоксацин в дозе по 0,4 г два раза в сутки или цiproфлоксацин по 0,5 г два раза в сутки; фторхинолоны в комбинации с цефалоспорином II поколения (цефуроксим в дозе 1 г три раза в сутки) или III поколения (цефтазидим или цефоперазон по 1 г три раза в сутки). В первые 2–3 дня лечения препараты вводят парентерально, затем переходят на приём внутрь.

Для лечения шигеллёза Григорьева–Шиги рекомендуют ампициллин и налидиксовую кислоту. Ампициллин вводят внутримышечно в суточной дозе 100–150 мг/кг

каждые 4–6 ч в течение 5–7 дней. Налидиксовую кислоту назначают в дозе 1 г четыре раза в сутки в течение 5–7 дней.

При шигеллёзе Флекснера и Зонне эффективен поливалентный дизентерийный бактериофаг. Препарат выпускают в жидком виде и в таблетках с кислотоустойчивым покрытием. Принимают за 1 ч до еды внутрь в дозе 30–40 мл три раза в сутки или по 2–3 таблетки три раза в сутки. Возможно ректальное введение жидкого бактериофага. При тяжёлом течении препарат не показан из-за опасности массивного лизиса шигелл и утяжеления интоксикации.

### Патогенетические средства

- Проводят регидратационную терапию. При лёгкой форме — пероральное применение растворов оралит, регидрон, циклоглюкосолан. Скорость введения растворов 1–1,5 л/ч. При среднетяжёлом и тяжёлом течении применяют в/в введение кристаллоидных р-ров хлосоль, квартасоль, трисоль с учётом степени обезвоживания и массы тела больного со скоростью 60–100 мл/мин и выше.
- При отсутствии выраженного обезвоживания и признаках интоксикации применяют 5% раствор глюкозы и плазмозаменители (гемодез, реополиглюкин). При гастроэнтеритическом варианте острого шигеллёза оказание медицинской помощи больному следует начинать с промывания желудка водой или 0,5% раствором натрия гидрокарбоната, применяя для этого желудочный зонд.
- Для связывания и выведения токсина из кишечника назначают один из энтеросорбентов: полифепан\* по одной столовой ложке три раза в сутки, активированный уголь в дозе 15–20 г три раза в сутки, энтеродез\* по 5 г три раза в сутки, полисорб МП\* по 3 г три раза в сутки, смекту\* по одному пакету три раза в сутки.
- Кишечные антисептики: оксихинолин (по одной таблетке три раза в сутки), энтерол\* — противодиарейный препарат биологического происхождения (из дрожжей *Saccharomyces boulardii*) назначают по 1–2 капсулы два раза в сутки.
- Для коррекции и компенсации пищеварительной недостаточности применяют ферментные препараты: ацидин-пепсин\*, панкреатин, панзинорм\* в сочетании с препаратами кальция (в дозе 0,5 г два раза в сутки).
- В остром периоде для купирования спазма толстой кишки назначают дротаверина гидрохлорид (но-шпа\*) по 0,04 г три раза в сутки, препараты красавки (белластезин\*, бесалол\*).
- В течение всего периода лечения рекомендуют комплекс витаминов, состоящий из аскорбиновой (500–600 мг/сут), никотиновой кислоты (60 мг/сут), тиамина и рибофлавина (по 9 мг/сут).
- С целью коррекции биоценоза кишечника больным с выраженным колитическим синдромом при поступлении назначают препараты на основе микроорганизмов рода *Bacillus*: биоспорин\*, бактиспорин\* по две дозы два раза в день в течение 5–7 дней. При выборе препарата предпочтение следует отдавать современным комплексным препаратам: пробифору\*, линексу\*, бифидумбактерину-форте\*, флорину форте\* и др.

### Примерные сроки нетрудоспособности

При лёгкой форме — 7–10 дней, при среднетяжёлой — до 16–18 дней, при тяжёлой форме и осложнениях — до месяца и более. Пациентов из декретированной группы не допускают к работе, пока не получат двух отрицательных результатов бактериологического исследования испражнений.

### Диспансерное наблюдение

Диспансерному наблюдению подлежат больные хронической дизентерией, работники пищевых предприятий и лица, к ним приравненные (в течение 3 мес, а при хронической дизентерии — в течение 6 мес).

### Памятка для пациента

Шигеллёз (дизентерия) — инфекционная болезнь, передающаяся пищевым, водным или контактно-бытовым путём. Для её профилактики необходимо соблюдать санитарно-гигиенические нормы, воздерживаться от употребления недоброкачественной пищи, сырой воды. Для шигеллёза характерны подъём температуры, недомогание, жидкий стул, часто с примесью слизи и крови, боли в животе. При появлении этих симптомов необходимо немедленно обратиться к врачу и начать лечение. Прекращение лечения и выход на работу возможны после нормализации состояния и получения отрицательного бактериологического анализа кала, а для работников пищевой промышленности, предприятий общественного питания и водоснабжения, детских учреждений — двух отрицательных результатов бактериологических анализов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Покровский В.И., Ющук Н.Д. Бактериальная дизентерия. — М., 1994.
- Черкасский Б.Л. Инфекционные и паразитарные болезни человека: Справочник эпидемиолога. — М., 1994.
- Ющук Н.Д., Бродов Л.Е. Острые кишечные инфекции: Диагностика и лечение. — М., 2001.
- Bennis M.L., Salam M.A., Khan W.A. et al. Treatment of shigellosis: III. Comparison of one- or two-dose ciprofloxacin with standard 5-day therapy: A randomized, blinded trial // Ann. Intern. Med. — 1992. — 727 p.
- Gordon J., Behar M., Scrimsha N. Acute diarrheal disease in less developed countries: I. An epidemiological basis for control // Control of Gastrointestinal Diseases. — Pan-American Health Organization, Technical Discussion, Science Publication, 1963. — P. 100–126.
- Levine M., DuPont H., Khodaban delou M. et al. Long-term shigella-carrier state // N. Engl. J. Med. — 1973. — 1169 p.

## ЭШЕРИХИОЗЫ

Эшерихиозы (син. *Escherichioses*, коли-инфекция, коли-энтерит, диарея путешественников) — группа бактериальных антропонозных инфекционных болезней, вызываемых патогенными (диареегенными) штаммами кишечной палочки, протекающих с симптомами общей интоксикации и поражением ЖКТ.

### КОДЫ ПО МКБ-10

- A04.0. Энтеропатогенный эшерихиоз.
- A04.1. Энтеротоксигенный эшерихиоз.
- A04.2. Энтероинвазивный эшерихиоз.
- A04.3. Энтерогеморрагический эшерихиоз.
- A04.4. Эшерихиоз других патогенных серогрупп.

### ЭТИОЛОГИЯ

Эшерихии — подвижные грамотрицательные палочки, аэробы, относящиеся к виду *Escherichia coli*, роду *Escherichia*, семейству *Enterobacteriaceae*. Растут на обычных питательных средах, выделяют бактерицидные вещества-колицины. Морфологически серотипы не отличаются друг от друга. Эшерихии содержат соматические (О-Аг — 173 серотипа), капсульные (К-Аг — 80 серотипов) и жгутиковые (Н-Аг — 56 серотипов) антигены. Диареегенные кишечные палочки подразделяются на пять типов:

- энтеротоксигенные (ЭТКП, ЕТЕС);
- энтеропатогенные (ЭПКП, ЕРЕС);
- энтероинвазивные (ЭИКП, ЕИЕС);
- энтерогеморрагические (ЭГКП, ЕНЕС);
- энтероадгезивные (ЭАКП, ЕАЕС).

Факторы патогенности ЭТКП (пили, или фимбриальные факторы) определяют склонность к адгезии и колонизации нижних отделов тонкой кишки, а также к токсинообразованию. Термолабильный и термостабильный энтеротоксины ответственные за повышенную экскрецию жидкости в просвет кишки. Патогенность ЭПКП обусловлена способностью к адгезии. ЭИКП способны, имея плазмиды, проникать в клетки кишечного эпителия и размножаться в них. ЭГКП выделяют цитотоксин, шигоподобные токсины 1-го и 2-го типов, содержат плазмиды, которые облегчают адгезию к энтероцитам. Факторы патогенности энтероадгезивных кишечных палочек изучены недостаточно.

Эшерихии устойчивы в окружающей среде, могут месяцами сохраняться в воде, почве, испражнениях. Сохраняют жизнеспособность в молоке до 34 дней, в детских питательных смесях — до 92 дней, на игрушках — до 3–5 мес. Хорошо переносят высушивание. Обладают способностью размножаться в пищевых продуктах, особенно в молоке. Быстро погибают при воздействии дезинфицирующих средств и при кипячении. У многих штаммов *E. coli* отмечают полирезистентность к антибиотикам.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Основной источник эшерихиозов — больные со стёртыми формами заболевания, меньшую роль играют реконвалесценты и носители. Значимость последних возрастает, если они работают на предприятиях по приготовлению и реализации пищевых продуктов. По некоторым данным, источник возбудителя при энтерогеморрагических эшерихиозах (O157) — крупный рогатый скот. Инфицирование людей происходит при употреблении продуктов, которые были недостаточно термически обработаны. Механизм передачи — фекально-оральный, который осуществляется пищевым, реже — водным и бытовым путём. По данным ВОЗ, для энтеротоксигенных и энтероинвазивных эшерихий характерен пищевой, а для энтеропатогенных — бытовой путь.

Из пищевых продуктов чаще фактором передачи служат молочные изделия, готовые мясные продукты, напитки (квас, компот и др.).

В детских коллективах инфекция может распространяться через игрушки, загрязнённые предметы обихода, руки больных матерей и персонала. Реже регистрируют водный путь передачи эшерихиозов. Наиболее опасно загрязнение открытых водоёмов, которое происходит в результате сброса необезвреженных хозяйственно-бытовых сточных вод, особенно из детских учреждений и инфекционных больниц.

Восприимчивость к эшерихиозам высока, особенно среди новорождённых и ослабленных детей. Около 35% детей, которые общались с источником инфекции, становятся носителями. У взрослых восприимчивость повышается в связи с переходом в другую климатическую зону, с изменением характера питания и т.д. («диарея путешественников»). После перенесённого заболевания формируется кратковременный непрочный типоспецифический иммунитет.

Эпидемический процесс, вызванный разными возбудителями *E. coli*, может различаться. Заболевания, вызванные ЭТКП, чаще регистрируют в развивающихся странах тропических и субтропических регионов в виде спорадических случаев, а групповые случаи — среди детей 1–3 лет. Эшерихиозы, вызванные ЭИКП, регистрируют во всех климатических зонах, но преобладают они в развивающихся странах. Чаще заболевания носят групповой характер среди детей 1–2 лет в летне-осенний период. ЭПКП вызывает спорадическую заболеваемость во всех климатических зонах, чаще среди детей до года, которые находились на искусственном вскармливании. Эшерихиозы, вызванные ЭГКП и ЭАКП, выявлены в странах Северной Америки и Европы среди взрослых и детей старше 1 года; характерна летне-осенняя сезонность. Вспышки среди взрослых чаще регистрировали в



домах для престарелых. Групповые вспышки зарегистрированы в последние годы в Канаде, США, Японии, России и других странах. Высокий показатель заболеваемости эшерихиозом сохраняется в Калининграде, Санкт-Петербурге, Ненецком автономном округе. Так, в Калининграде в 1999–2002 гг. зарегистрировано более 1000 случаев заболевания на 100 тыс. населения. В Москве выявлено около 1000 случаев заболевания эшерихиозом на 100 тыс. населения за последние 10 лет; летальных исходов нет.

Основу профилактики эшерихиозов составляют меры по пресечению путей передачи возбудителя. Особенно важно соблюдать санитарно-гигиенические требования на объектах общественного питания, водоснабжения; предупреждать контактно-бытовой путь заражения в детских учреждениях, родильных домах, стационарах (использование индивидуальных стерильных пелёнок, обработка рук дезинфицирующими растворами после работы с каждым ребёнком, дезинфекция посуды, пастеризация, кипячение молока, молочных смесей). Продукты, готовые к употреблению, и сырые, нужно разделять на разных досках отдельными ножами. Посуду, в которой транспортируют пищу, необходимо обрабатывать кипятком.

При подозрении на эшерихиоз необходимо обследовать беременных до родов, рожениц, родильниц и новорождённых.

Контактных в очаге заболевания наблюдают 7 дней. Детей, контактных с больным эшерихиозом по месту жительства, допускают в детские учреждения после разобщения с больным и трёхкратных отрицательных результатов бактериологического исследования кала.

При выявлении больных эшерихиозом в детских учреждениях и родильных домах прекращают приём поступающих детей и рожениц. Персонал, матери, дети, бывшие в контакте с больным, а также дети, выписанные домой незадолго до заболевания, обследуются трёхкратно (проводят бактериологическое исследование кала). При выявлении лиц с положительными результатами обследования их изолируют. Больных, перенёвших эшерихиоз, наблюдают в течение 3 мес с ежемесячным клиническим и бактериологическим обследованием в КИЗ. Перед снятием с учёта — двукратное бактериологическое исследование кала с интервалом в 1 день.

## ПАТОГЕНЕЗ

Эшерихии проникают через рот, минуя желудочный барьер, и в зависимости от типовой принадлежности оказывают патогенное действие.

Энтеротоксигенные штаммы способны вырабатывать энтеротоксины и фактор колонизации, посредством которого осуществляются прикрепление к энтероцитам и колонизация тонкой кишки.

Энтеротоксины — термолabile или термостабильные белки, которые воздействуют на биохимические функции эпителия крипт, не вызывая видимых морфологических изменений. Энтеротоксины усиливают активность аденилатциклазы и гуанилатциклазы. При их участии и в результате стимулирующего действия простагландинов увеличивается образование цАМФ, вследствие чего в просвет кишки секретруется большое количество воды и электролитов, которые не успевают реабсорбироваться в толстой кишке, — развивается водянистая диарея с последующими нарушениями водно-электролитного баланса. Инфицирующая доза ЭТКП —  $10 \times 10^{10}$  микробных клеток.

ЭИКП обладают свойством внедряться в клетки эпителия толстой кишки. Проникая в слизистую оболочку, они вызывают развитие воспалительной реакции и образование эрозий кишечной стенки. Из-за повреждения эпителия усиливается всасывание в кровь эндотоксинов. У больных в испражнениях появляются слизь, кровь и полиморфно-ядерные лейкоциты. Инфицирующая доза ЭИКП —  $5 \times 10^5$  микробных клеток.



Механизм патогенности ЭПКП изучен недостаточно. У штаммов (055, 086, 0111 и др.) выявлен фактор адгезии к клеткам Нер-2, за счёт которого происходит колонизация тонкого кишечника. У других штаммов (018, 044, 0112 и др.) этот фактор не обнаружен. Инфицирующая доза ЭПКП —  $10 \times 10^{10}$  микробных клеток.

ЭГКП выделяют цитотоксин (SLT — *shiga-like toxin*), который разрушает клетки эндотелия, выстилающего мелкие кровеносные сосуды кишечной стенки проксимальных отделов толстой кишки. Сгустки крови и фибрин препятствуют кровоснабжению кишки — в кале появляется кровь. Развивается ишемия кишечной стенки, вплоть до некроза. У некоторых больных наблюдают осложнения с развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС), ИТШ и ОПН.

ЭАКП способны к колонизации эпителия тонкой кишки. Вызванные ими заболевания взрослых и детей протекают длительно, но легко. Это связано с тем, что бактерии прочно закрепляются на поверхности эпителиальных клеток.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические проявления эшерихиозов зависят от типа возбудителя, возраста больного, иммунного статуса.

**Клиническая классификация эшерихиозов** (Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., 1999)

- По этиологическим признакам:
  - ✧ энтеротоксигенные;
  - ✧ энтероинвазивные;
  - ✧ энтеропатогенные;
  - ✧ энтерогеморрагические;
  - ✧ энтероадгезивные.
- По форме заболевания:
  - ✧ гастроэнтеритическая;
  - ✧ энтероколитическая;
  - ✧ гастроэнтероколитическая;
  - ✧ генерализованная (коли-сепсис, менингит, пиелонефрит, холецистит).
- По тяжести течения:
  - ✧ лёгкое;
  - ✧ средней тяжести;
  - ✧ тяжёлое.

При эшерихиозе, вызванном энтеротоксигенными штаммами, инкубационный период — 16–72 ч, для него характерно холероподобное течение болезни, протекающее с поражением тонкой кишки без выраженного синдрома интоксикации («диарея путешественников»).

Заболевание начинается остро, больных беспокоят слабость, головокружение. Температура тела нормальная или субфебрильная. Появляются тошнота, повторная рвота, разлитые схваткообразные боли в животе. Стул частый (до 10–15 раз в сутки), жидкий, обильный, водянистый, нередко напоминающий рисовый отвар. Живот вздут, при пальпации определяют урчание, небольшую разлитую болезненность. Тяжесть течения определяется степенью дегидратации. Возможна молниеносная форма заболевания с быстрым развитием эксикоза. Длительность болезни 5–10 дней.

Энтероинвазивные эшерихии вызывают дизентериеподобное заболевание, которое протекает с симптомами общей интоксикации и преимущественным поражением толстой кишки. Инкубационный период — 6–48 ч. Начало острое, с повышения температуры тела до 38–39 °С, озноба, слабости, головной боли, боли в мышцах, ухудшение аппетита. У части больных температура тела нормальная или субфебрильная. Через несколько часов присоединяются схваткообразные

боли, преимущественно в нижней части живота, ложные позывы на дефекацию, тенезмы, жидкий стул, обычно калового характера, до 10 и более раз в сутки с примесью слизи и крови. При более тяжёлом течении заболевания стул в виде «ректального плевка». Сигма спазмирована, уплотнена и болезненна. При ректороманоскопии — катаральный, реже — катарально-геморрагический или катарально-эрозивный проктосигмоидит. Течение болезни доброкачественное. Лихорадка длится 1–2, реже 3–4 дня, болезнь — 5–7 дней. Через 1–2 дня стул нормализуется. Спазм и болезненность толстой кишки сохраняются 5–7 дней. Восстановление слизистой оболочки толстой кишки наступает к 7–10-му дню болезни.

У детей энтеропатогенный эшерихиоз, вызываемый *E. coli* 1-го класса, протекает в виде различной тяжести энтеритов, энтероколитов, а у новорождённых и недоношенных детей — в септической форме. Для кишечной формы, наблюдаемой у детей, характерны острое начало болезни, температура тела 38–39 °С, слабость, рвота, водянистая диарея, стул жёлтого или оранжевого цвета. Быстро развивается токсикоз и экзикоз, масса тела снижается. Септическая форма заболевания протекает с выраженными симптомами интоксикации (повышение температуры тела, анорексия, срыгивание, рвота). Возникают множественные гнойные очаги.

Энтеропатогенный эшерихиоз, вызываемый *E. coli* 2-го класса, регистрируют у взрослых и детей. Инкубационный период — 1–5 дней. Характерны острое начало заболевания (температура тела 38–38,5 °С, озноб, нечастая рвота, боли в животе, стул без патологических примесей, жидкий, до 5–8 раз в сутки), течение доброкачественное. У некоторых больных отмечают гипотонию, тахикардию.

При эшерихиозе, вызванном энтерогеморрагическими штаммами, заболевание проявляется синдромом общей интоксикации и поражением проксимального отдела толстой кишки. Инкубационный период 1–7 дней. Заболевание начинается остро: с болей в животе, тошноты, рвоты. Температура тела субфебрильная или нормальная, стул жидкий, до 4–5 раз в день, без примеси крови. Состояние больных ухудшается на 2–4-й день болезни, когда стул учащается, появляются примесь крови, тенезмы. При эндоскопическом исследовании выявляют катарально-геморрагический или фибринозно-язвенный колит. Более выраженные патоморфологические изменения обнаруживают в слепой кишке. Наиболее тяжело протекает заболевание, вызванное штаммом 0157:H7. У 3–5% больных через 6–8 дней от начала заболевания развивается гемолитико-уремический синдром (синдром Гассера), который проявляется гемолитической анемией, тромбоцитопенией, прогрессирующей ОПН и токсической энцефалопатией (судороги, парезы, сопор, кома). Летальность в этих случаях может составлять 3–7%. Синдром Гассера чаще регистрируют у детей до 5 лет.

Особенности эшерихиоза, вызванного энтероадгезивными штаммами, изучены мало. Заболевание регистрируют у пациентов с ослабленной иммунной системой. Чаще выявляют внекишечные формы — поражение мочевыводящих (пиелонефрит, цистит) и желчевыводящих (холецистит, холангит) путей. Возможны септические формы (коли-сепсис, менингит).

### Осложнения

Чаще эшерихиозы протекают доброкачественно, но возможны осложнения: ИТШ, гиповолемический шок с дегидратацией III–IV степени, ОПН, сепсис, пневмония, пиелостит, пиелонефрит, холецистит, холангит, менингит, менингоэнцефалит. Летальный исход в результате ОПН (синдром Гассера) регистрируют у детей до 5 лет в 3–7% случаев. В Москве за последние 10 лет летальных исходов не было.

### ДИАГНОСТИКА

Клиническая картина эшерихиозов сходна с клинической картиной других диарейных инфекций. Поэтому диагноз подтверждают на основании бактериологиче-

ского метода исследования. Материал (испражнения, рвотные массы, промывные воды желудка, кровь, моча, ликвор, жёлчь) следует брать в первые дни болезни до назначения больным этиотропной терапии. Посевы производят на среды Эндо, Левина, Плоскирева, а также на среду обогащения Мюллера.

Используют иммунологические методы исследования РА, РНГА в парных сыворотках, но они не убедительны, так как возможны ложноположительные результаты из-за антигенного сходства с другими энтеробактериями. Эти методы используют для ретроспективной диагностики, особенно во время вспышки.

Перспективным методом диагностики служит ПЦР. Инструментальные методы исследования (ректороманоскопия, колоноскопия) при эшерихиозах малоинформативны.

Диагноз эшерихиоза правомерен лишь при бактериологическом подтверждении.

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику эшерихиозов проводят с другими острыми диарейными инфекциями: холерой, шигеллёзом, сальмонеллёзом, кампилобактериозом, ПТИ стафилококковой этиологии и вирусными диареями: ротавирусной, энтеровирусной, Норволк-вирусной инфекцией и др.

В отличие от эшерихиозов, холера характеризуется отсутствием интоксикации, лихорадки, болевого синдрома, наличием многократной рвоты, быстрым развитием дегидратации III–IV степени. Помогает в постановке диагноза эпидемиологический анамнез — пребывание в эндемичных для холеры регионах.

Шигеллёзу, в отличие от эшерихиозов, свойственна высокая лихорадка, боли локализуются в левой подвздошной области. Пальпируют спазмированную, болезненную сигму. Стул скудный, в виде «ректального плевка».

Сальмонеллёз, в отличие от эшерихиозов, характеризуется более выраженной интоксикацией, разлитыми болями в животе, болезненностью при пальпации в эпигастральной и околопупочной областях, урчанием. Характерен зловонный стул зеленоватого цвета.

Для ПТИ стафилококковой этиологии, в отличие от эшерихиозов, характерны острое, бурное начало заболевания, короткий инкубационный период (30–60 мин), более выражены симптомы интоксикации, рвота неукротимая. Боли в животе режущего характера, с локализацией в эпигастральной и околопупочной областях. Характерны групповой характер заболевания, связь заболевания с пищевым фактором, быстрый регресс болезни.

Ротавирусному гастроэнтериту, в отличие от эшерихиозов, свойственны катаральные явления, изменения слизистой оболочки ротоглотки (гиперемия, зернистость), слабость, адинамия. Боли в животе диффузные, стул жидкий, «пенистый», с резким, кислым запахом, позывы на дефекацию носят императивный характер. При пальпации отмечают «крупнокалиберное» урчание в области слепой, режущей сигмовидной кишки.

### Показания к консультации других специалистов

При развитии осложнений показаны консультации уролога, пульмонолога, хирурга.

### Пример формулировки диагноза

А04.0. Эшерихиоз 018, гастроэнтеритическая форма средней тяжести.

### Показания к госпитализации

Госпитализацию больных с эшерихиозами проводят по клиническим и эпидемиологическим показаниям. Больных при среднетяжёлом и тяжёлом течении заболевания госпитализируют в инфекционные больницы. В лёгких случаях

больные могут лечиться амбулаторно при наличии благоприятных бытовых, санитарно-гигиенических условий.

По эпидемиологическим показаниям госпитализации подлежат лица из декретированных групп, больные из организованных коллективов, а также пациенты, проживающие в коммунальных квартирах, общежитиях.

Госпитализируются больные, если в семье есть лица, относящиеся к декретированным группам.

В остром периоде болезни больным рекомендуют щадящую терапию (стол № 4, при нормализации стула — № 2, в период реконвалесценции — № 13).

В лёгких случаях заболевания достаточно назначения оральной регидратационной терапии (регидрон\* и другие растворы, количество которых должно в 1,5 раза превышать потери воды с испражнениями).

Показаны ферменты (панзинорм-форте\*, мезим-форте\*), энтеросорбенты (полисорб\*, энтеросгель\*, энтеродез\* в течение 1–3 дней). При лёгком течении болезни целесообразно использование кишечных антисептиков (интетрикс по две капсулы три раза в день, неоинтестопан после каждого акта дефекации по две таблетки, до 14 в сутки, энтерол по две капсулы два раза в день) в течение 5–7 дней. Лёгкие и стёртые формы эшерихиозов не требуют назначения этиотропных препаратов.

При лечении больных в условиях стационара показан постельный режим в первые 2–3 дня. Назначают этиотропную терапию. С этой целью при среднетяжёлых формах используют один из следующих препаратов: ко-тримоксазол по две таблетки два раза в день или препараты фторхинолонового ряда (ципрофлоксацин по 500 мг два раза в сутки перорально, пефлоксацин по 400 мг два раза в сутки, офлоксацин по 200 мг два раза в сутки), длительность терапии 5–7 дней.

В тяжёлых случаях фторхинолоны применяют вместе с цефалоспоридами 2-го (цефуроксим по 750 мг четыре раза в сутки внутривенно или внутримышечно; цефаклор по 750 мг три раза в сутки внутримышечно; цефтриаксон 1,0 г один раз в сутки внутривенно) и 3-го поколения (цефоперазон по 1,0 г два раза в сутки внутривенно или внутримышечно; цефтазидим по 2,0 г два раза в сутки внутривенно или внутримышечно).

При дегидратации II–III степени назначают регидратационную терапию внутривенно кристаллоидными растворами (хлосоль\*, ацесоль\* и пр.), которую проводят по общим правилам.

При выраженных симптомах интоксикации используют коллоидные растворы (декстран и др.) в объёме 400–800 мл/сут.

После приёма антибактериальных препаратов при продолжающейся диарее используют эубиотики для коррекции дисбактериозов (бифидумбактерин-форте\*, хилак-форте\* и др.) в течение 7–10 дней. Больных выписывают после полного клинического выздоровления, нормализации стула и температуры тела, а также однократного бактериологического исследования кала, которое проводят не ранее чем через 2 дня после окончания лечения.

### Примерные сроки нетрудоспособности

При лёгкой форме заболевания 5–7 дней, при среднетяжёлой 12–14 дней, при тяжёлой — 3–4 нед. Диспансеризация не регламентирована.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Инфекционные болезни и эпидемиология / Под ред. В.И. Покровского и др. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. — С. 256–264.

Кабинет инфекционных заболеваний: Методические рекомендации (Правительство Москвы, Комитет здравоохранения). — М., 1998. — 124 с.

Методическое пособие / Под ред. Н.Д. Юшука. — М.: Изд-во ВУНМЦ, 1998. — С. 143–161.

Руководство по инфекционным болезням / Под ред. Ю.В. Лобзина. — СПб.: Фолиант, 2000. — 932 с.

Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным заболеваниям. — М.: ВУНМЦ, 1999. — Т. 1. — С. 143–150.

## ПИЩЕВЫЕ ТОКСИКОИНФЕКЦИИ

ПТИ (пищевые бактериальные отравления; лат. *toxicoinfectiones alimentariae*) — полиэтиологическая группа острых кишечных инфекций, возникающих после употребления в пищу продуктов, загрязненных условно-патогенными бактериями, в которых произошло накопление микробной массы возбудителей и их токсинов.

### КОДЫ ПО МКБ-10

A05. Другие бактериальные пищевые отравления.

A05.0. Стафилококковое пищевое отравление.

A05.2. Пищевое отравление, вызванное *Clostridium perfringens* (*Clostridium welchii*).

A05.3. Пищевое отравление, вызванное *Vibrio Parahaemolyticus*.

A05.4. Пищевое отравление, вызванное *Bacillus cereus*.

A05.8. Другие уточнённые бактериальные пищевые отравления.

A05.9. Бактериальное пищевое отравление неуточнённое.

### ЭТИОЛОГИЯ

ПТИ объединяют большое количество этиологически различных, но патогенетически и клинически сходных болезней.

Объединение ПТИ в отдельную нозологическую форму вызвано необходимостью унифицировать меры по борьбе с их распространением и эффективностью синдромального подхода к лечению.

Наиболее часто регистрируют ПТИ, вызываемые следующими условно-патогенными микроорганизмами:

- семейство *Enterobacteriaceae* род *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Hafnia*, *Serratia*, *Proteus*, *Edwardsiella*, *Erwinia*;
- семейство *Micrococcaceae* род *Staphylococcus*;
- семейство *Bacillaceae* род *Clostridium*, род *Bacillus* (в том числе вид *B. cereus*);
- семейство *Pseudomonaceae* род *Pseudomonas* (в том числе вид *Aeruginosa*);
- семейство *Vibrionaceae* род *Vibrio*, вид НАГ-вибрионы (неагглютинирующие вибрионы), *V. parahaemolyticus*.

Большинство вышеперечисленных бактерий обитает в кишечнике практически здоровых людей и многих представителей животного мира. Возбудители устойчивы к действию физических и химических факторов окружающей среды; способны к размножению как в условиях живого организма, так и вне его, например в пищевых продуктах (в широком диапазоне температур).

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источниками возбудителей могут быть люди и животные (больные, носители), а также объекты окружающей среды (почва, вода). По эколого-эпидемиологической классификации ПТИ, вызванные условно-патогенной микрофлорой, относят к группе антропонозов (стафилококкоз, энтерококкоз) и сапронозов — водных (аеромоноз, плезиомоноз, НАГ-инфекция, паразитическая и альбинолитическая инфекции, эдвардсиеллёз) и почвенных (цереус-инфекция, клостридиозы, псевдомоноз, клебсиеллёз, протеоз, морганеллёз, энтеробактериоз, эрвиниоз, гафния- и провиденция-инфекции).

Механизм передачи возбудителя — фекально-оральный; путь передачи — пищевой. Факторы передачи разнообразны. Обычно болезнь возникает после

употребления пищи, контаминированной микроорганизмами, занесёнными грязными руками в процессе приготовления; необеззараженной воды; готовой продукции (при нарушении правил хранения и реализации в условиях, способствующих размножению возбудителей и накоплению их токсинов). Протей и клостридии способны к активному размножению в белковых продуктах (холодце, заливных блюдах), *B. cereus* — в овощных супах, мясных и рыбных изделиях. В молоке, картофельном пюре, котлетах происходит быстрое накопление энтерококков. Галофильные и паразитические вибрионы, выживающие в морском осадке, инфицируют многих морских рыб и моллюсков. Стафилококк попадает в кондитерские изделия, молочные продукты, мясные, овощные и рыбные блюда от лиц, больных пиодермией, ангиной, хроническим тонзиллитом, заболеваниями дыхательных путей, пародонтозом, и работающих на предприятиях общественного питания. Зоонозный источник стафилококка — животные, больные маститом.

Практика показала, что, несмотря на разнообразную этиологию кишечных инфекций, фактор пищи имеет значение в поддержании высокого уровня заболеваемости. ПТИ — это болезни «грязной пищи» (Васильев В.С., 2001).

Вспышки ПТИ имеют групповой, взрывной характер, когда в течение короткого времени заболевает большинство людей (90–100%), употреблявших инфицированный продукт. Часты семейные вспышки, групповые заболевания пассажиров морских судов, туристов, членов детских и взрослых организованных коллективов. При водных вспышках, связанных с фекальным загрязнением, в воде присутствует патогенная флора, вызывающая другие острые кишечные инфекции; возможны случаи микст-инфекции. Заболевания чаще всего регистрируют в тёплое время года.

Естественная восприимчивость людей высокая. Более восприимчивы новорождённые; пациенты после хирургических вмешательств, длительно получающие антибиотики; больные, страдающие нарушениями желудочной секреции.

Основное профилактическое и противозидемическое мероприятие — санитарно-гигиенический мониторинг за эпидемиологически значимыми объектами: источниками водоснабжения, водопроводной и канализационной сетями, очистными сооружениями; предприятиями, связанными с заготовкой, хранением, транспортировкой и реализацией пищевых продуктов. Необходимо внедрение современных методов обработки и хранения продуктов; усиление санитарного контроля над соблюдением технологии приготовления (от переработки до реализации), сроков и условий хранения скоропортящихся продуктов, медицинского контроля за состоянием здоровья работников общественного питания. Особое внимание следует уделять санитарно-ветеринарному контролю на предприятиях мясомолочной промышленности.

В очаге ПТИ для выявления источника инфекции обязательно нужно проводить бактериологические и серологические исследования у лиц декретируемых профессий.

## ПАТОГЕНЕЗ

Для возникновения болезни имеет значение:

- инфицирующая доза — не менее  $10^5$ – $10^6$  микробных тел в 1 г субстрата;
- вирулентность и токсигенность штаммов микроорганизмов.

Основное значение имеет интоксикация бактериальными экзо- и эндотоксинами возбудителей, содержащимися в продукте.

При разрушении бактерий в пищевых продуктах и ЖКТ происходит высвобождение эндотоксина, который, стимулируя продукцию цитокинов, активирует гипоталамический центр, способствует возникновению лихорадки, нарушению сосудистого тонуса, изменениям в системе микроциркуляции.

Комплексное воздействие микроорганизмов и их токсинов приводит к возникновению местных (гастрит, гастроэнтерит) и общих (лихорадка, рвота и др.) при-



знаков болезни. Имеет значение возбуждение хеморецепторной зоны и рвотного центра, расположенных в нижней части дна IV желудочка, импульсами с блуждающего и симпатического нервов. Рвота — защитная реакция, направленная на удаление из желудка токсичных веществ. При продолжительной рвоте возможно развитие гипохлоремического алкалоза.

Энтерит вызывают энтеротоксины, выделяемые следующими бактериями: *Proteus*, *B. cereus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Aeromonas*, *Edwardsiella*, *Vibrio*. Вследствие нарушения синтеза и равновесия биологически активных веществ в энтероцитах, повышения активности аденилатциклазы происходит усиление синтеза цАМФ. Энергия, высвобождаемая при этом, стимулирует секреторную функцию энтероцитов, в результате усиливается выход изотонической, бедной белком жидкости в просвет тонкой кишки. Возникает профузная диарея, ведущая к нарушениям водно-электролитного баланса, изотонической дегидратации. В тяжёлых случаях возможно развитие дегидратационного (гиповолемического) шока.

Колитический синдром появляется обычно при микст-инфекциях с участием патогенной флоры.

В патогенезе стафилококковых пищевых отравлений имеет значение действие энтеротоксинов А, В, С1, С2, D и Е.

Сходство патогенетических механизмов при ПТИ различной этиологии обуславливает общность клинических симптомов и определяет схему терапевтических мероприятий.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период — от 2 ч до 1 сут; при ПТИ стафилококковой этиологии — до 30 мин. Острый период болезни — от 12 ч до 5 сут, после чего наступает период реконвалесценции. В клинической картине на первый план выступают общая интоксикация, обезвоживание и гастроинтестинальный синдром.

#### Классификация ПТИ (Зубик Т.М., 2001)

- По распространённости поражения:
  - ✧ гастритический вариант;
  - ✧ гастроэнтеритический вариант;
  - ✧ гастроэнтероколитический вариант.
- По тяжести течения:
  - ✧ лёгкое;
  - ✧ среднетяжёлое;
  - ✧ тяжёлое.
- По осложнениям:
  - ✧ неосложнённая;
  - ✧ осложнённая ПТИ.

Первые симптомы ПТИ — боль в животе, тошнота, рвота, озноб, повышение температуры тела, жидкий стул. О развитии острого гастрита свидетельствуют обложенный белым налётом язык; рвота (иногда неукротимая) съеденной накануне пищей, затем — слизью с примесью жёлчи; тяжесть и боль в эпигастральной области. У 4–5% больных обнаруживают только признаки острого гастрита. Боль в животе может носить разлитой характер, быть схваткообразной, реже — постоянной. О развитии энтерита свидетельствует диарея, возникающая у 95% больных. Испражнения обильные, водянистые, зловонные, светло-жёлтого или коричневого цвета; имеют вид болотной тины. Живот при пальпации мягкий, болезненный не только в эпигастральной области, но и в области пупка. Частота актов дефекации отражает тяжесть течения болезни. Признаки колита: мучительную схваткообразную боль в нижних отделах живота (чаще слева), примесь слизи, крови в испражнениях — обнаруживают у 5–6% больных. При гастроэнтероколитическом варианте наблюдают последовательное вовлечение в патологический процесс желудка, тонкой и толстой кишки.

Лихорадка выражена у 60–70% больных. Она может быть субфебрильной; у части больных достигает 38–39 °С, иногда — 40 °С. Продолжительность лихорадки — от нескольких часов до 2–4 дней. Иногда (при стафилококковой интоксикации) наблюдают гипотермию. Клинические признаки интоксикации — бледность кожного покрова, одышка, мышечная слабость, озноб, головная боль, боли в суставах и костях, тахикардия, артериальная гипотензия. По выраженности этих симптомов делают вывод о тяжести течения ПТИ.

О развитии обезвоживания свидетельствуют жажда, сухость кожного покрова и слизистых оболочек, снижение тургора кожи, заострённость черт лица, западение глазных яблок, бледность, цианоз (акроцианоз), тахикардия, артериальная гипотензия, снижение диуреза, судороги мышц конечностей.

Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечают глухость сердечных тонов, тахикардию (реже — брадикардию), артериальную гипотензию, диффузные изменения дистрофического характера на ЭКГ (снижение зубца Т и депрессия сегмента ST).

Изменения почек обусловлены как токсическим их повреждением, так и гиповолемией. В тяжёлых случаях возможно развитие преренальной ОПН с олигоанурией, азотемией, гиперкалиемией и метаболическим ацидозом.

Изменения величины гематокрита и удельного веса плазмы позволяют оценить степень обезвоживания.

Интоксикация и обезвоживание ведут к тяжёлым нарушениям функций внутренних органов и обострению сопутствующих заболеваний: развитию гипертонического криза, мезентериального тромбоза, острого нарушения мозгового кровообращения у больных с гипертонической болезнью, инфаркта миокарда (ИМ) у больных с ИБС, абстинентного синдрома или алкогольного психоза у больных хроническим алкоголизмом.

**Стафилококковое пищевое отравление** вызывают энтеротоксигенные штаммы патогенных стафилококков. Они устойчивы к воздействию факторов окружающей среды, переносят высокие концентрации соли и сахара, но погибают при нагревании до 80 °С. Энтеротоксины стафилококка выдерживают прогревание до 100 °С в течение 1–2 ч. По внешнему виду, вкусу и запаху продукты, контаминированные стафилококком, неотличимы от доброкачественных. Энтеротоксин устойчив к действию пищеварительных ферментов, что делает возможным его всасывание в желудке. Он влияет на парасимпатическую нервную систему, способствует значительному снижению АД, активирует моторику желудка и кишечника. Начало заболевания острое, бурное. Инкубационный период — от 30 мин до 4–6 ч. Интоксикация резко выражена, температура тела обычно повышена до 38–39 °С, но может быть нормальной или пониженной. Характерна интенсивная боль в животе, локализующаяся в эпигастральной области. Отмечают также слабость, головокружение, тошноту. У 50% больных наблюдают многократную рвоту (в течение 1–2 сут), диарею (на протяжении 1–3 сут). При тяжёлом течении возникает острейший гастроэнтерит (острый гастроэнтероколит). Характерны тахикардия, глухость тонов сердца, артериальная гипотензия, олигурия. Возможна кратковременная потеря сознания.

У подавляющего большинства больных заболевание заканчивается выздоровлением, но у ослабленных пациентов и лиц старческого возраста возможно развитие псевдомембранозного колита и стафилококкового сепсиса. Наиболее тяжёлое осложнение — ИТШ.

**Пищевое отравление токсином клостридий** возникает после употребления продуктов, обсеменённых клостридиями и содержащих их токсины. Клостридии обнаруживают в почве, испражнениях людей и животных. Отравления обусловлены употреблением загрязнённых мясных продуктов домашнего приготовления, мясных и рыбных консервов. Заболеванию свойственны тяжёлое течение, высокая летальность. Токсины повреждают слизистую оболочку кишечника, нарушают



всасывание. При попадании в кровь происходит связывание токсинов с митохондриями клеток печени, почек, селезёнки, лёгких, повреждается сосудистая стенка и развиваются геморрагии.

**Клостридиоз** протекает в виде острого гастроэнтероколита с признаками интоксикации и обезвоживания. Инкубационный период 2–24 ч. Заболевание начинается с интенсивных, колющих болей в животе. При лёгком и среднетяжёлом течении отмечают повышение температуры тела, многократную рвоту, жидкий стул (до 10–15 раз) с примесью слизи и крови, болезненность живота при пальпации. Продолжительность заболевания 2–5 сут.

Возможны следующие варианты тяжёлого течения:

- острейший гастроэнтероколит: выраженные признаки интоксикации; желтушность кожного покрова; рвота, диарея (более 20 раз в сутки), примесь слизи и крови в испражнениях; резкая болезненность живота при пальпации, увеличение печени и селезёнки; уменьшение количества эритроцитов и содержания гемоглобина, увеличение концентрации свободного билирубина. При прогрессировании заболевания — тахикардия, артериальная гипотензия, анаэробный сепсис, ИТШ;
- холероподобное течение — острейший гастроэнтероколит в сочетании с обезвоживанием I–III степени;
- развитие некротических процессов в тонкой кишке, перитонита на фоне острого гастроэнтероколита с характерным стулом типа мясных помоев.

**Цереоз** у большинства больных протекает легко. В клинической картине преобладают симптомы гастроэнтерита. Тяжёлое течение возможно у лиц преклонного возраста и при иммунодефицитных состояниях. Известны отдельные случаи ИТШ с летальным исходом.

**Клебсиеллёзу** свойственно острое начало с повышением температуры тела (в течение 3 сут) и признаками интоксикации. В клинической картине доминирует острый гастроэнтероколит, реже — колит. Продолжительность диареи — до 3 сут. Преобладает среднетяжёлое течение болезни. Наиболее тяжело она протекает у лиц с сопутствующими заболеваниями (сепсисом, менингитом, пневмонией, пиелонефритом).

**Протеоз** в большинстве случаев протекает легко. Инкубационный период — от 3 ч до 2 сут. Основные симптомы — слабость, интенсивная, нестерпимая боль в животе, резкая болезненность и громкое урчание, зловонные испражнения. Возможны холероподобный и шигеллёзоподобный варианты течения болезни, ведущие к развитию ИТШ.

**Стрептококковой ПТИ** свойственно лёгкое течение. Основные симптомы — диарея, боли в животе.

Малоизученная группа ПТИ — аэромоноз, псевдомоноз, цитробактериоз. Основным симптом — гастроэнтерит различной степени тяжести.

### Осложнения

- ИТШ.
- Регионарные расстройства кровообращения:
  - ✧ коронарного (инфаркт миокарда);
  - ✧ мезентериального (тромбоз мезентериальных сосудов);
  - ✧ мозгового (острые и преходящие нарушения мозгового кровообращения).
- Пневмония.
- ОПН.

Основные причины летальных исходов (Юшук Н.Д., Бродов Л.Е., 2000) — инфаркт миокарда и острая коронарная недостаточность (23,5%), тромбоз мезентериальных сосудов (23,5%), острые нарушения мозгового кровообращения (7,8%), пневмонии (16,6%), ИТШ (14,7%).

## ДИАГНОСТИКА

Основана на клинической картине болезни, групповом характере заболевания, связи с употреблением определённого продукта при нарушении правил его приготовления, хранения или реализации (табл. 17-7).

**Таблица 17-7.** Стандарт обследования пациентов с подозрением на пищевую токсикоинфекцию

Исследование	Изменения показателей
Гемограмма	Умеренный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом влево. При обезвоживании — увеличение содержания гемоглобина и количества эритроцитов
Анализ мочи	Протеинурия
Гематокрит	Повышение
Электролитный состав крови	Гипокалиемию и гипонатриемию
Кислотно-основное состояние (при обезвоживании)	Метаболический ацидоз, в тяжёлых случаях — декомпенсированный
Бактериологическое исследование крови (при подозрении на сепсис), рвотных масс, кала и промывных вод желудка	Выделение культуры условно-патогенных возбудителей. Исследования проводят в первые часы болезни и до начала лечения. Изучение фаговой и антигенной однотипности культуры условно-патогенной флоры, полученной от больных и при исследовании подозрительных продуктов. Идентификация токсинов при стафилококкозе и клостридиозе
Серологическое исследование в парных сыворотках	РА и РПГА с 7–8-го дня болезни. Диагностический титр 1:200 и выше; рост титра антител при исследовании в динамике. Постановка РА с аутоштаммом микроорганизма, выделенного от больного ПТИ, вызванной условно-патогенной флорой

Решение о госпитализации больного принимают на основании эпидемиологических и клинических данных. Во всех случаях следует провести бактериологическое исследование, чтобы исключить шигеллёз, сальмонеллёз, иерсиниоз, эшерихиоз и другие острые кишечные инфекции. Острая необходимость в бактериологическом и серологическом исследованиях возникает при подозрении на холеру, при групповых случаях заболевания и возникновении внутрибольничных вспышек.

Для подтверждения диагноза ПТИ необходимо выделить один и тот же микроорганизм из испражнений больного и остатков подозрительного продукта. При этом учитывают массивность роста, фаговую и антигенную однотипность, антитела к выделенному штамму микроорганизмов, обнаруженные у реконвалесцентов. Диагностическую ценность имеет постановка РА с аутоштаммом в парных сыворотках и 4-кратным нарастанием титра (при протеозе, цереозе, энтерококкозе).

При подозрении на стафилококкоз и клостридиоз проводят идентификацию токсинов в рвотных массах, испражнениях и подозрительных продуктах. Энтеротоксические свойства выделенной культуры стафилококка определяют в опытах на животных.

Бактериологическое подтверждение требует 2–3 сут. Серологическую диагностику проводят в парных сыворотках для определения этиологии ПТИ ретроспективно (с 7–8-го дня). Общий анализ крови, мочи, инструментальная диагностика (ректо- и колоноскопия) малоинформативны.

## Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с острыми диарейными инфекциями, отравлениями химическими веществами, ядами и грибами, острыми заболеваниями органов брюшной полости, терапевтическими заболеваниями.

При дифференциальной диагностике ПТИ с острым аппендицитом трудности возникают с первых часов болезни, когда симптом Кохера (боль в эпигастральной

области) наблюдают в течение 8–12 ч. Затем происходит смещение боли в правую подвздошную область; при атипичном расположении отростка локализация боли может быть неопределённой. Возможны диспепсические явления: рвота, диарея различной степени выраженности. При остром аппендиците боль предшествует повышению температуры тела, носит постоянный характер; больные отмечают усиление боли при покашливании, ходьбе, перемене положения тела. Диарейный синдром при остром аппендиците выражен менее ярко: испражнения кашицеобразные, калового характера. При пальпации живота возможна локальная болезненность, соответствующая расположению червеобразного отростка. В общем анализе крови — нейтрофильный лейкоцитоз. Для острого аппендицита характерен непродолжительный период «затишья», после которого через 2–3 дня возникает деструкция отростка и развивается перитонит.

Мезентеральный тромбоз — осложнение ишемической болезни кишечника. Его возникновению предшествует ишемический колит: коликообразная боль в животе, иногда рвота, чередование запора и поноса, метеоризм. При тромбозе крупных ветвей брыжеечных артерий возникает гангрена кишечника: лихорадка, интоксикация, интенсивная боль, повторная рвота, жидкий стул с примесью крови, вздутие живота, ослабление и исчезновение перистальтических шумов. Боль в животе разлитая, постоянного характера. При осмотре обнаруживают симптомы раздражения брюшины; при колоноскопии — эрозивно-язвенные дефекты слизистой оболочки неправильной, иногда кольцевой формы. Окончательный диагноз устанавливают при селективной ангиографии.

Для странгуляционной непроходимости характерна триада симптомов: схваткообразная боль в животе, рвота и прекращение отхождения кала и газов. Диарея отсутствует. Типичны вздутие живота, усиление перистальтических шумов. Лихорадка и интоксикация возникают позже (при развитии гангрены кишки и перитонита).

Острый холецистит или холецистопанкреатит начинается с приступа интенсивной коликообразной боли, рвоты. В отличие от ПТИ боль смещена в правое подреберье, иррадирует в спину. Диарея обычно отсутствует. Вслед за приступом возникают озноб, лихорадка, потемнение мочи и обесцвечивание кала; иктеричность склер, желтуха; вздутие живота. При пальпации — болезненность в правом подреберье, положительный симптом Ортнера и френikus-симптом. Больной предъявляет жалобы на боль при дыхании, болезненность слева от пупка (панкреатит). При исследовании крови — нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, увеличение СОЭ; увеличение активности амилазы и липазы.

Дифференциальная диагностика ПТИ с ИМ у пожилых больных, страдающих ИБС, представляет большие трудности, так как возможно осложнение ПТИ инфарктом миокарда. При ПТИ боль не иррадирует за пределы брюшной полости, носит приступообразный, коликообразный характер, в то время как при ИМ боль тупая, давящая, постоянная, с характерной иррадиацией. При ПТИ температура тела повышается с первого дня (в сочетании с другими признаками интоксикационного синдрома) а при ИМ — на 2–3-й день болезни. У лиц с отягощённым кардиологическим анамнезом при ПТИ в остром периоде болезни возможно возникновение ишемии, нарушений ритма в виде экстрасистолии, мерцательной аритмии (не характерны политопная экстрасистолия, пароксизмальная тахикардия, смещение интервала ST на ЭКГ). В сомнительных случаях исследуют активность кардиоспецифических ферментов, проводят ЭКГ в динамике, ЭхоКГ. При шоке у больных ПТИ всегда обнаруживают дегидратацию, поэтому свойственные кардиогенному шоку признаки застоя в малом круге кровообращения (отёк лёгких) отсутствуют до начала инфузионной терапии.

Гиперкоагуляция, нарушение гемодинамики и микроциркуляторные расстройства вследствие повреждения токсинами эндотелия сосудов при ПТИ способству-

ют развитию ИМ у больных с хронической ИБС. Обычно он возникает в периоде стихания ПТИ. При этом возникают рецидив боли в эпигастральной области с характерной иррадиацией, гемодинамические нарушения (артериальная гипотензия, тахикардия, аритмия). В этой ситуации необходимо провести весь комплекс исследований для диагностики ИМ.

Атипичные пневмонии, пневмонии у детей первого года жизни, а также у лиц, страдающих нарушениями секреторной функции желудка и кишечника, алкоголизмом, циррозом печени, могут протекать под маской ПТИ. Основным симптом — водянистый стул; реже — рвота, боль в животе. Характерны резкое повышение температуры тела, озноб, кашель, боли в грудной клетке при дыхании, одышка, цианоз. Рентгенологическое исследование (в положении стоя или сидя, так как в положении лёжа базальные пневмонии трудно обнаружить) помогает подтвердить диагноз пневмонии.

Гипертонический криз сопровождается повторной рвотой, повышением температуры тела, высоким АД, головной болью, головокружением, болью в области сердца. Диагностические ошибки обычно связаны с фиксацией внимания врача на доминирующем симптоме, которым является рвота.

В дифференциальной диагностике ПТИ и алкогольных энтеропатий нужно учитывать связь заболевания с употреблением алкоголя, наличие периода воздержания от алкоголя, большую продолжительность заболевания, неэффективность регидратационной терапии.

Сходную с ПТИ клиническую картину можно наблюдать у лиц, страдающих наркотической зависимостью (при абстиненции или передозировке наркотического вещества), но при последней имеет значение анамнез, характерны меньшая выраженность диарейного синдрома и преобладание нервно-вегетативных расстройств над диспепсическими.

ПТИ и декомпенсированный сахарный диабет обладают рядом общих признаков (тошнота, рвота, диарея, озноб, лихорадка). Как правило, подобную ситуацию наблюдают у лиц молодого возраста со скрытым сахарным диабетом 1-го типа. При обоих состояниях возникают расстройства водно-электролитного обмена и кислотно-основного состояния, нарушения гемодинамики при тяжёлом течении. Вследствие отказа от приёма сахароснижающих препаратов и пищи, наблюдающегося при ПТИ, быстро ухудшается состояние и развивается кетоацидоз у больных диабетом. Диарейный синдром у больных диабетом менее выражен или отсутствует. Решающую роль играет определение уровня глюкозы в сыворотке крови и ацетона в моче. Имеет значение анамнез: жалобы больного на сухость во рту, возникшую за несколько недель или месяцев до заболевания; похудание, слабость, кожный зуд, усиление жажды и диуреза.

При идиопатическом (ацетонемическом) кетозе основным симптом — сильная (10–20 раз в сутки) рвота. Заболеванием чаще страдают молодые женщины 16–24 лет, перенёвшие психические травмы, эмоциональное перенапряжение. Характерны запах ацетона изо рта, ацетонурия. Диарея отсутствует. Положительный эффект от внутривенного введения 5–10% раствора глюкозы\* подтверждает диагноз идиопатического (ацетонемического) кетоза.

Основные симптомы, позволяющие отличить нарушенную трубную беременность от ПТИ, — бледность кожного покрова, цианоз губ, холодный пот, головокружение, возбуждение, расширение зрачков, тахикардия, гипотония, рвота, понос, острая боль в нижней части живота с иррадиацией в прямую кишку, коричневатые выделения из влагалища, симптом Щёткина; в анамнезе — задержка менструаций. В общем анализе крови — снижение содержания гемоглобина.

В отличие от ПТИ, при холере отсутствуют лихорадка и боли в животе; диарея предшествует рвоте; испражнения не имеют специфического запаха и быстро теряют каловый характер.

У больных острым шигеллёзом доминирует синдром интоксикации, обезвоживание наблюдают редко. Типична схваткообразная боль в нижних отделах живота, «ректальный плевок», тенезмы, спазм и болезненность сигмовидной кишки. Характерно быстрое прекращение рвоты.

При сальмонеллёзе более выражены признаки интоксикации и обезвоживания. Стул жидкий, обильный, часто зеленоватого цвета. Продолжительность лихорадки и диарейного синдрома — свыше 3 сут.

Ротавирусному гастроэнтериту свойственны острое начало, боль в эпигастральной области, рвота, понос, громкое урчание в животе, повышение температуры тела. Возможно сочетание с катаральным синдромом.

Эшерихиоз протекает в различных клинических вариантах и может напоминать холеру, сальмонеллёз, шигеллёз. Наиболее тяжёлое течение, нередко осложняющееся гемолитико-уремическим синдромом, свойственно энтерогеморрагической форме, вызванной кишечной палочкой 0-157.

Окончательный диагноз в вышеперечисленных случаях возможен лишь после проведения бактериологического исследования.

При отравлениях химическими соединениями (дихлорэтан, фосфорорганические соединения) также возникают жидкий стул и рвота, однако этим симптомам предшествуют головокружение, головная боль, атаксия, психомоторное возбуждение. Клинические признаки возникают через несколько минут после приёма отравляющего вещества. Характерны потливость, гиперсаливация, бронхорея, брадипноэ, патологические типы дыхания. Возможно развитие комы. При отравлении дихлорэтаном вероятно развитие токсического гепатита (вплоть до острой дистрофии печени) и ОПН.

При отравлениях суррогатами алкоголя, метиловым спиртом, ядовитыми грибами характерны более короткий, чем при ПТИ, инкубационный период и преобладание гастритического синдрома в начале болезни. Во всех этих случаях необходима консультация токсиколога.

### **Показания к консультации других специалистов**

Для дифференциальной диагностики и выявления возможных осложнений ПТИ необходимы консультации:

- хирурга (острые воспалительные заболевания органов брюшной полости, мезентериальный тромбоз);
- терапевта (ИМ, пневмония);
- гинеколога (нарушенная трубная беременность);
- невропатолога (острое нарушение мозгового кровообращения);
- токсиколога (острые отравления химическими веществами);
- эндокринолога (сахарный диабет, кетоацидоз);
- реаниматолога (шок, ОПН).

### **Пример формулировки диагноза**

A05.9. Бактериальное пищевое отравление неуточнённое. Гастроэнтеритическая форма, течение средней тяжести.

### **ЛЕЧЕНИЕ**

Больным с тяжёлым и среднетяжёлым течением, социально неустроенным лицам при течении ПТИ любой степени тяжести (табл. 17-8) показана госпитализация в инфекционный стационар.

Рекомендована щадящая диета (стол № 2, 4, 13) с исключением из рациона молока, консервированных продуктов, копчёностей, острых и пряных блюд, сырых овощей и фруктов.

Таблица 17-8. Стандарт лечения больных с пищевой токсикоинфекцией

Клинические формы болезни	Этиотропное лечение	Патогенетическое лечение
ПТИ лёгкого течения (интоксикация не выражена, обезвоживание I–II степени, диарея до пяти раз, 2–3-кратная рвота)	Не показано	Промывание желудка 0,5% раствором бикарбоната натрия или 0,1% раствором перманганата калия; оральная регидратация (объёмная скорость 1–1,5 л/ч); сорбенты (активированный уголь); вяжущие и обволакивающие средства (викалин*, висмута субгаллат); кишечные антисептики (интетрикс*, энтерол*); спазмолитики (дротаверин, папаверина гидрохлорид — по 0,04 г); ферменты (панкреатин и др.); пробиотики (сорбированные бифидосодержащие и др.)
ПТИ средней тяжести (лихорадка, обезвоживание II степени, диарея до 10 раз, рвота — 5 раз и более)	Антибиотики не показаны. Их назначают при продолжительной диарее и интоксикации лицам пожилого возраста, детям	Регидратация комбинированным методом (внутривенно с переходом на приём внутрь): объём 55–75 мл/кг массы тела, объёмная скорость 60–80 мл/мин. Сорбенты (активированный уголь); вяжущие и обволакивающие (викалин*, висмута субгаллат); кишечные антисептики (интетрикс*, энтерол*); спазмолитики (дротаверин, папаверина гидрохлорид — по 0,04 г); ферменты (панкреатин и др.); пробиотики (сорбированные бифидосодержащие и др.)
ПТИ тяжёлого течения (лихорадка, обезвоживание III–IV степени, рвота и диарея без счёта)	Антибиотики показаны при продолжительности лихорадки более двух дней (при стихании диспепсических явлений), а также больным пожилого возраста, детям, лицам, страдающим иммунодефицитом. Ампициллин — по 1 г 4–6 раз в сутки в/м (7–10 дней); хлорамфеникол — по 1 г три раза в сутки в/м (7–10 дней). Фторхинолоны (норфлоксацин, офлоксацин, пefлоксацин — по 0,4 г в/в через 12 ч). Цефтриаксон по 3 г в/в через 24 ч в течение 3–4 дней до нормализации температуры. При клостридиозе — метронидазол (по 0,5 г 3–4 раза в сутки в течение 7 дней)	Внутривенная регидратация (объём 60–120 мл/кг массы тела, объёмная скорость 70–90 мл/мин). Дезинтоксикация — реополиглюкин по 400 мл в/в после прекращения диареи и ликвидации обезвоживания. Сорбенты (активированный уголь); вяжущие и обволакивающие (викалин*, висмута субгаллат); кишечные антисептики (интетрикс*, энтерол*); спазмолитики (дротаверин, папаверина гидрохлорид — по 0,04 г); ферменты (панкреатин и др.); пробиотики (сорбированные бифидосодержащие и др.)

Примечание. Патогенетическая терапия зависит от степени дегидратации и массы тела больного, проводится в два этапа: I — ликвидация обезвоживания, II — коррекция продолжающихся потерь.

Лечение начинают с промывания желудка тёплым 2% раствором бикарбоната натрия или водой. Процедуру проводят до отхождения чистых промывных вод. Промывание желудка противопоказано при высоком АД; лицам, страдающим ИБС, язвенной болезнью желудка; при наличии симптомов шока, подозрении на ИМ, отравлениях химическими веществами.

Основа лечения больных ПТИ — регидратационная терапия, способствующая дезинтоксикации, нормализации водно-электролитного обмена и кислотно-основного состояния, восстановлению нарушенной микроциркуляции и гемодинамики, ликвидации гипоксии.

Регидратационную терапию для ликвидации существующих и коррекции продолжающихся потерь жидкости проводят в два этапа.

Для оральной регидратации (при I–II степени обезвоживания и отсутствии рвоты) применяют:

- глюкосолан (оралит);
- цитроглюкосолан;
- регидрон\* и его аналоги.

Наличие глюкозы в растворах необходимо для активации всасывания электролитов и воды в кишечнике.

Перспективно использование растворов II поколения, изготовленных с добавлением злаков, аминокислот, дипептидов, мальтодекстрана, рисовой основы.

Объём вводимой внутрь жидкости зависит от степени обезвоживания и массы тела пациента. Объёмная скорость введения оральных регидратационных растворов составляет 1–1,5 л/ч; температура растворов — 37 °С.

Первый этап оральной регидратационной терапии продолжают 1,5–3 ч (достаточно для получения клинического эффекта у 80% пациентов). Например, больному ПТИ с обезвоживанием II степени и массой тела 70 кг следует выпить 3–5 л регидратационного раствора за 3 ч (первый этап регидратации), так как при II степени обезвоживания потеря жидкости составляет 5% массы тела больного.

На втором этапе количество вводимой жидкости определяют по величине продолжающихся потерь.

При обезвоживании III–IV степени и наличии противопоказаний к оральной регидратации проводят внутривенную регидратационную терапию изотоническими полиионными растворами: трисолем, квартасолем, хлосолем, ацесолем.

Не рекомендованы к применению в связи с отсутствием калия в их составе раствор Рингера\*, 5% раствор глюкозы\*, растворы нормасоль, мафусол\*.

Внутривенную регидратационную терапию также осуществляют в два этапа. Объём вводимой жидкости зависит от степени обезвоживания и массы тела пациента.

Объёмная скорость введения при тяжёлом течении ПТИ составляет 70–90 мл/мин, при среднетяжёлом — 60–80 мл/мин. Температура вводимых растворов 37 °С.

При скорости введения менее 50 мл/мин и объёме введения менее 60 мл/кг длительно сохраняются симптомы обезвоживания и интоксикации, развиваются вторичные осложнения (ОПН, диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови, пневмония).

**Пример расчёта.** У пациента с ПТИ — III степень обезвоживания, масса тела — 80 кг. Процент потерь составляет в среднем 8% массы тела. Следует ввести внутривенно 6400 мл раствора. Этот объём жидкости вводят на первом этапе регидратационной терапии.

С целью дезинтоксикации (только после ликвидации обезвоживания) можно использовать коллоидный раствор — реополиглюкин.

### Медикаментозная терапия

- Вяжущие средства: порошок Кассирского (*Bismuti subnitrici* — 0,5 г, *Dermatoli* — 0,3 г, *calcium carbonici* — 1,0 г) по одному порошку три раза в день; висмута субсалицилат — по две таблетки четыре раза в день.
- Препараты, защищающие слизистую оболочку кишечника: диоктаэдрический смектит — по 9–12 г/сут (растворить в воде).



- Сорбенты: лигнин гидролизный — по 1 ст.л. три раза в день; активированный уголь — по 1,2–2 г (в воде) 3–4 раза в день; смекта\* по 3 г в 100 мл воды три раза в сутки и др.
- Ингибиторы синтеза простагландинов: индометацин (купирует секреторную диарею) — по 50 мг три раза в день с интервалом 3 ч.
- Средства, способствующие увеличению скорости всасывания воды и электролитов в тонкой кишке: октреотид — по 0,05–0,1 мг подкожно 1–2 раза в день.
- Препараты кальция (активируют фосфодиэстеразу и тормозят образование цАМФ): глюконат кальция по 5 г внутрь два раза в день через 12 ч.
- Пробиотики: аципол\*, линекс\*, ацилакт\*, бифидумбактерин-форте\*, флорин форте\*, пробифор\*.
- Ферменты: ораза\*, панкреатин, абомин\*.
- При выраженном диарейном синдроме — кишечные антисептики в течение 5–7 дней: интестопан® (1–2 таблетки 4–6 раз в день), интетрик\* (по 1–2 капсулы три раза в день).

Антибиотики для лечения больных ПТИ не применяют.

Этиотропные и симптоматические средства назначают с учётом сопутствующих заболеваний органов пищеварения. Лечение больных с гиповолемическим, ИТШ проводят в ОРИТ.

### Прогноз

Причины редких летальных исходов — шок и ОПН.

### Осложнения

Мезентериальный тромбоз, ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения.

Прогноз — благоприятный при своевременном оказании медицинской помощи.

### Примерные сроки нетрудоспособности

Пребывание в стационаре — 12–20 дней. При необходимости продления сроков — обоснование. При отсутствии клинических проявлений и отрицательном бактериологическом анализе — выписка на работу и учёбу. При наличии остаточных явлений — наблюдение поликлиники.

### Диспансеризация

Не предусмотрена.

### ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Приём зубиотиков и соблюдение диеты с исключением из рациона алкоголя, острой, жирной, жареной, копчёной пищи, сырых овощей и фруктов (кроме бананов) в течение 2–5 нед. Лечение хронических болезней ЖКТ проводят в поликлинике.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Иванов А.И. Острые кишечные инфекции. — М.: Медицина, 1982. — 178 с.
- Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. Инфекционные болезни и эпидемиология: Учебник для студентов лечебных факультетов медицинских вузов. — 2-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 814 с.
- Юшук Н.Д., Бродов Л.Е. Острые инфекционные диареи // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., проктол. — 2000. — № 6. — С. 22–27.
- Юшук Н.Д., Бродов Л.Е. Острые кишечные инфекции. Диагностика и лечение. — М.: Медицина, 2001. — 304 с.
- Юшук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. — М.: Медицина, 2007. — 1032 с.
- Российская Федерация. Министерство здравоохранения. Московские городские стандарты медицинской помощи для взрослого населения. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 686, 30.12.1998 г.



## ХОЛЕРА

Холера (*cholera*) — острая антропонозная инфекционная болезнь с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, для которой типична массивная диарея с быстрым развитием обезвоживания. В связи с возможностью массового распространения относится к карантинным, опасным для человека болезням.

### КОДЫ ПО МКБ-10

A00. Холера.

A00.0. Холера, вызванная холерным вибрионом 01, биовар *cholerae*.

A00.1. Холера, вызванная холерным вибрионом 01, биовар *eltor*.

A00.9. Холера неуточнённая.

### ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель холеры *Vibrio cholerae* относится к роду *Vibrio* семейства *Vibrionaceae*.

Холерный вибрион представлен двумя биоварами, сходными по морфологическим и тинкториальным свойствам (биовар собственно холеры и биовар Эль-Тор). Возбудители холеры представляют собой короткие изогнутые грамотрицательные палочки (1,5–3 мкм длиной и 0,2–0,6 мкм шириной), высокоподвижные благодаря наличию полярно расположенного жгутика. Спор и капсул не образуют, располагаются параллельно, в мазке напоминают стаю рыб, культивируют их на щелочных питательных средах. Холерные вибрионы Эль-Тор, в отличие от классических биологических вариантов, способны гемолизировать эритроциты барана.

Вибрионы содержат термостабильные О-антигены (соматические) и термолабильные Н-антигены (жгутиковые). Последние являются групповыми, а по О-антигенам холерные вибрионы разделены на три серологических типа: Огава (содержит антигенную фракцию В), Инаба (содержит фракцию С) и промежуточный тип Гикошима (содержит обе фракции — В и С). По отношению к холерным фагам делятся на пять основных фаготипов.

Факторы патогенности:

- подвижность;
- хемотаксис, с помощью которого вибрион преодолевает слизистый слой и вступает во взаимодействие с эпителиальными клетками тонкой кишки;
- факторы адгезии и колонизации, с помощью которых вибрион прилипает к микроворсинкам и колонизирует слизистую оболочку тонкого кишечника;
- ферменты (муциназа, протеаза, нейраминидаза, лецитиназа), которые способствуют адгезии и колонизации, так как разрушают вещества, входящие в состав слизи;
- экзотоксин холероген — главный фактор, который определяет патогенез заболевания, а именно распознаёт рецептор энтероцита и связывается с ним, формирует внутримембранный гидрофобный канал для прохождения субъединицы А, которая взаимодействует с никотинамидадениндинуклеотидом, вызывает гидролиз аденозинтрифосфата с последующим образованием цАМФ;
- факторы, повышающие проницаемость капилляров;
- эндотоксин — термостабильный ЛПС, который в развитии клинических проявлений болезни существенной роли не играет. Антигела, образующиеся против эндотоксина и обладающие выраженным вибриоцидным действием, — важный компонент постинфекционного и поствакцинального иммунитета.

Холерные вибрионы хорошо выживают при низкой температуре; во льду сохраняются до 1 мес, в морской воде — до 47 сут, в речной воде — от 3–5 дней до нескольких недель, в почве — от 8 дней до 3 мес, в испражнениях — до 3 сут, на сырых овощах — 2–4 дня, на фруктах — 1–2 дня. Холерные вибрионы при

80 °С погибают через 5 мин, при 100 °С — моментально; высокочувствительны к кислотам, высушиванию и действию прямых солнечных лучей, под действием хлорамина и других дезинфектантов погибают через 5–15 мин, хорошо и долго сохраняются и даже размножаются в открытых водоёмах и сточных водах, богатых органическими веществами.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источник возбудителя инфекции — человек (больной и вибриононоситель). Особенно опасны сохраняющие социальную активность больные со стёртой и лёгкой формами болезни.

Механизм передачи инфекции — фекально-оральный. Пути передачи — водный, алиментарный, контактно-бытовой. Водный путь имеет решающее значение для быстрого эпидемического и пандемического распространения холеры. При этом не только питьё воды, но также использование её для хозяйственных нужд (мытьё овощей, фруктов и т.п.), купание в заражённом водоёме, а также употребление рыбы, раков, креветок, устриц, выловленных там и не прошедших термической обработки, могут приводить к заражению холерой.

Восприимчивость к холере всеобщая. Наиболее подвержены заболеванию люди со сниженной кислотностью желудочного сока (хронический гастрит, пернициозная анемия, глистные инвазии, алкоголизм).

После перенесённой болезни вырабатывается антимикробный и антитоксический иммунитет, который длится от 1 до 3 лет.

Эпидемический процесс характеризуется острыми взрывными вспышками, групповыми заболеваниями и отдельными завозными случаями. Благодаря широким транспортным связям систематически происходит занос холеры на территорию свободных от неё стран. Описано шесть пандемий холеры. В настоящее время продолжается седьмая пандемия, вызванная вибрионом Эль-Тор.

Классическая холера распространена в Индии, Бангладеше, Пакистане, холера Эль-Тор — в Индонезии, Таиланде и других странах Юго-Восточной Азии. На территории России регистрируются в основном завозные случаи. За последние 20 лет отмечено более 100 случаев завоза в семь регионов страны. Главная причина этого — туризм (85%). Отмечены случаи холеры среди иностранных граждан. Наиболее тяжёлой была эпидемия холеры в Дагестане в 1994 г., где было зарегистрировано 2359 случаев. Инфекцию занесли паломники, совершавшие хадж в Саудовскую Аравию.

Как и для всех кишечных инфекций, для холеры в странах с умеренным климатом свойственна летне-осенняя сезонность.

## МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

### Неспецифическая профилактика

Направлена на обеспечение населения доброкачественной питьевой водой, обеззараживание сточных вод, санитарную очистку и благоустройство населённых мест, информирование населения. Сотрудники системы эпидемиологического надзора проводят работу по предупреждению заноса возбудителя и распространения его на территории страны в соответствии с правилами санитарной охраны территории, а также плановое исследование воды открытых водоёмов на наличие холерного вибриона в зонах санитарной охраны водозаборов, местах массового купания, акваториях портов и т.д.

Проводятся анализ данных о заболеваемости холерой, осмотр и бактериологическое обследование (по показаниям) граждан, прибывших из-за рубежа.

Согласно международным эпидемиологическим правилам, за лицами, прибывающими из неблагополучных по холере стран, устанавливается пятидневное наблюдение с однократным бактериологическим обследованием.

В очаге проводится комплексный план противоэпидемических мероприятий, включающий госпитализацию заболевших и вибрионосителей, изоляцию контактировавших и медицинское наблюдение за ними в течение 5 дней с 3-кратным бактериологическим обследованием. Проводят текущую и заключительную дезинфекцию.

Экстренная профилактика включает применение антибактериальных препаратов (табл. 17-9).

**Таблица 17-9.** Схемы применения антибактериальных препаратов при экстренной профилактике холеры

Препарат	Разовая доза внутрь, г	Кратность применения в сут	Суточная доза, г	Курсовая доза, г	Продолжи- тельность курса, сут
Ципрофлоксацин	0,5	2	1,0	3,0–4,0	3–4
Доксициклин	0,2 в 1-й день, затем по 0,1	1	0,2 в 1-й день, затем по 0,1	0,5	4
Тетрациклин	0,3	4	1,2	4,8	4
Офлоксацин	0,2	2	0,4	1,6	4
Пефлоксацин	0,4	2	0,8	3,2	4
Норфлоксацин	0,4	2	0,8	3,2	4
Хлорамфеникол (лево- мицетин)	0,5	4	2,0	8,0	4
Сульфаметоксазол/ бисептол	0,8/0,16	2	1,6 / 0,32	6,4 / 1,28	4
Фуразолидон + кана- мицин	0,1+0,5	4	0,4+2,0	1,6 + 8,0	4

Примечание. При выделении холерных вибрионов, чувствительных к сульфаметоксазолу + триметоприму и фуразолидону, беременным назначают фуразолидон, детям – сульфаметоксазол + триметоприм (бисептол).

### Специфическая профилактика

Для специфической профилактики применяют холерную вакцину и холероген-анатоксин. Вакцинацию проводят по эпидемическим показаниям. Вакцину, содержащую 8–10 вибрионов в 1 мл, вводят под кожу, первый раз 1 мл, второй раз (через 7–10 дней) 1,5 мл. Детям 2–5 лет вводят 0,3 и 0,5 мл, 5–10 лет – 0,5 и 0,7 мл, 10–15 лет – 0,7–1 мл соответственно. Холероген-анатоксин вводят однократно ежегодно строго под кожу ниже угла лопатки. Ревакцинацию проводят по эпидемическим показаниям не ранее чем через 3 мес после первичной иммунизации. Взрослым необходимо 0,5 мл препарата (для ревакцинации также 0,5 мл), детям от 7 до 10 лет – 0,1 и 0,2 мл соответственно, 11–14 лет – 0,2 и 0,4 мл, 15–17 лет – 0,3 и 0,5 мл. Международное свидетельство о вакцинации против холеры действительно в течение 6 мес после вакцинации или ревакцинации.

### ПАТОГЕНЕЗ

Входными воротами инфекции является пищеварительный тракт. Заболевание развивается лишь тогда, когда возбудители преодолевают желудочный барьер (обычно это наблюдается в периоде базальной секреции, когда pH желудочного содержимого близок к 7), достигают тонкой кишки, где начинают интенсивно размножаться и выделять экзотоксин. Энтеротоксин или холероген определяет

возникновение основных проявлений холеры. Холерный синдром связан с наличием у данного вибриона двух веществ: белкового энтеротоксина — холерогена (экзотоксина) и нейраминидазы. Холероген связывается со специфическим рецептором энтероцитов — ганглиозидом. Под действием нейраминидазы из ганглиозидов образуются специфический рецептор. Комплекс холерогенспецифический рецептор активирует аденилатциклазу, которая инициирует синтез цАМФ. Аденозинтрифосфат регулирует посредством ионного насоса секрецию воды и электролитов из клетки в просвет кишечника. В результате слизистая оболочка тонкой кишки начинает секретировать огромное количество изотонической жидкости, которая не успевает всасываться в толстой кишке, — развивается изотоническая диарея. С 1 л испражнений организм теряет 5 г хлорида натрия, 4 г гидрокарбоната натрия, 1 г хлорида калия. Присоединение рвоты увеличивает объём теряемой жидкости.

В результате уменьшается объём плазмы, сокращается объём циркулирующей крови и она сгущается. Жидкость перераспределяется из интерстициального во внутрисосудистое пространство. Возникают гемодинамические расстройства, нарушения микроциркуляции, следствием которых становятся дегидратационный шок и ОПН. Развивается метаболический ацидоз, который сопровождается судорогами. Гипокалиемия вызывает аритмию, гипотензию, изменения в миокарде и атонию кишечника.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период от нескольких часов до 5 сут, чаще 2–3 дня.

### Классификация

По выраженности клинических проявлений различают стёртую, лёгкую, средней тяжести, тяжёлую и очень тяжёлую формы, определяющиеся степенью обезвоживания.

В.И. Покровский выделяет следующие степени обезвоживания:

- I степень, когда больные теряют объём жидкости, равный 1–3% массы тела (стёртые и лёгкие формы);
- II степень — потери достигают 4–6% (форма средней тяжести);
- III степень — 7–9% (тяжёлая);
- IV степень обезвоживания с потерей свыше 9% соответствует очень тяжёлому течению холеры.

В настоящее время I степень обезвоживания встречается у 50–60% больных, II — у 20–25%, III — у 8–10%, IV — у 8–10% (табл. 17-10).

**Таблица 17-10.** Оценка тяжести дегидратации у взрослых и детей

Признак	Степень обезвоживания, % потери массы тела			
	стёртая и лёгкая	средней тяжести	тяжёлая	очень тяжёлая
	1–3	4–6	7–9	10 и более
Стул	До 10 раз	До 20 раз	Более 20 раз	Без счёта
Рвота	До 5 раз	До 10 раз	До 20 раз	Множественная (неукротимая)
Жажда	Слабо	Умеренно выраженная	Резко выраженная	Неутолимая (или не может пить)
Диурез	Норма	Снижен	Олигурия	Анурия

Судороги	Нет	Икроножных мышц, кратковременные	Продолжительные и болезненные	Генерализованные клонические
Состояние	Удовлетворительное	Средней тяжести	Тяжёлое	Очень тяжёлое
Глазные яблоки	Норма	Норма	Запавшие	Резко запавшие
Слизистые оболочки рта, язык	Влажные	Суховатые	Сухие	Сухие, резко гиперемированы
Дыхание	Норма	Норма	Умеренное тахипноэ	Тахипноэ
Цианоз	Нет	Носогубного треугольника	Акроцианоз	Резко выражен, диффузный
Тургор кожи	Норма	Норма	Снижен (кожная складка расправляется >1 с)	Резко снижен (кожная складка расправляется >2 с)
Пульс	Норма	До 100 в минуту	До 120 в мин	Выше 120 в минуту, нитевидный
АД <sub>сис.</sub> , мм рт.ст.	Норма	До 100	60–100	Меньше 60
pH крови	7,36–7,40	7,36–7,40	7,30–7,36	Менее 7,3
Голосовое звучание	Сохранено	Сохранено	Охриплость голоса	Афония
Относительная плотность плазмы	Норма (до 1025)	1026–1029	1030–1035	1036 и более
Гематокрит, %	Норма (40–46%)	46–50	50–55	Выше 55

### Основные симптомы и динамика их развития

Заболевание начинается остро, без лихорадки и продромальных явлений. Первыми клиническими признаками являются внезапный позыв на дефекацию и отхождение кашицеобразных или с самого начала водянистых испражнений. В последующем эти императивные позывы повторяются. Испражнения теряют каловый характер и часто имеют вид рисового отвара: полупрозрачные, мутновато-белой окраски, иногда с плавающими хлопьями серого цвета, без запаха или с запахом пресной воды. Больной отмечает урчание и неприятные ощущения в пупочной области.

У больных с лёгкой формой холеры дефекация повторяется не чаще 3–5 раз в сутки, общее самочувствие остаётся удовлетворительным, незначительны ощущения слабости, жажды, сухости во рту. Длительность болезни ограничивается 1–2 днями.

При средней тяжести (обезвоживание II степени) болезнь прогрессирует, к диарее присоединяется рвота, нарастающая по частоте. Рвотные массы имеют такой же вид рисового отвара, как и испражнения. Характерно, что рвота не сопровождается каким-либо напряжением и тошнотой. С присоединением рвоты эксикоз быстро прогрессирует. Жажда становится мучительной, язык сухим, с «меловым налётом», кожа, слизистые оболочки глаз и ротоглотки бледнеют, тургор кожи снижается. Стул до 10 раз в сутки, обильный, в объёме не уменьшается, а увеличивается. Возникают единичные судороги икроножных мышц, кистей, стоп, жевательных мышц, нестойкий цианоз губ и пальцев рук, охриплость голо-

са. Развиваются умеренная тахикардия, гипотензия, олигурия, гипокалиемия. Заболевание в этой форме длится 4–5 дней.

Тяжёлая форма холеры (III степень обезвоживания) характеризуется резко выраженными признаками эксикоза вследствие обильного (до 1–1,5 л за одну дефекацию) стула, который становится таким уже с первых часов болезни, и такой же обильной и многократной рвоты. Больных беспокоят болезненные судороги мышц конечностей и живота, которые по мере развития болезни переходят от редких клонических в частые и даже сменяются тоническими судорогами. Голос слабый, тонкий, часто чуть слышный. Тургор кожи снижается, собранная в складку кожа долго не расправляется. Кожа кистей и стоп становится морщинистой («рука прачки»). Лицо принимает характерный для холеры вид: заострившиеся черты, запавшие глаза, цианоз губ, ушных раковин, мочек ушей, носа.

При пальпации живота определяют переливание жидкости по кишечнику, шум плеска жидкости. Пальпация безболезненна. Появляется тахипноэ, нарастает тахикардия до 110–120 в минуту. Пульс слабого наполнения («нитевидный»), тоны сердца глухие, АД прогрессивно падает ниже 90 мм рт.ст., сначала максимальное, затем минимальное и пульсовое. Температура тела нормальная, мочеотделение уменьшается и вскоре прекращается. Сгущение крови выражено умеренно. Показатели относительной плотности плазмы, индекса гематокрита и вязкости крови на верхней границе нормы или умеренно увеличены. Выражены гипокалиемия плазмы и эритроцитов, гипохлоремия, умеренная компенсаторная гипернатриемия плазмы и эритроцитов.

Очень тяжёлая форма холеры (ранее называвшаяся алгидной) отличается бурным внезапным развитием болезни, начинающейся с массивных непрерывных дефекаций и обильной рвоты. Через 3–12 ч у больного развивается тяжёлое состояние алгиды, которое характеризуется снижением температуры тела до 34–35,5 °С, крайним обезвоживанием (больные теряют до 12% массы тела — дегидратация IV степени), одышкой, анурией и нарушениями гемодинамики по типу гиповолемического шока. К моменту поступления больных в стационар у них развивается парез мышц желудка и кишечника, вследствие которого у больных прекращаются рвота (сменяется судорожной икотой) и понос (зияющий анус, свободное истечение «кишечной воды» из заднепроходного отверстия при лёгком надавливании на переднюю брюшную стенку). Понос и рвота возникают вновь на фоне или после окончания регидратации. Больные находятся в состоянии прострации. Дыхание частое, поверхностное, в некоторых случаях наблюдается дыхание Куссмауля. Окраска кожи у таких больных приобретает пепельный оттенок (тотальный цианоз), появляются «тёмные очки вокруг глаз», глаза запавшие, склеры тусклые, взгляд немигающий, голос отсутствует. Кожа холодная и липкая на ощупь, легко собирается в складку и длительное время (иногда в течение часа) не расправляется («холерная складка»).

Тяжёлые формы чаще отмечаются в начале и в разгаре эпидемии. В конце вспышки и в межэпидемическое время преобладают лёгкие и стёртые формы, малоотличимые от форм диареи другой этиологии. У детей в возрасте до 3 лет холера протекает наиболее тяжело: они хуже переносят обезвоживание. Кроме того, у детей возникает вторичное поражение ЦНС: наблюдаются адинамия, клонические судороги, нарушение сознания, вплоть до развития комы. Трудно определить первоначальную степень дегидратации у детей. В таких случаях нельзя ориентироваться на относительную плотность плазмы вследствие большого внеклеточного объёма жидкости. Целесообразно поэтому в момент поступления взвешивать пациентов, чтобы наиболее достоверно определить у них степень дегидратации. Клиническая картина холеры у детей имеет некоторые особенности: часто повышается температура тела, более выражены апатия, адинамия, склонность к эпилептиформным припадкам вследствие быстрого развития гипокалиемии.

Длительность заболевания колеблется от 3 до 10 дней, последующие проявления его зависят от адекватности заместительного лечения электролитами.

### Осложнения

Вследствие нарушений гемостаза и микроциркуляции у больных старших возрастных групп наблюдают инфаркт миокарда, мезентериальный тромбоз, острую недостаточность мозгового кровообращения. Возможны флебиты (при катетеризации вен), у тяжёлых больных нередко возникает пневмония.

## ДИАГНОСТИКА

### Клиническая диагностика

Клинический диагноз при наличии эпидемиологических данных и характерной клинической картины (начало болезни с диареей с последующим присоединением рвоты, отсутствие болевого синдрома и лихорадки, характер рвотных масс) не сложен, однако лёгкие, стёртые формы болезни, особенно единичные случаи, часто просматриваются. В этих ситуациях решающее значение имеет лабораторная диагностика.

### Специфическая и неспецифическая лабораторная диагностика

Основным и решающим методом лабораторной диагностики холеры является бактериологическое исследование. В качестве материала используют испражнения и рвотные массы, на вибрионоительство исследуют испражнения; у лиц, погибших от холеры, берут лигированный отрезок тонкой кишки и жёлчного пузыря.

При проведении бактериологического исследования необходимо соблюдать три условия:

- как можно быстрее произвести посев материала от больного (холерный вибрион сохраняется в испражнениях короткий срок);
- посуда, в которую берут материал, не должна обеззараживаться химическими веществами и не должна содержать их следы, так как холерный вибрион к ним очень чувствителен;
- исключить возможность загрязнения и заражения окружающих.

Материал должен быть доставлен в лабораторию в течение первых 3 ч; если это невозможно, используют среды-консерванты (щелочная пептонная вода и др.). Материал собирают в индивидуальные отмытые от дезинфицирующих растворов судна, на дно которых помещают меньший по размерам, обеззараженный кипячением сосуд или листы пергаментной бумаги. При пересылке материал укладывают в металлическую тару и перевозят в специальном транспорте с сопровождающим. Каждый образец снабжают этикеткой, на которой указывают имя и фамилию больного, название образца, место и время взятия, предполагаемый диагноз и фамилию забравшего материал. В лаборатории материал засевают на жидкие и плотные питательные среды для выделения и идентификации чистой культуры. Результаты экспресс-анализа получают через 2–6 ч (ориентировочный ответ), ускоренного анализа — через 8–22 ч (предварительный ответ), полного анализа — через 36 ч (заключительный ответ).

Серологические методы имеют вспомогательное значение и могут применяться в основном для ретроспективной диагностики. С этой целью может быть использована микроагглютинация в фазовом контрасте, РНГА, но лучше — определение титра вибриоцидных антител или антитоксинов (антитела к холерогену определяют ИФА или иммунофлюоресцентным методом).

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с другими инфекциями, вызывающими диарею. Дифференциальные признаки приведены в табл. 17-11.



Таблица 17-11. Дифференциальная диагностика холеры

Эпидемиологические и клинические признаки	Нозологическая форма				
	холера	ПТИ	дизентерия	вирусная диарея	диарея путешественников
Контингент	Жители эндемичных регионов и приезжие из них	Нет специфики	Нет специфики	Нет специфики	Туристы в развивающиеся страны с жарким климатом
Эпидемиологические данные	Употребление необеззараженной воды, мытьё в ней овощей и фруктов, купание в загрязнённых водоёмах, контакт с больным	Употребление пищевых продуктов, приготовленных и хранившихся с нарушением гигиенических норм	Контакт с больным, употребление главным образом молочно-кислых продуктов, нарушение личной гигиены	Контакт с больным	Употребление воды, продуктов питания, приобретённых у уличных торговцев
Очаговость	Часто по общим эпидемиологическим признакам	Часто среди употреблявших тот же подозрительный продукт	Возможна среди контактных лиц, употреблявших подозрительный продукт	Часто среди контактных лиц	Возможна по общим эпидемиологическим признакам
Первые симптомы	Жидкий стул	Боли в эпигастрии, рвота	Боли в животе, жидкий стул	Боли в эпигастрии, рвота	Боли в эпигастрии, рвота
Последующие симптомы	Рвота	Жидкий стул	Тенезмы, ложные позывы	Жидкий стул	Жидкий стул
Лихорадка, интоксикация	Отсутствуют	Часто, одновременно с диспепсическим синдромом или раньше его	Часто, одновременно или раньше диспепсического синдрома	Часто, выражены умеренно	Характерны, одновременно с диспепсическим синдромом
Характер стула	Бескаловый, водянистый, без характерного запаха	Каловый, жидкий, зловонный	Каловый или бескаловый («ректальный плевок») со слизью и кровью	Каловый, жидкий, пенистый, с кислым запахом	Каловый жидкий, часто со слизью
Живот	Вздут, безболезненный	Вздут, болезнен в эпи- и мезогастрии	Втянут, болезненный в левой подвздошной области	Вздут, слабоболезненный	Умеренно болезненный
Обезвоживание	II–IV степени	I–III степени	Возможно, I–II степени	I–III степени	I–II степени



**Пример формулировки диагноза**

А 00.1. Холера (копрокультура вибриона *eltor*), тяжёлое течение, обезвоживание III степени.

**Показания к госпитализации**

Обязательной госпитализации подлежат все больные холерой или с подозрением на неё.

**ЛЕЧЕНИЕ****Режим. Диета**

Специальной диеты для больных холерой не требуется.

**Медикаментозная терапия**

Основные принципы терапии:

- возмещение потери жидкости и восстановление электролитного состава организма;
- воздействие на возбудитель.

Лечение необходимо начинать в первые часы от начала болезни.

**Патогенетические средства**

Терапия включает первичную регидратацию (возмещение потерь воды и солей до начала лечения) и корригирующую компенсаторную регидратацию (коррекция продолжающихся потерь воды и электролитов). Регидратация рассматривается как реанимационное мероприятие. В приёмном покое в течение первых 5 мин у больного необходимо измерить частоту пульса, АД, массу тела, взять кровь для определения гематокрита или относительной плотности плазмы крови, содержания электролитов, кислотно-основного состояния, коагулограммы, а затем начать струйное введение солевых растворов.

Объём растворов, вводимых взрослым, рассчитывают по следующим формулам.

*Формула Козна:*

$$V = 4(\text{или } 5) \times P \times (Ht_6 - Ht_n),$$

где  $V$  — определяемый дефицит жидкости (мл);  $P$  — масса тела больного (кг);  $Ht_6$  — гематокрит больного;  $Ht_n$  — гематокрит в норме; 4 — коэффициент при разнице гематокрита до 15, а 5 — при разнице более чем 15.

*Формула Филлипа:*

$$V = 4(8) \times 1000 \times P \times (X - 1,024),$$

где  $V$  — определяемый дефицит жидкости (мл);  $P$  — масса тела больного (кг);  $X$  — относительная плотность плазмы больного; 4 — коэффициент при плотности плазмы больного до 1,040, а 8 — при плотности выше 1,041.

На практике степень обезвоживания и соответственно процент потери массы тела обычно определяют по представленным выше критериям. Полученную цифру умножают на массу тела и получают объём потери жидкости. Например, масса тела 70 кг, обезвоживание III степени (8%). Следовательно, объём потерь составляет  $70\,000 \text{ г} \cdot 0,08 = 5600 \text{ г}$  (мл).

Полиионные растворы, предварительно подогретые до 38–40 °С, вводят внутривенно со скоростью 80–120 мл/мин при II–IV степени обезвоживания. Для лечения используют различные полиионные растворы. Наиболее физиологичны трисоль\* (5 г натрия хлорида, 4 г натрия гидрокарбоната и 1 г калия хлорида); ацесоль\* (5 г натрия хлорида, 2 г натрия ацетата, 1 г калия хлорида на 1 л апиrogenной воды); хлосоль\* (4,75 г натрия хлорида, 3,6 г натрия ацетата и 1,5 г калия хлорида на 1 л апиrogenной воды) и раствор лактасол\* (6,1 г натрия хлорида, 3,4 г натрия

лактата, 0,3 г натрия гидрокарбоната, 0,3 г калия хлорида, 0,16 г кальция хлорида и 0,1 г магния хлорида на 1 л апиrogenной воды).

Струйную первичную регидратацию осуществляют с помощью катетеризации центральных или периферических вен. После восполнения потерь, повышения АД до физиологической нормы, восстановления диуреза, прекращения судорог скорость инфузии уменьшают до необходимой, чтобы компенсировать продолжающиеся потери. Введение растворов — решающее в терапии тяжелобольных. Как правило, через 15–25 мин после начала введения начинают определяться пульс и АД, а через 30–45 мин исчезает одышка, уменьшается цианоз, теплеют губы, появляется голос. Через 4–6 ч состояние больного значительно улучшается, он начинает самостоятельно пить. Каждые 2 ч необходимо проводить контроль гематокрита крови больного (или относительной плотности плазмы крови), а также содержания электролитов крови для коррекции инфузионной терапии.

Ошибка вводить большие количества 5% раствора глюкозы\*: это не только не устраняет дефицит электролитов, а, напротив, уменьшает их концентрацию в плазме. Не показано также переливание крови и кровезаменителей. Использовать коллоидные растворы для регидратационной терапии недопустимо, так как они способствуют развитию внутриклеточной дегидратации, ОПН и шокового лёгкого.

Пероральная регидратация необходима больным холерой, у которых нет рвоты. Комитет экспертов ВОЗ рекомендует следующий состав: 3,5 г натрия хлорида, 2,5 г натрия гидрокарбоната, 1,5 г калия хлорида, 20 г глюкозы, 1 л кипячёной воды (раствор оралит). Добавление глюкозы\* способствует всасыванию натрия и воды в кишечнике. Экспертами ВОЗ предложен и другой регидратационный раствор, в котором гидрокарбонат заменён более стойким цитратом натрия (регидрон\*). В России разработан препарат глюкосолан\*, который идентичен глюкозо-солевому раствору ВОЗ.

Водно-солевую терапию прекращают после появления испражнений калового характера при отсутствии рвоты и преобладания количества мочи над количеством испражнений в последние 6–12 ч.

### Этиотропная терапия

Антибиотики — дополнительное средство терапии, они не влияют на выживаемость больных, но сокращают продолжительность клинических проявлений холеры и ускоряют очищение организма от возбудителя. Рекомендуемые препараты и схемы их применения представлены в табл. 17-12, 17-13. Применяют один из перечисленных препаратов.

**Таблица 17-12.** Схемы пятидневного курса антибактериальных препаратов для лечения больных холерой (I–II степень обезвоживания, отсутствие рвоты) в таблетированной форме

Препарат	Разовая доза, г	Кратность применения, в сутки	Средняя суточная доза, г	Курсовая доза, г
Доксициклин	0,2	1	0,2	1
Хлорамфеникол (левомецетин*)	0,5	4	2	10
Ломефлоксацин	0,4	1	0,4	2
Норфлоксацин	0,4	2	0,8	4
Офлоксацин	0,2	2	0,4	2
Пефлоксацин	0,4	2	0,8	4
Рифампицин + триметоприм	0,3 0,8	2	0,6 0,16	3 0,8

Тетрациклин	0,3	4	1,2	
Триметоприм + сульфаметоксазол	0,16 0,8	2	0,32 1,6	1,6 8
Ципрофлоксацин	0,25	2	0,5	2,5

**Таблица 17-13.** Схемы 5-дневного курса антибактериальных препаратов для лечения больных холерой (наличие рвоты, III–IV степень обезвоживания), внутривенное введение

Препарат	Разовая доза, г	Кратность применения, в сутки	Средняя суточная доза, г	Курсовая доза, г
Амикацин	0,5	2	1,0	5
Гентамицин	0,08	2	0,16	0,8
Доксициклин	0,2	1	0,2	1
Канамицин	0,5	2	1	5
Хлорамфеникол (левомицетин <sup>А</sup> )	1	2	2	10
Офлоксацин	0,4	1	0,4	2
Сизомицин	0,1	2	0,2	1
Тобрамицин	0,1	2	0,2	1
Триметоприм + сульфаметоксазол	0,16 0,8	2	0,32 1,6	1,6 8
Ципрофлоксацин	0,2	2	0,4	2

## Диспансеризация

Выписку больных холерой (вибрионосителей) производят после их выздоровления, завершения регидратационной и этиотропной терапии и получения трёх отрицательных результатов бактериологического обследования.

Перенёсших холеру или вибриононосительство после выписки из стационаров допускают к работе (учёбе), независимо от профессии ставят на учёт в территориальных отделах эпидемиологического надзора и КИЗ поликлиник по месту жительства. Диспансерное наблюдение осуществляется в течение 3 мес. Перенёсшие холеру подлежат бактериологическому обследованию на холеру: в первый месяц проводят бактериологическое исследование испражнений один раз в 10 дней, в дальнейшем — один раз в месяц.

При выявлении вибриононосительства у реконвалесцентов их госпитализируют для лечения в инфекционную больницу, после чего диспансерное наблюдение за ними возобновляют.

Перенёсших холеру или вибриононосительство снимают с диспансерного учёта, если холерные вибрионы не выделяются на протяжении диспансерного наблюдения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Казанцев А.П., Зубик Т.М., Иванов К.С., Казанцев В.А. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней: Руководство для врачей. — М.: Медицинское информационное агентство, 1999.

Коротяев А.И., Бабичев С.А. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология. — СПб.: Специальная литература, 1998. — 592 с.

Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под общ. ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. — М.: Боргес, 2002. — 384 с.

Рахманова А.Г., Неверов В.А. Современные кишечные инфекции (стратегия и тактика диагностики и лечения). — СПб.: ССЗ, 2000. — 84 с.

Рахманова А.Г., Пригожина В.К., Неверов В.А. Инфекционные болезни: Руководство для врачей общей практики. — М.: СПб., 1995. — 302 с.

Руководство по инфекционным болезням / Под общ. ред. Ю.В. Лобзина, А.П. Казанцева. — СПб.: Комета, 1996. — 720 с.

Российская Федерация. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.1086-02 «Профилактика холеры. Общие требования к эпидемиологическому надзору за холерой» от 04.01.2002 г.

## ИЕРСИНИОЗЫ

Иерсиниозы — группа сапронозных бактериальных инфекций, преимущественно с фекально-оральным механизмом передачи, вызываемых микроорганизмами рода *Yersinia*. Характеризуются полиморфизмом клинических проявлений, интоксикацией, экзантемой, поражением ЖКТ и суставов, склонностью к рецидивирующему, затяжному и хроническому течению с формированием иммунопатологических синдромов.

Стабильно низкий уровень официально регистрируемой заболеваемости иерсиниозами не отражает истинного состояния. Постановка диагноза и лечение больных — серьезная проблема, прежде всего для инфекционистов. Однако увеличение числа «амбулаторных» форм, системность клинических проявлений, особенности течения, трудности лабораторной диагностики и отсутствие единой тактики ведения больных позволяют рассматривать иерсиниозы и как терапевтическую проблему.

Род *Yersinia* относится к семейству *Enterobacteriaceae* и включает 11 видов. Наиболее значимы в этиологии заболеваний человека *Y. pestis*, *Y. enterocolitica* и *Y. pseudotuberculosis*. Другие виды иерсиний для человека либо не патогенны, либо вызывают оппортунистические инфекции.

## Псевдотуберкулёз

Псевдотуберкулёз (англ. *pseudotuberculosis*) — зоофильный сапроноз с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя. Характеризуется полиморфизмом клинических проявлений, интоксикацией, лихорадкой, поражением ЖКТ, печени, кожи, суставов и других органов.

### КОДЫ ПО МКБ-10

A28.2. Псевдотуберкулёз.

A04.8. Энтероколит псевдотуберкулёзный.

### ЭТИОЛОГИЯ

*Yersinia pseudotuberculosis* — граммотрицательная палочковидная бактерия с перитрихальными жгутиками, относится к семейству *Enterobacteriaceae*. Капсул не содержит. Спор не образует. Обладает сходными с *Y. enterocolitica* морфологическими, культуральными и биохимическими свойствами.

*Y. pseudotuberculosis* имеет жгутиковый (H) антиген, два соматических (O) антигена (S и R) и антигены вирулентности — V и W. Описано 16 серотипов *Y. pseudotuberculosis* или O-групп. Большинство штаммов, встречающихся на территории РФ, принадлежат к I (60–90%) и III (83,2%) серотипам. O-антигены бактерии имеют антигенное сходство между серотипами внутри вида и другими представителями семейства энтеробактерий (*Y. pestis*, сальмонеллами группы B и

D, *Y. enterocolitica* O:8, O:18 и O:21), что необходимо учитывать при интерпретации результатов серологических исследований.

Ведущую роль в развитии псевдотуберкулёза отводят факторам патогенности *Y. pseudotuberculosis*: адгезии, колонизации на поверхности кишечного эпителия, инвазивности, способности к внутриклеточному размножению в эпителиальных клетках и макрофагах и цитотоксичности. Энтеротоксигенность штаммов слабая. Контроль вирулентности осуществляют хромосомные и плазмидные гены.

Бактерии *Y. pseudotuberculosis* представляют собой довольно однородную группу как внутри вида, так и в пределах отдельных серотипов. Все известные их штаммы относятся к безусловно-патогенным. Различия в проявлении патогенных свойств *Y. enterocolitica* и *Y. pseudotuberculosis* определяют особенности течения иерсиниоза и псевдотуберкулёза.

Устойчивость *Y. pseudotuberculosis* и *Y. enterocolitica* к физико-химическим воздействиям не различается.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Для псевдотуберкулёза характерно многообразие источников и резервуаров инфекции. Первичный резервуар — почва. Существование почвенных и водных паразитарных систем связано со способностью иерсиний переходить в «некультивируемые» формы. Вторичными резервуарами и источниками инфекции выступают 124 вида и 18 отрядов млекопитающих, 4 вида пресмыкающихся, 1 вид земноводных, 7 видов рыб, эктопаразиты грызунов и птиц (блохи, иксодовые и гамазовые клещи), комары и слепни. Основным источником *Y. pseudotuberculosis* — синантропные, полусинантропные и дикие грызуны, у которых заболевание протекает в острой и хронической формах с поражением ЖКТ. У домашних мышей чаще развиваются генерализованные формы, вызывающие гибель животных. Люди при контакте с грызунами заражаются крайне редко. Человек не может быть источником инфекции.

Главный механизм передачи — фекально-оральный. Пути — пищевой и водный. Основные факторы передачи *Y. pseudotuberculosis* — овощи и зелень, употребляемые без термической обработки, соленья (квашеная капуста, солёные огурцы, помидоры), реже — фрукты, молочные продукты и вода. Возможно заражение воздушно-пылевым путём через пыль, контаминированную вирулентными штаммами (сухая уборка помещений, подметание).

Восприимчивость и постинфекционный иммунитет как при иерсиниозе.

Современная эпидемиология псевдотуберкулёза мало отличается от таковой иерсиниоза. Однако для первого более характерны вспышечная заболеваемость, охватывающая большие коллективы людей с вовлечением всех возрастных групп, независимо от пола и профессии, и частое заражение детей.

Псевдотуберкулёз относят к широко распространённым в мире инфекциям, встречающимся повсеместно и неравномерно. Подавляющее большинство сообщений о случаях данного заболевания принадлежит европейским странам. РФ относится к эндемичным территориям. Чаще вспышки регистрируют в Центральной части и на северо-западе РФ, Крайнем Севере, Дальнем Востоке и Субарктике Евразии. Подъёмы заболеваемости регистрируют в весенне-летний (III–V месяцы), осенне-зимний (X–XII месяцы) и летний (V–VII месяцы) периоды.

## МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Профилактика псевдотуберкулёза сходна с таковой иерсиниоза.

## ПАТОГЕНЕЗ

Внедрение *Y. pseudotuberculosis* начинается сразу в ротовой полости, что клинически проявляется синдромом тонзиллита. Значительная часть возбудителя, преодолев желудочный барьер, колонизирует эпителий преимущественно лимфоидных

образований подвздошной и слепой кишки (первая фаза). Затем происходит инвазия эпителия слизистых оболочек кишечника; возбудитель проникает в слизистый слой и преодолевает эпителий кровеносных сосудов — развиваются первичная бактериемия и гематогенная диссеминация (вторая фаза). Далее наблюдают генерализацию инфекции, характеризующуюся диссеминацией возбудителя в органах и тканях, размножение в них и развитие системных нарушений (третья фаза). Основную роль в этом процессе играют инвазивность и цитотоксичность *Y. pseudotuberculosis*. Проникновение через кишечный эпителий осуществляется через эпителиальные клетки и межклеточные пространства с помощью М-клеток и мигрирующих фагоцитов. Размножение *Y. pseudotuberculosis* в эпителиоцитах и макрофагах приводит к разрушению этих клеток, развитию язв и внеклеточному размножению иерсиний в центре формирующихся милиарных абсцессов во внутренних органах.

Микроколонии бактерий, располагающиеся внеклеточно, вызывают кариорексис полинуклеаров, которые их окружают. На месте этих очажков во многих внутренних органах формируются гранулёмы.

Таким образом, при псевдотуберкулёзе наблюдают гематогенную и лимфогенную диссеминацию *Y. pseudotuberculosis* и резко выраженный токсико-аллергический синдром. Максимальные клинико-морфологические изменения развиваются не во входных воротах инфекции (ротоглотка, верхние отделы тонкой кишки), а во вторичных очагах: в печени, лёгких, селезёнке, илеоцекальном углу кишечника и регионарных лимфатических узлах. В связи с этим любая клиническая форма заболевания начинается как генерализованная инфекция.

В период реконвалесценции (четвёртая фаза) происходит освобождение от возбудителя и восстанавливаются нарушенные функции органов и систем. *Y. pseudotuberculosis* элиминируют поэтапно: сначала из кровеносного русла, затем из лёгких и печени. Длительно иерсинии сохраняются в лимфатических узлах и селезёнке. Цитопатическое действие бактерий и их длительная персистенция в лимфатических узлах и селезёнке могут привести к повторной бактериемии, клинически проявляющейся обострениями и рецидивами.

При адекватном иммунном ответе заболевание заканчивается выздоровлением. Единой концепции механизма формирования вторично-очаговых форм, затяжного и хронического течения инфекции нет. У 9–25% больных, перенёсших псевдотуберкулёз, формируются синдром Рейтера, болезнь Крона, Гужеро–Шёгрена, хронические заболевания соединительной ткани, аутоиммунные гепатиты, эндо-, мио-, пери- и панкардиты, тромбоцитопении и др.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период продолжается от 3 до 19 дней (в среднем 5–10 дней), иногда сокращается до 1–3 сут.

### Классификация

Единой клинической классификации псевдотуберкулёза нет. Рекомендовано использование классификации (с небольшими изменениями) Н.Д. Ющука и соавт. (табл. 17–14).

**Таблица 17-14.** Клиническая классификация псевдотуберкулёза

Клиническая форма	Вариант	Степень тяжести	Течение
Абдоминальная	Мезентериальный лимфаденит Терминальный илеит Острый аппендицит	Лёгкая	Острое (до 3 мес)

Смешанная	Скарлатиноподобный Септический	Средней тяжести	Затяжное (до 6 мес)
Вторично-очаговая	Артрит(ы) Узловатая эритема Синдром Рейтера и др.	Тяжёлая	Хроническое (свыше 6 мес)

### Основные симптомы и динамика их развития

Выделяют следующие периоды заболевания: инкубационный, начальный, разгара, реконвалесценции или ремиссии.

Начальный период длится от 6–8 ч до 2–5 дней. Клинические проявления начального периода у всех форм псевдотуберкулёза сходны: выраженная интоксикация и полиморфизм симптомов. Своеобразие каждой формы выявляют только в период разгара. У большинства больных заболевание начинается остро, иногда бурно. Общее самочувствие резко ухудшается. Температура тела быстро повышается до 38–40 °С, может быть с ознобом. Беспокоят сильная головная боль, головокружение, резкая слабость, бессонница, артралгия, миалгия, боли в пояснице, потливость, апатия, анорексия, иногда обмороки. Больные раздражительны, адинамичны. Нередко появляются признаки острого катара верхних дыхательных путей, жжение на ладонях и подошвах. При осмотре обнаруживают симптомы «капюшона», «перчаток», «носков» и инъекцию сосудов склер. Слизистая оболочка ротоглотки гиперемирована, у некоторых больных — «пылающий» зев, энантема на мягком нёбе, катаральный тонзиллит. Язык с 3–5-х суток болезни становится «малиновым». У некоторых больных — боли в животе, тошнота, рвота и жидкий стул.

Период разгара составляет 3–10 дней (максимально — месяц) и характеризуется выраженностью симптомов конкретной клинической формы и интоксикации.

**Смешанная форма** характеризуется сыпью, появляющейся у большинства больных на 2–7-й дни болезни. Чаще сыпь скарлатиноподобная, но может быть полиморфной, эфемерной, петехиальной, мелко- и крупнопятнистой, уртикарной, эритематозной, везикулярной и в виде узловатой эритемы, иногда зудит. Скарлатиноподобная сыпь обильна, расположена на груди, спине, животе, конечностях и лице, сгущается в естественных складках. Пятнисто-папулёзная и уртикарная сыпь нередко группируется вокруг крупных суставов (коленных, локтевых, голеностопных). Сыпь может появиться в первые сутки болезни, а все остальные симптомы присоединятся позже. В этих случаях слегка зудящая, пятнисто-папулёзная экзантема обычно локализуется на подошвах, кистях, стопах. Как правило, она сохраняется в течение 3–6 дней, узловатая эритема — несколько недель. Возможны подсыпания. Со второй недели болезни начинается крупно- или мелкопластинчатое шелушение кожи. Артралгия и миалгия нередко становятся нестерпимыми. Чаще поражаются коленные, голеностопные, локтевые, межфаланговые и лучезапястные, реже — плечевые, тазобедренные, межпозвоночные и челюстно-височные суставы. Продолжительность артралгии от 4–5 дней до 2–3 нед. Болевой синдром и гиперестезия кожи вообще характерны для псевдотуберкулёза. Внезапно, без видимых причин возникнув, боли неожиданно прекращаются. Диспепсические и катаральные явления сохраняются или усиливаются в периоде разгара.

Со 2–4-го дня болезни лицо бледное, особенно в области носогубного треугольника, часто бывают субиктеричность кожи и склер и полиаденопатия.

В период разгара сохраняются или впервые появляются боли в животе. При пальпации у большинства больных определяют болезненность в правой подвздошной области, книзу и вправо от пупка, в правом подреберье и над лобком. Почти



у всех больных увеличена печень, иногда — селезёнка. Диарея бывает редко. Стул нормальный или запор. Изменения со стороны ЦНС, сердечно-сосудистой и мочевыводящей системы при смешанном варианте псевдотуберкулёза не отличаются от изменений при иерсиниозе. В периоде разгара температура достигает максимума; она постоянная, волнообразная или неправильного типа. Продолжительность лихорадочного периода от 2–4 дней до нескольких недель.

О начале периода реконвалесценции свидетельствуют улучшение самочувствия больных, постепенная нормализация температуры, восстановление аппетита, исчезновение сыпи, болей в животе и суставах. Нередко сохраняется субфебрильная температура. На 2–3-й неделе периода реконвалесценции появляются вегетативные расстройства, которые усиливаются при затяжном течении и формировании вторично-очаговых форм.

При всех клинических формах заболевания обострения и рецидивы чаще возникают у больных, не получавших антибактериальной терапии.

**Септический вариант смешанной формы** псевдотуберкулёза встречается редко. Течение не отличается от сепсиса при иерсиниозе. Летальность достигает 30–40%.

**Скарлатиноподобный вариант** наиболее распространён. Характеризуется выраженной интоксикацией, лихорадкой и обильной точечной сыпью, сгущающейся в кожных складках и вокруг крупных суставов. У всех больных сыпь в большинстве случаев не зудящая, появляется на 1–4-й (реже на 5–6-й) день болезни. Экзантема чаще точечная на гиперемизированном или нормальном фоне кожи, иногда эритематозная и пятнистая (коре- или краснухоподобная). Локализуется на груди, животе, боковых поверхностях тела, руках и нижних конечностях, нередко с геморрагиями. Симптом «жгута» положительный. У большинства больных наблюдают также симптомы «перчаток», «носков» и «капюшона». Характерны бледный носогубный треугольник, «малиновый» язык, яркая гиперемия лица, миндалин, дужек и стойкий белый дермографизм. Боли в суставах, животе и диспепсические явления не типичны.

**Абдоминальная форма** псевдотуберкулёза чаще встречается у детей. Основные клинические проявления — сильные, постоянные или приступообразные боли в правой подвздошной области или вокруг пупка, им может предшествовать эпизод острого энтероколита с лихорадкой. У некоторых больных заболевание сразу начинается с резких болей в илеоцекальной области, в результате чего их госпитализируют в хирургическое отделение с подозрением на острый аппендицит.

**Мезентериальный лимфаденит** псевдотуберкулёзной этиологии характеризуется острым началом (с высокой температуры, озноба) и усиливающимися болями в животе. Пациенты жалуются на тошноту, рвоту, жидкий стул без патологических примесей, слабость, головную, мышечную и суставную боль. У некоторых из них обнаруживают гиперемию кожи лица, шеи и груди, точечную сыпь на коже груди, живота, конечностей и паховых складок. При тяжёлом течении появляются напряжение мышц в правой подвздошной области и перитонеальные симптомы. При лапаротомии видны увеличенные лимфатические узлы брыжейки диаметром до 3 см, инъекция и гиперемия подвздошной кишки с фибринозным налётом на серозной оболочке. Характерен ложноаппендикулярный синдром, позволяющий дифференцировать мезентериальный лимфаденит от острого аппендицита.

**Острый аппендицит** может проявляться симптомами, бывающими первыми клиническими проявлениями псевдотуберкулёза или появляющимися через несколько дней (недель) после начала болезни. Боль, которая локализуется преимущественно в правой подвздошной области, схваткообразная, реже постоянная. Пациентов беспокоят тошнота и рвота. Лихорадка неправильного типа. Язык «малиновый».

**Терминальный илеит** бывает первым проявлением заболевания, но чаще развивается в период рецидивов или ремиссии. Характерны боль в животе, напря-



жение мышц правой подвздошной области, симптомы раздражения брюшины, тошнота, повторная рвота, жидкий стул 2–3 раза в сутки. Иногда умеренное увеличение печени. Может сформироваться хронический илеит, клинически проявляющийся во время рецидивов и обострений. Рецидивы при абдоминальной форме встречаются чаще, чем при других формах псевдотуберкулёза. Клинико-лабораторные признаки псевдотуберкулёзного гепатита аналогичны таковым при иерсиниозе. У некоторых больных развивается панкреатит, проявляющийся нарушением внешнесекреторной функции поджелудочной железы.

Миокардит практически не отличается по течению и исходу от миокардита при иерсиниозе. Однако описаны случаи тяжёлого инфекционно-токсического миокардита и поражение проводящей системы сердца. Возможны эндо-, пери- и панваскулиты, а также циркуляторные нарушения.

У большинства больных развивается пиелонефрит, реже — гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит и ОПН. Изменения в мочевыделительной системе преходящие.

Пневмонии развиваются чаще, чем при иерсиниозе. Их регистрируют почти у всех больных с летальным исходом.

Течение и исход менингита при псевдотуберкулёзе не отличаются от менингита при иерсиниозе. При вторично-очаговой форме возможно развитие менингоэнцефалита.

Характерны симптомы поражения соматической (полиневриты и менингоградикуловневриты) и вегетативной нервной системы (раздражительность, нарушение сна, бледность или гиперемия кожи, потливость, диссоциация АД, парестезии и т.д.).

**Вторично-очаговая форма** псевдотуберкулёза наиболее часто проявляется узловой эритемой, синдромом Рейтера и хроническим энтероколитом.

### Осложнения

Осложнения псевдотуберкулёза: ИТШ, спаечная и паралитическая непроходимость, инвагинация, некроз и перфорация кишки с развитием перитонита, менингоэнцефалит, ОПН, синдром Кавасаки — развиваются редко и могут стать причиной летальных исходов.

### ДИАГНОСТИКА

#### Клиническая диагностика

Сложна при sporadической заболеваемости и становится сравнительно простой при вспышечной. Основывается на характерной клинической симптоматике и лабораторной диагностике.

#### Специфическая и неспецифическая лабораторная диагностика

В гемограмме обнаруживают нейтрофильный лейкоцитоз, моноцитоз, эозинофилию, относительную лимфопению и увеличение СОЭ. В биохимическом анализе крови повышение активности ферментов, реже — гипербилирубинемия. Специфическая лабораторная диагностика псевдотуберкулёза такая же, как и при иерсиниозе. Перспективными методами специфической диагностики выступают иммуноферментная тест-система на основе белка порина *Y. pseudotuberculosis* и эритроцитарный антигенный диагностикум для РНГА на основе белков клеточной стенки *Y. Pseudotuberculosis*.

#### Инструментальные методы

Дополнительные инструментальные методы обследования больных не отличаются от описанных при иерсиниозе.

#### Дифференциальная диагностика

Представлена в табл. 17-15–17-17.

**Таблица 17-15.** Дифференциально-диагностические признаки абдоминальной формы псевдотуберкулёза и острого аппендицита

Признаки	Абдоминальная форма псевдотуберкулёза	Острый аппендицит
Эпидемиологические данные	Чаще весной, в конце зимы и в начале лета. Характерны групповые случаи	Спорадические случаи, без сезонности
Начало заболевания	Острое, с ознобом, лихорадкой, выраженной интоксикацией и болью в животе	Этапность: сначала боли в животе, затем нарастающая интоксикация и лихорадка
Окраска кожи и слизистых оболочек	Гиперемия ладоней, стоп, лица, шеи, слизистой оболочки зева и конъюнктив	Чаще обычная или бледная
Экзантема	Характерна	Не наблюдается
Язык	«Малиновый»	Обложен, сухой
Боль в животе	Чаще со 2–4-го дня болезни, приступообразная	С первых часов болезни, постоянная
Тошнота и рвота	Бывают редко, не зависят от болей в животе	Часто, особенно у детей. Возникают после появления болей в животе
Симптомы раздражения брюшины	Редко, выражены нечётко	Характерны, выражены
Увеличение брыжеечных лимфатических узлов	Часто	Не наблюдается
Симптомы паренхиматозного гепатита	Часто	Не характерны
Температура тела	Фебрильная, достигает максимума в первые сутки	Повышается постепенно, чаще субфебрильная
Увеличение СОЭ	Характерно	Не характерно при отсутствии осложнений

**Таблица 17-16.** Дифференциальная диагностика псевдотуберкулёза, гриппа, скарлатины и менингококкемии

Клинические признаки	Дифференцируемые заболевания			
	псевдотуберкулёз	грипп	скарлатина	менингококкемия
Начало	Острое	Острое, иногда бурное	Острое	Бурное
Интоксикация	Выражена с первого дня болезни, длительная	Выражена с первых часов, кратковременная	Выражена с первых часов	Резко выраженная, длительная
Лихорадка	Фебрильная, держится 1–2 нед	Фебрильная, не более 5 дней	Фебрильная, сохраняется 7–8 дней	40 °C и выше, длительная

Гиперемия лица	Характерна	Характерна	Характерна, носогубный треугольник бледный	Не бывает
Экзантема	Полиморфная, иногда с геморрагиями, узловатая эритема. Со 2-4-го дня болезни, преимущественно на туловище, конечностях, ладонях, стопах, на фоне гиперемии, иногда зудящая. После исчезновения появляется шелушение	Не бывает	На гиперемированной коже со сгущением в естественных складках, с геморрагиями. Появляется на 1-2-е сутки болезни, держится 5-7 дней, с последующим шелушением	Звёздчатая геморрагическая, сливная с некрозами. Появляется в первые часы болезни, преимущественно на конечностях и ягодицах. Сохраняется длительно
Изменения в рото-глотке	Умеренно выраженная гиперемия дужек, миндалин, задней стенки глотки; реже — ангина	Умеренно выраженная гиперемия	Яркая, зона гиперемии резко отграничена от бледного твёрдого нёба. Катаральная, лакунарная, фолликулярная, редко — некротическая	Глотка гиперемирована, отёчность задней стенки с гиперплазией лимфоидных фолликулов
Катаральные явления	В начале болезни	Не характерны	Не характерны	Иногда — назофарингит
Боль в животе	Схваткообразная, чаще в околопупочной и правой подвздошной области	Отсутствует	Не характерна	Отсутствует
Диспепсические явления	Характерны	Не бывает	Отсутствуют	Отсутствуют
Артралгия	Характерна	Отсутствует	Возможна на 2-3-й неделе	Крайне редко
Гепато-лиенальный синдром	Характерен	Отсутствует	Отсутствует	Возможен
Увеличение периферических лимфатических узлов	Характерно	Отсутствует	Возможно	Отсутствует
Изменения гемогранмы	Часто нейтрофильный лейкоцитоз, относительный лимфоцитоз, эозинофилия, увеличение СОЭ	Лейкопения, лимфоцитоз	Лейкоцитоз со сдвигом влево, увеличение СОЭ. В конце 1-й — начале 2-й недели — эозинофилия	Резко выраженный нейтрофильный лейкоцитоз (до $20-40 \times 10^9/\text{л}$ ) со сдвигом формулы влево

**Таблица 17-17.** Дифференциальная диагностика псевдотуберкулёза, трихинеллёза и медикаментозного дерматита

Клинические признаки	Дифференцируемые заболевания		
	псевдотуберкулёз	трихинеллёз	медикаментозный дерматит
Начало	Острое, может быть постепенным	Часто острое	Острое
Лихорадка	Чаще фебрильная, 1–2 нед	Ремиттирующего, постоянного или неправильного типа. Нарастает в течение 1–2 нед. Снижается постепенно. Редко субфебрилитет до нескольких месяцев	Субфебрильная. Может быть нормальная температура
Инттоксикация	Выражена с первого дня, длительная	Выраженная, длительная	Не выражена
Экзантема	Полиморфная, иногда с геморрагиями. Со 2–4-го дня болезни, преимущественно на туловище, конечностях, ладонях, стопах, на фоне гиперемии, иногда зудящая. Может быть узловатая эритема. После исчезновения сыпи — шелушение	Чаще макулёзная, сливная, сохраняется 5–8 дней, затем пигментация и шелушение. Нет характерной локализации и этапности высыпаний. Иногда зудящая. Характерны несколько волн высыпаний	Чаще макулёзная, кореподобная, после приёма ЛС. Зудящая, сливная. Исчезает после отмены препарата
Склерит и конъюнктивит	Характерны	Конъюнктивит с геморрагиями в стадии периорбитального отёка	Часто
Гиперемия и одутловатость лица	Характерны	Чаще одутловатость лица (особенно век) при нормальном цвете кожи	Одутловатость, ощущение жжения лица без гиперемии
Боль в животе	Схваткообразная или постоянная, ноющая в илеоцекальном углу и около пупка	При тяжёлом течении	Иногда, разлитая
Диарея	Характерна	При тяжёлом течении	Встречается редко
Желтуха	При развитии гепатита, неяркая, кратковременная	Возможна	Не бывает
«Малиновый» язык	Характерен	Характерен	Редко — красный, без гипертрофированных сосочков, «географический»
Артралгия	Характерна	Не бывает	Редко
Гепато-лиенальный синдром, полиаденопатия	Характерны	Характерны	Крайне редко
Миалгия	Характерна	Резко выражена. Появляется в конечностях, затем в мышцах языка, глотки и жевательных мышцах	Крайне редко

Поражение почек	Иногда пиелонефрит со скудной симптоматикой	Не характерно	Редко — аллергический нефрит
Изменения в гемограмме	Умеренный нейтрофильный лейкоцитоз, относительный лимфоцитоз, эозинофилия, увеличение СОЭ	Лейкоцитоз, эозинофилия (до 60%) в течение 2–3 мес	Неспецифичны. Редко умеренная эозинофилия

### Показания к консультации других специалистов

Те же, что и при иерсиниозе.

### Пример формулировки диагноза

- А28.2. Псевдотуберкулёз, абдоминальная форма, терминальный илеит, средней степени тяжести.
- А28.2. Псевдотуберкулёз, вторично-очаговая форма, узловатая эритема, средней степени тяжести, затяжное течение.

### Показания к госпитализации

Преимущественно клинические: выраженность симптомов интоксикации, лихорадка, степень поражения различных органов и систем (прежде всего нервной, сердечно-сосудистой, ЖКТ), развитие осложнений, наличие тяжёлых преморбидных заболеваний.

### ЛЕЧЕНИЕ

Не отличается от лечения иерсиниоза. Для активации макрофагально-фагоцитарной системы, деблокады эффекторной системы иммунитета иммунными комплексами, ослабления аллергических реакций ГНТ и ГЗТ рекомендуют повторное внутривенное или внутримышечное введение нормального человеческого иммуноглобулина с промежутком 2–3 дня, курс 5–6 введений. Есть сообщения об успешном применении рекомбинантного человеческого ИЛ-2: по 500 тыс. МЕ двукратно.

### Дополнительные методы лечения (хирургические, физиотерапевтические, санаторно-курортные)

Если развиваются симптомы острого живота при абдоминальной форме проводят аппендэктомию. Выбор физиотерапевтических и санаторно-курортных методов лечебно-реабилитационных мероприятий зависит от формы псевдотуберкулёза и основного синдрома.

### Примерные сроки нетрудоспособности

В среднем составляют 18–25 дней; при вторично-очаговых формах и волнообразном течении — до 6 мес.

### Диспансеризация

Не отличается от описанной при иерсиниозе.

### ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Необходимо соблюдать рекомендованные врачом режим дня и диету; не следует заниматься самолечением. Курс лечения нужно проводить в соответствии со сроками и клиническими проявлениями болезни; проходить диспансеризацию через 1, 3, 6 и 12 мес после выздоровления, при затяжном и хроническом течении болезни — в течение более длительного периода до окончательного излечения.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

Галимзянов Х.М., Кареткина Г.Н., Шестакова И.В. и др. Иерсиниоз. Учебно-методическое пособие. — Астрахань: Изд-во Астраханской государственной медицинской академии, 2001. — 570 с.

Инфекционные и паразитарные болезни / Под общ. ред. Н.Д. Юшука. — Ч. 2. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2004.

Логинов А.С., Парфёнов А.И. Болезни кишечника: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2000. — 456 с.

Сомов Г.П., Покровский В.И., Антоненко Ф.Ф. и др. Псевдотуберкулёз. — М.: Медицина, 2001. — 160 с.

Ценева Г.Я., Волкова Г.В., Солодовникова Н.Ю. и др. Иерсиниозы в крупном городе (многотлетние наблюдения) // Эпидемиология и инфекц. болезни. — 2002. — № 2. — С. 27–30.

Ценева Г.Я., Воскресенская Е.А., Солодовникова Н.Ю. и др. Биологические свойства иерсиний и лабораторная диагностика псевдотуберкулёза и иерсиниоза. — СПб., 2001.

Ющенко Г.В. Современное состояние проблемы иерсиниозов // Эпидемиология и инфекц. болезни. — 1998. — № 6. — С. 8–11.

Юшук Н.Д., Ценева Г.Я., Кареткина Г.Н. и др. Иерсиниозы. — М.: Медицина, 2003. — 100 с.

**Иерсиниоз**

Иерсиниоз (син.: кишечный иерсиниоз, англ. *Yersiniosis*) — зоофильный сапроноз с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя. Характеризуется развитием интоксикационного синдрома, преимущественным поражением ЖКТ, при генерализованной форме — полиорганным поражением. Имеет склонность к обострениям, рецидивам и хронизации.

**КОД ПО МКБ-10**

A04.6. Энтерит, вызванный *Y. enterocolitica*.

**ЭТИОЛОГИЯ**

Возбудитель — грамотрицательная палочка *Yersinia enterocolitica* семейства *Enterobacteriaceae*. Представляет собой гетеротрофный факультативно-анаэробный микроорганизм с психрофильными и олиготрофными свойствами. Растёт на «голодных» средах и на средах с обеднённым составом. Сохраняет жизнеспособность в широком температурном диапазоне: от 40 до –30 °С. Оптимальная температура для роста: 22–28 °С. Активно размножается в условиях бытового холодильника и овощехранилищ (от 4 до –4 °С). Метаболизм окислительный и бродильный. Обладает слабой уреазной активностью. Известно 76 серотипов *Y. enterocolitica*, из которых только 11 вызывают заболевание у человека. Патогенные *Y. enterocolitica* объединены в биогруппу 1В. Они имеют Н- и О-антигены. Некоторые штаммы содержат V- и W-антигены вирулентности, расположенные в наружной мембране. У них есть специфические и перекрёстно реагирующие антигены, определяющие внутривидовые и общие для энтеробактерий антигенные связи с *Y. pseudotuberculosis*, *Brucellae*, *Escherichia*, *Salmonellae*, *Shigellae*, *Klebsiellae* и др. Это необходимо учитывать при интерпретации результатов серологических исследований.

В развитии заболевания ведущую роль отводят факторам патогенности *Y. enterocolitica*: адгезии, колонизации на поверхности кишечного эпителия, энтеротоксигенности, инвазивности и цитотоксичности. Большинство штаммов не инвазивны. Не все инвазивные штаммы способны к внутриклеточному размножению. Этим объясняют разнообразие форм и вариантов болезней.

Контроль за вирулентностью иерсиний осуществляют хромосомные и плазмидные гены. Циркулируют одно- и двуплазмидные штаммы. Белки наружной мембраны обеспечивают проникновение возбудителя через слизистую оболочку кишки неинвазивным путём. Адгезин бактерий, связывающийся с коллагеном,

может способствовать развитию артрита у пациентов. IgA-гены — «острова высокой патогенности» иерсиний — контролируют синтез сериновой протеазы, разрушающей секреторный IgA слизистых оболочек.

Возбудитель погибает при высушивании, кипячении, воздействии солнечного света и различных химических веществ (хлорамин, сулема, пероксид водорода, спирт). Пастеризация и кратковременное воздействие температуры до 80 °С не всегда приводят к гибели *Y. enterocolitica*.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Естественный резервуар для иерсиний — почва. Животным и птицам отводят роль вторичного резервуара и источника инфекции. Основные из них — грызуны, сельскохозяйственные животные (например, свиньи, рогатый скот, кролики), птицы и домашние животные (кошки, собаки).

Основной механизм передачи заболевания — фекально-оральный. Человек инфицируется при употреблении воды и продуктов, загрязненных иерсиниями (овощи, молоко, молочные продукты). На территориях с жарким климатом около 80% всех вспышек связано с питьем зараженной воды. Описаны случаи иерсиниоза после переливания инфицированной крови.

Восприимчивость высокая. К группам риска относят лиц, работающих в животноводстве, птицеводстве и на пищеблоках. ИИП среди населения в разных регионах составляет 10–20%. Постинфекционный иммунитет внутривидовой.

Иерсиниоз регистрируют повсеместно. Наиболее часто — в странах Западной и Северной Европы, в Великобритании, США, Канаде, Японии и России, реже — в Африке, Азии, Южной Америке и Восточной Европе. Фактическая заболеваемость в России значительно выше, чем официально регистрируемая. Подъем начинается в марте и продолжается 4–5 мес, резко снижаясь к августу и повторно возрастая в конце года.

## МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

### Специфические

Специфическая профилактика иерсиниоза не разработана.

### Неспецифические

Неспецифическую профилактику проводят в нескольких направлениях:

- осуществление широкой санитарно-просветительной работы среди населения;
- соблюдение санитарно-гигиенических правил на продовольственно-пищевых объектах, источниках водоснабжения, водопроводных и канализационных системах и территориях населенных пунктов;
- постоянный ветеринарный контроль;
- проведение дератизации на полях, складах, животноводческих фермах, в овощехранилищах, магазинах, столовых не менее двух раз в год;
- соблюдение противоэпидемических мер при уходе за больными иерсиниозом и гигиенических правил при уходе за животными.

## ПАТОГЕНЕЗ

Характер взаимодействия иерсиний с макроорганизмом зависит от иммунологической реактивности второго, набора факторов патогенности штамма, дозы инфекта и пути введения. Основная масса бактерий преодолевает защитный барьер желудка. Развивается катарально-эрозивный, реже катарально-язвенный гастродуоденит. Затем развитие патологического процесса может пойти в двух направлениях: либо возникнут воспалительные изменения только в кишечнике, либо разовьется генерализованный процесс с лимфо- и гематогенной диссеминацией возбудителя.

Для иерсиниоза, вызванного слабоинвазивными штаммами *Y. enterocolitica* с выраженной энтеротоксигенностью, характерен, как правило, локализованный процесс, клинически проявляющийся интоксикацией и поражением ЖКТ (катарально-десквамативный, катарально-язвенный энтерит и энтероколит). Проникновение иерсиний в мезентериальные узлы вызывает развитие абдоминальной формы с мезентериальным лимфаденитом, терминальным илеитом или острым аппендицитом. Гастроинтестинальная и абдоминальная формы заболевания могут быть или самостоятельными, или одной из фаз генерализованного процесса.

Инфекция распространяется инвазивным и неинвазивным путём. При первом способе иерсинии проникают через эпителий кишки, и тогда развивается циклическое заболевание с гастроинтестинальной, абдоминальной и генерализованной фазами болезни. Второй путь, осуществляемый через слизистую оболочку кишки внутри фагоцита, возможен, если заражение вызвано цитотоксическим и инвазивным штаммом. Зачастую он приводит к быстрой диссеминации возбудителя.

В период реконвалесценции организм освобождается от иерсиний и восстанавливаются нарушенные функции органов и систем. При адекватном иммунном ответе заболевание заканчивается выздоровлением. Механизмы формирования затяжного течения и вторично-очаговых форм иерсиниоза недостаточно изучены. Ведущую роль отводят формирующимся уже в остром периоде болезни иммунопатологическим реакциям, длительной персистенции *Y. enterocolitica* и наследственным факторам. В течение 5 лет после острого иерсиниоза у части больных формируются системные заболевания (аутоиммунный тиреоидит, болезнь Крона, синдром Рейтера, ревматоидный артрит и др.).

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период длится от 15 ч до 6 сут, чаще 2–3 дня.

### Классификация

Из-за полиморфизма клинических проявлений до сих пор нет общепринятой классификации иерсиниоза. Как правило, используется клиническая классификация Н.Д. Ющука и соавт., в основу которой положен синдромальный принцип (табл. 17-18).

**Таблица 17-18.** Клиническая классификация иерсиниоза

Форма заболевания	Клинический вариант	Степень тяжести	Характер течения
Гастроинтестинальная	Гастроэнтерит, энтероколит, гастроэнтероколит	Лёгкая	Острое
Абдоминальная	Мезентериальный лимфаденит, терминальный илеит, острый аппендицит	Средняя	Затяжное
Генерализованная	Смешанный, септический	Тяжёлая	Хроническое
Вторично-очаговая	Артрит(ы), узловая эритема, синдром Рейтера и др.		

### Основные симптомы и динамика их развития

В большинстве случаев заболевание начинается с симптомов острого гастроэнтерита, а затем протекает либо как острая кишечная, либо как генерализованная инфекция. Для всех форм иерсиниоза характерны острое начало, лихорадка, симптомы интоксикации, боли в животе, расстройство стула, экзантема, миалгия, артралгия, лимфоаденопатия и склонность к волнообразному течению. Кроме



манифестных форм встречаются стёртые. Течение болезни может быть острым (до 3 мес), затяжным (3–6 мес) и хроническим (свыше 6 мес).

**Гастроинтестинальная форма** (гастроэнтерит, энтероколит, гастроэнтероколит) встречается наиболее часто. У большинства больных развивается гастроэнтеритический вариант иерсиниоза. Заболевание начинается остро, с симптомов поражения ЖКТ и симптомов интоксикации. Больных беспокоят боли в животе различной интенсивности, постоянного или схваткообразного характера, локализующиеся в эпигастрии, вокруг пупка, реже в правой подвздошной области. Стул учащён, иногда с примесью слизи и крови. У части больных наблюдают катаральные и дизурические симптомы, экзантему. Характерны симптомы «перчаток» и «носков». На 2–6-е сутки болезни преимущественно на кистях, ладонях, стопах, груди и бёдрах обнаруживают точечную, пятнисто-папулёзную или уртикарную сыпь, после которой появляется шелушение. Отмечают гиперемию или бледность кожи лица, склерит, гиперемию конъюнктив и слизистой оболочки полости рта, полиаденопатию. Язык на 5–6-й день становится «малиновым». При пальпации живота — локальная болезненность в правой подвздошной области, увеличение печени, реже — селезёнки. Температура нормализуется на 4–5-й день. Типичных изменений гемограммы нет.

Заболевание чаще протекает в среднетяжёлой форме. Иногда единственный клинический симптом болезни — диарея. Выздоровление наступает в большинстве случаев через 1–2 нед. Возможны волнообразное течение, рецидивы и обострения.

**Абдоминальная форма** развивается у 3,5–10% больных (мезентериальный лимфаденит, терминальный илеит, острый аппендицит). Наиболее частый вариант — острый аппендицит. Начало болезни сходно с гастроинтестинальной формой. Однако через 1–3 дня появляются (или усиливаются) боли в правой подвздошной области или вокруг пупка. Заболевание может начинаться с интенсивных болей в животе. Аппендикулярная симптоматика сопровождается лихорадкой и лейкоцитозом. Формы аппендицита: катаральный, флегмонозный или гангренозный.

**Мезентериальный лимфаденит** может развиваться при любой форме иерсиниоза, однако его симптомы преобладают при абдоминальной форме. Больных беспокоят нерезкие боли в правой подвздошной области, возникающие на 2–4-й день на фоне лихорадки и диареи и сохраняющиеся до 2 мес. Иногда справа от пупка удаётся пропальпировать болезненные мезентериальные лимфатические узлы.

Для терминального илеита характерны лихорадка, постоянная ноющая боль в правой подвздошной области и явления энтероколита. При лапароскопии в правом нижнем квадранте живота обнаруживают воспалённый и отёчный дистальный отдел подвздошной кишки с брыжеечным аденитом. Обычно явления терминального илеита исчезают через 2–6 нед. Прогноз благоприятный.

У больных с абдоминальной формой возможны экзантема, артралгия и миалгия, шелушение кожи ладоней, пальцев рук и стоп, полиаденопатия, гепато- и гепатоспленомегалия.

Абдоминальная форма может осложниться перитонитом, стенозом терминального отдела подвздошной кишки и спаечной болезнью. Возможно длительное течение (несколько месяцев и даже лет) с рецидивами и обострениями.

**Генерализованная форма** может протекать по смешанному или септическому варианту. Наиболее яркую клиническую картину наблюдают при смешанном варианте. Характерно выраженное поражение различных органов и систем. Чаще всего заболевание начинается остро. Развиваются лихорадка и симптомы интоксикации в сочетании с катаральными явлениями. Затем появляются тупые боли в эпигастрии и вокруг пупка, тошнота. Стул становится кашицеобразным или жидким, без патологических примесей; возможна рвота. Лихорадочный период обычно длится не более 2 нед. Полиморфная сыпь появляется на 2–3-й день болезни и сохраня-

ется в течение 3–6 дней, возможны подсыпания и зуд. Со второй недели течения патологического процесса на месте сыпи появляется шелушение. Артралгия возникает обычно на первой неделе, боли различные по интенсивности и продолжительности, носят волнообразный характер. Поражаются крупные (коленные, плечевые, голеностопные) и мелкие (лучезапястные, фаланговые) суставы. У части больных процесс сопровождается воспалением подошвенного и/или подпяточного апоневроза. Артрит развивается редко. На рентгенограмме изменений в суставах, как правило, нет. Характерны симптомы «капюшона», «перчаток» и «носков», тонзиллит, конъюнктивит и склерит. Возможна неяркая желтуха. В лёгких могут выслушиваться сухие хрипы. При пальпации живота часто определяется болезненность в правом подреберье, правой подвздошной области и книзу от пупка. Часто бывают полиаденопатия, гепатомегалия, реже — спленомегалия.

При длительном течении генерализованной формы возможны колющая боль в области сердца, сердцебиение, тахикардия (даже при нормальной температуре). Пульс и АД лабильные. На ЭКГ — признаки инфекционной кардиопатии или миокардита. Возможно развитие специфической мелкоочаговой пневмонии, увеита, иридоциклита и усиление симптомов поражения ЦНС (головокружение, нарушение сна, вялость, адинамия, негативизм). В редких случаях обнаруживают менингеальный синдром. Некоторые больные жалуются на рези при мочеиспускании.

Течение заболевания в большинстве случаев благоприятное. Наблюдают рецидивы и обострения, протекающие легче, чем первая волна болезни, с преобладанием симптомов локальных поражений: артралгии (артрит) и боли в животе.

Период реконвалесценции обычно длительный. Вначале нарастают астеновегетативные расстройства. При генерализованной форме возможны развитие иерсиниозного миокардита, гепатита, пиелонефрита, менингита (менингоэнцефалита) и поражение нервной системы (синдром вегетативной дисфункции), характеризующиеся доброкачественным течением и благоприятным исходом.

**Септический вариант генерализованной формы** встречается редко и, как правило, у лиц с тяжёлыми сопутствующими заболеваниями и иммунодефицитными состояниями. Течение не отличается от течения при сепсисе другой этиологии. Летальность, достигающая 60%, обусловлена ИТШ, диффузным илеитом с перфорацией кишечника, перитонитом. Период реконвалесценции длительный.

**Вторично-очаговая форма** может развиваться после любой другой формы иерсиниоза. Предшествующее ей заболевание либо протекает субклинически, либо первые проявления и возникшие затем очаговые поражения отделены друг от друга длительным периодом (до нескольких лет), в течение которого самочувствие пациента остаётся удовлетворительным. В этих случаях первым клиническим признаком иерсиниоза будет поражение какого-либо одного органа (сердце, печень и др.).

Симптомами вторично-очаговой формы иерсиниоза могут быть артрит, синдром Рейтера, узловатая эритема, затяжной или хронический энтероколит, шейный лимфаденит, офтальмит, конъюнктивит и остеоит. Наиболее частый вариант — артритический, отличающийся от смешанного варианта генерализованной формы более интенсивными и продолжительными артралгиями (артритами), которым в большинстве случаев предшествуют диспепсические явления и симптомы интоксикации. У большинства больных развивается полиартрит. Чаще поражаются межфаланговые, лучезапястные, межпозвоночные, лопаточно-ключичные и тазобедренные, при моноартрите — коленный, голеностопный или локтевой суставы. Характерно асимметричное поражение суставов нижних конечностей и односторонний сакроилеит. В гемограмме — эозинофилия и увеличение СОЭ. Иерсиниозный артрит часто сочетается с кардитом.

У большинства больных со вторично-очаговой формой иерсиниоза развиваются трудно поддающиеся купированию астенические и вегетоневротические реакции.

## ДИАГНОСТИКА

Диагностика сложна при любой форме и основывается на характерной клинической картине и лабораторной диагностике.

В гемограмме при генерализованной форме обнаруживают лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг, эозинофилию (до 7%), лимфопению и увеличение СОЭ; в биохимическом анализе крови увеличение активности ферментов, реже — гипербилирубинемия. Специфическая лабораторная диагностика включает бактериологические, иммунологические и серологические методы. Основной метод — бактериологический. Материал от больного, полученный не позднее 7-го дня болезни, материал из внешней среды и от животных вначале высевают на среды накопления — фосфатно-буферный раствор и среду с бромтимоловым синим, затем на плотные питательные среды (желательно на две одновременно): на среду Эндо и буферно-казеиново-дрожжевую среду — с последующей идентификацией культуры. Одновременно исследуют не менее четырёх субстратов (например, фекалии, мочу, кровь, смыв с задней стенки глотки).

Иммунологические методы позволяют обнаружить антигены *Y. enterocolitica* в клиническом материале до 10-го дня от начала болезни (ИФА, РКА, РИФ, РНИФ, РАЛ, ПЦР, иммуноблоттинг).

Серологические методы используют, чтобы определить специфические антитела к антигенам *Y. enterocolitica* (ИФА, РА, РСК, РПГА). Исследование проводят со второй недели болезни в парных сыворотках с интервалом 10–14 дней одновременно 2–3 методиками.

Для диагностики и выбора тактики ведения больных рекомендуют следующие инструментальные методы: рентгенографию грудной клетки, поражённых суставов и сакроилеальных сочленений, ЭКГ, ЭхоКГ, УЗИ брюшной полости, ректороманоскопию, колоноскопию, КТ, диагностическую лапароскопию и сонографию.

## Дифференциальная диагностика

Представлена в табл. 17-19, 17-20.

**Таблица 17-19.** Дифференциальная диагностика между иерсиниозом, сальмонеллёзом и шигеллёзом

Клинические признаки	Дифференцируемые заболевания		
	иерсиниоз	ПТИ (сальмонеллёз)	острый шигеллёз
Начало болезни	Острое	Бурное	Острое
Интоксикация	Выражена с первого дня, длительная	Выраженная и кратковременная	Выраженная и кратковременная
Лихорадка	Фебрильная, держится 1–2 нед	Фебрильная, кратковременная (2–3 дня)	Фебрильная или субфебрильная, кратковременная
Катаральные явления	Часто	Нет	Нет
Экзантема	Полиморфная, появляется в разные сроки	Нет	Нет
Симптомы «капюшона», «перчаток», «носков»	Характерны, но могут отсутствовать	Не бывает	Не бывает
Артралгия, артрит	Характерны	Отсутствуют	Отсутствуют
Тошнота, рвота	Бывают	Характерны	Редко

Язык	Обложен, со второй недели «малиновый»	Обложен, сухой	Обложен, влажный
Боль в животе	Схваткообразная, чаще в правой подвздошной и околопупочной области	Разной интенсивности, в верхнем и среднем отделах живота	Схваткообразная, в нижних отделах живота, в области сигмы
Характер стула	Жидкий, иногда с примесью слизи и крови	Обильный зловонный, зеленоватого цвета	Скудный, со слизью и кровью, «ректальный плевок»
Дизурические симптомы	Характерны	При тяжёлом течении	Не бывает
Поражение сердца	Редко — миокардит	ССН на пике интоксикации и обезвоживания	ССН при тяжёлом течении
Гепатоспленомегалия	Характерна	Не бывает	Не бывает
Желтуха	Редко, на высоте лихорадки и интоксикации	Очень редко	Отсутствует
Лимфаденопатия	Характерна	Не бывает	Не бывает
Показатели гемограммы	Лейкоцитоз, лимфопения, увеличение СОЭ	Лейкоцитоз, лимфопения	Нейтрофильный сдвиг влево
Данные эпиданамнеза	Употребление в пищу термически не обработанных свежих овощей; длительно хранившихся в холодильнике молока и продуктов из него	Пищевой фактор. Групповые заболевания	Контакт с больным человеком, употребление необеззараженной воды и подозрительных пищевых продуктов

**Таблица 17-20.** Дифференциальная диагностика между иерсиниозом, вирусными гепатитами и ревматизмом

Клинические признаки	Дифференцируемые заболевания		
	иерсиниоз	вирусные гепатиты	ревматизм
Начало болезни	Острое	Постепенное	Чаще постепенное, может быть бурным
Лихорадка	Фебрильная (1–2 нед)	Фебрильная температура (при ВГА и ВГД), кратковременная	Фебрильная — кратковременно, субфебрильная — длительно
Катаральные явления	Часто	В продромальном периоде гепатита А	За 2–4 нед эпизод стрептококковой ангины или обострение хронического тонзиллита
Кожные проявления	Экзантема полиморфная, в разные сроки	Возможна экзантема по типу крапивницы	Узловатая, кольцевидная эритема. Ревматоидные узелки
Гиперемия и отёчность ладоней и стоп, «малиновый» язык	Характерны	Отсутствуют	Отсутствуют
Артралгия, артрит	Характерны	Летучие артралгии (ВГВ, ВГД)	Симметричное поражение крупных суставов

Тошнота, рвота	Бывают	Возможны	Не характерны
Боль в животе	Чаще в правой подвздошной области	Не характерна. Возможна при ВГД, ВГЕ	Не характерна
Характер стула	Жидкий, иногда с примесью слизи и крови	Склонность к запору	Чаще не изменяется
Дизурические симптомы	Характерны	Не бывает	Возможен нефрит
Поражение сердца	Редко — миокардит	Сердечно-сосудистая недостаточность при тяжёлом (фульминантном) течении	Кардит и ревмокардит
Гепатоспленомегалия	Характерна	Возможна	Не бывает
Желтуха	Редко, на высоте лихорадки и интоксикации	Чаще яркая, длительная	Отсутствует
Лимфаденопатия	Характерна	Отсутствует	Чаще подчелюстные
Неврологические симптомы	Вегето-сосудистые нарушения, менингеальный синдром	Острая или подострая печёночная энцефалопатия	Малая хорей, менингоэнцефалит, серозный ревматический менингит, церебральный васкулит
Лабораторные исследования	Лейкоцитоз, лимфопения, увеличение СОЭ	Лейкопения, лимфоцитоз, снижение СОЭ	Лейкоцитоз со сдвигом вправо, лимфопения
	Умеренное и нестойкое повышение активности ферментов, гипербилирубинемия	Длительная гипербилирубинемия и повышение активности ферментов. Изменение тимоловой и сулемовой проб	Диспротеинемия, резко повышен титр антистрептолизина-О, СРБ
	Выделение культуры иерсиний, их антигенов и антител к ним	Обнаружение маркёров вирусных гепатитов	Обнаружение стрептококкового антигена антистрептолизина-О, АСК, АСГ
Данные эпиданамнеза	Употребление в пищу термически не обработанных свежих овощей, особенно капусты, моркови, длительно хранившихся в холодильнике молока и продуктов из него	Употребление продуктов и воды, загрязнённых вирусами ВГА и ВГЕ, контакт с больными ВГА, парентеральный анамнез (ВГВ, ВГС, ВГД)	Без особенностей

### Показания к консультации других специалистов

Консультации других специалистов показаны при длительном субфебрилитете, системности клинических проявлений, формирующихся вторично-очаговых формах и отсутствии эффекта от проводимой терапии.

### Пример формулировки диагноза

Иерсиниоз, гастроинтестинальная форма, гастроэнтеритический вариант, средней степени тяжести, острое течение болезни (копрокультура *Y. enterocolitica*, серovar ОЗ).

**Показания к госпитализации**

Клинические (тяжесть болезни, развитие осложнений, наличие тяжёлых преморбидных заболеваний) и эпидемиологические (вспышка и пациенты, относящиеся к группе риска).

**ЛЕЧЕНИЕ****Режим. Диета**

При тяжёлом течении режим постельный, в остальных случаях — палатный. Для диетического питания назначают столы № 4, 2 и 13.

**Медикаментозная терапия**

Антибактериальную терапию начинают с 10–14-го дня всем больным, независимо от формы болезни, в максимально ранние сроки (желательно до третьего дня болезни). Выбор препарата зависит от чувствительности штаммов иерсиний, циркулирующих на данной территории. Препараты выбора — фторхинолоны и цефалоспорины III поколения. Хлорамфеникол рекомендуют для лечения иерсиниозного менингита (в/м, 70–100 мг/кг в сутки). Тактику ведения больных с абдоминальной формой вырабатывают совместно с хирургом. Для восстановления кишечной флоры рекомендуют пробиотики (бифиформ\* и др.) и эубиотики (аципол\*, линекс\*, бифилонг\*, ацидофильные лактобактерии, бифидобактерии бифидум и другие препараты) в сочетании с ферментными препаратами (панкреатин, абомин\*, панкреофлат\*).

Лечение больных со вторично-очаговой формой иерсиниоза проводят по индивидуальной схеме. Антибактериальная терапия самостоятельного значения не имеет и показана при активизации инфекционного процесса и отсутствии в анамнезе сведений о приёме антибиотиков. При необходимости лечение согласовывают с узкими специалистами (табл. 17-21).

Таблица 17-21. Лечение больных иерсиниозом

Клиническая форма	Клинический вариант	Этиотропное лечение		Патогенетическое лечение	
		препарат	схема	препарат	схема
Гастроинтестинальная	Гастроэнтерит, энтероколит, гастроэнтероколит	Ципрофлоксацин	1–1,5 г/сут; по 0,5–0,75 г два раза в день п/о	Полиионные растворы (квартасоль, хлосоль, ацесоль и др.)	Объём регидратации и способ введения определяются степенью обезвоживания и массой тела больного
				Коллоидные растворы (гемодез, реополиглюкин и др.)	400–1000 мл/сут в/в капельно
				5 (10)% раствор глюкозы	400–1000 мл/сут в/в капельно
Абдоминальная	Терминальный илеит, мезаденит, острый аппендицит	Ципрофлоксацин	1–1,5 г/сут; по 0,5–0,75 г два раза в день в/м	Антигистаминные препараты: лоратадин 0,01 г/сут однократно; клемастин 0,002–0,004 г/сут; по 0,001 г два раза (утром и вечером перед едой) или по 2 мл 0,1% раствора два раза в день; хлоропирамин 0,05–0,075 г/сут; по 0,025 г 2–3 раза в день во время еды. Курс лечения зависит от эффективности, в среднем 10–20 дней	
		Доксициклин	0,1–0,2 г/сут; в 1-й день — 0,2 г однократно, затем 0,1 г/сут в течение 10–14 дней		
		Тетрациклин	1,2 г/сут; по 0,3 г четыре раза в день перорально, 10–14 дней		
		Гентамицин	120–180 мг/сут; по 40–60 мг три раза в день в/м, 10 дней		
		Цефазолин	2–4 г/сут; по 0,5–1 г 3–4 раза в день в/м, 10 дней		

Продолжение табл. 17-21

Генерализованная	Смешанный, средней степени тяжести	Ципрофлоксацин	1 г/сут, по 0,5 г два раза в день, в/м	Коллоидные растворы, растворы глюкозы и антигистаминные препараты. Дозы и схемы как при гастроинтестинальной и абдоминальной форме Неспецифические противовоспалительные средства (НПВС): диклофенак ретард 100 мг/сут однократно после еды; ибупрофен 1–2 капсулы два раза в день после еды; индометацин: вначале 0,05–0,075 г/сут по 0,05 г 2–3 раза, затем 0,1–0,2 г/сут по одному драже 3–4 раза в день; ацеклофенак 200 мг/сут, по 100 мг два раза в день; мелоксикам 15–22,5 мг/сут по 7,5–15 мг два раза в день и др. Длительность приёма НПВС зависит от эффекта и переносимости	
		Цефалоспорины III поколения (цефоперазон, цефтазидим, цефтриаксон и др.)	2 г/сут, по 1,0 г два раза в день в/м или в/в		
		Доксикалин, тетрациклин, цефазолин	Дозы и схемы см. выше		
		Хлорамфеникол	70–100 мг/кг в сутки в четыре приёма в/м		
		Пефлоксацин	800 мг/сут; по 400 мг два раза в день перорально		
	Смешанный, тяжёлое течение	Цефалоспорины (цефоперазон, цефтазидим, цефтриаксон и др.)	6–8 г/сут, по 3–4,0 г два раза в день в/в 10–14 дней		Препараты, стимулирующие метаболические процессы: гидроксиметилурацил 2–3 г/сут; по 0,5 г 4–6 раз в сутки во время или после еды; пентоксил* 0,8–0,16 г/сут; по 0,2–0,4 г 3–4 раза в день после еды; оротовая кислота 0,5–0,15 г/сут; по 0,5 г три раза в день до еды. Курс лечения зависит от эффективности и переносимости, в среднем 20–40 дней
		Ципрофлоксацин	400–800 мг/сут в/в, 10–14 дней		
		Гентамицин	2,4–3,2 мг/кг в/м в 2–3 приёма в течение 2–3 дней, затем 0,8–1,2 мг/кг в сутки в 2–3 приёма в течение 10 дней		
		Одновременно 2–3 антибактериальных препарата	Цефалоспорины, фторхинолоны, аминогликозиды, в/в введение 10–14 дней		



Окончание табл. 17-21

Вторично-очаговая	Назначают по показаниям	Дозы и схемы приёма антибактериальных препаратов см. выше	<p>НПВС; препараты, стимулирующие метаболические процессы (см. выше)</p> <p>Иммунокорректоры:</p> <p>мелгумина акридонacetat по 2 мл 12,5% (250 мг) один раз в день, в/м, по схеме: 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26 и 29-е сутки;</p> <p>имунофан* по 1,0 мл один раз в день с интервалом 3 дня, 8–10 инъекций;</p> <p>азоксимер 6 мг/сут, первые 2 дня ежедневно, затем через 3 дня в/м, № 10; Ректальные свечи — из расчёта 0,1–0,2 мг/(кг·сут), первые 3 дня ежедневно, затем через 3–4 дня перед сном после опорожнения кишечника, № 10;</p> <p>аминодигидрофалазиндион натрия: в первые сутки вводят 200 мг однократно, затем по 100 мг/сут через 3–4 дня в/м, № 10.</p> <p>При длительном суставном синдроме и признаках системности: хлорохин 0,25–0,5 г/сут; первые 10 дней по 0,25 г два раза в день (после обеда и ужина), затем однократно после ужина, длительно, не менее 6 мес;</p> <p>гидрохлорохин 0,8 г/сут, по 0,4 г два раза в день после еды, длительно, не менее 6 мес;</p> <p>сульфасалазин 2 г/сут по схеме: 1-я неделя — по 0,5 г один раз вечером; 2-я неделя — 1 г/сут (по 0,5 г два раза в день, утром и вечером), 3-я неделя — 1,5 г/сут (0,5 г утром и 1 г вечером), с 4-й недели — 2 г/сут (по 1 г утром и вечером) строго после еды. Курс 6–12 мес</p>
-------------------	-------------------------	---	---

При развитии симптомов острого живота при абдоминальной форме проводят аппендэктомию. Выбор физиотерапевтических и санаторно-курортных методов лечебно-реабилитационных мероприятий зависит от формы иерсиниоза и основного синдрома.

### Примерные сроки нетрудоспособности

При иерсиниозе человек остаётся нетрудоспособным в среднем 14–21 день; при вторично-очаговых формах и волнообразном течении этот период может составить 4–6 мес.

### Диспансеризация

Продолжительность диспансерного наблюдения реконвалесцентов должна составлять не менее одного года через 1, 3, 6 и 12 мес после острого периода. При наличии клинико-лабораторного неблагополучия — более часто, по мере необходимости.

### ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Необходимо строго следовать рекомендациям врача; соблюдать прописанные режим дня и диету; не следует заниматься самолечением. Курс терапии нужно проводить в соответствии со сроками и клиническими проявлениями болезни. Проходить диспансеризацию следует через 1, 3, 6 и 12 мес после выздоровления, в случае затяжного и хронического течения болезни — в течение более длительного периода до окончательного излечения.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Галимзянов Х.М., Кареткина Г.Н., Шестакова И.В. и др. Иерсиниоз: Учебно-методическое пособие. — Астрахань: Изд-во Астраханской государственной медицинской академии, 2001.

Инфекционные и паразитарные болезни / Под общ. ред. Н.Д. Ющука. — Ч. 2. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2004.

Логинов А.С., Парфёнов А.И. Болезни кишечника: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2000. — 456 с.

Сергеев В.И. Эколого-эпидемиологическая классификация инфекционных и паразитарных болезней человека: проблемы и пути решения // Эпидемиология и инфекц. болезни. — 2002. — № 2. — С. 54–57.

Сидельникова С.М., Ющенко Г.В., Асеева Э.И. Иерсиниозы как терапевтическая проблема // Тер. арх. — 2000. — № 11. — С. 27–30.

Юшук Н.Д., Ценева Г.Я., Кареткина Г.Н., Бродов Л.Е. Иерсиниозы. — М.: Медицина, 2003. — 100 с.

## Чума

Чума (*pestis*) — острая зоонозная природно-очаговая инфекционная болезнь с преимущественно трансмиссивным механизмом передачи возбудителя, которая характеризуется интоксикацией, поражением лимфатических узлов, кожи и лёгких. Её относят к особо опасным, конвенционным болезням.

### КОДЫ ПО МКБ-10

A20.0. Бубонная чума.

A20.1. Целлюлярно-кожная чума.

A20.2. Лёгочная чума.

A20.3. Чумной менингит.

A20.7. Септическая чума.

A20.8. Другие формы чумы (абортивная, бессимптомная, малая).

A20.9. Чума неуточнённая.

## ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель — грамотрицательная мелкая полиморфная неподвижная палочка *Yersinia pestis* семейства *Enterobacteriaceae* рода *Yersinia*. Имеет слизистую капсулу, спор не образует. Факультативный анаэроб. Окрашивается биполярно анилиновыми красителями (более интенсивно по краям). Выделяют крысиную, сурчиную, сусликовую, полёвочную и песчаночную разновидности чумной бактерии. Растёт на простых питательных средах с добавлением гемолизированной крови или натрия сульфата, оптимальная температура для роста 28 °С. Встречается в виде вирулентных (R-форм) и авирулентных (S-форм) штаммов. *Yersinia pestis* имеет более 20 антигенов, в том числе термолабильный капсульный, который защищает возбудителя от фагоцитоза полиморфно-ядерными лейкоцитами, термостабильный соматический, к которому относятся V- и W-антигены, которые предохраняют микроб от лизиса в цитоплазме мононуклеаров, обеспечивая внутриклеточное размножение, ЛПС и т.д. Факторы патогенности возбудителя — экзо- и эндотоксин, а также ферменты агрессии: коагулаза, фибринолизин и пестицины. Микроб отличается устойчивостью в окружающей среде: в почве сохраняется до 7 мес; в трупах, погребённых в земле, до года; в гное бубона — до 20–40 дней; на предметах бытовой обстановки, в воде — до 30–90 дней; хорошо переносит замораживание. При нагревании (при 60 °С погибает через 30 с, при 100 °С — мгновенно), высушивании, действии прямого солнечного света и дезинфицирующих средств (спирт, хлорамин и др.) возбудитель быстро разрушается. Его относят к 1-й группе патогенности.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Ведущую роль в сохранении возбудителя в природе играют грызуны, основные из них — сурки (тарбаганы), суслики, полёвки, песчанки, а также зайцеобразные (зайцы, пищухи). Основной резервуар и источник в антропургических очагах — серая и чёрная крысы, реже — домовые мыши, верблюды, собаки и кошки. Особую опасность представляет человек, больной лёгочной формой чумы. Среди животных основной распространитель (переносчик) чумы — блоха, которая может передавать возбудитель через 3–5 дней после заражения и сохраняет заразность до года. Механизмы передачи разнообразны:

- трансмиссивный — при укусе заражённой блохи;
- контактный — через повреждённую кожу и слизистые оболочки при снятии шкурок с больных животных; убой и разделке туш верблюда, зайца, а также крыс, тарбаганов, которых в некоторых странах употребляют в пищу; при соприкосновении с выделениями больного человека или с заражёнными им предметами;
- фекально-оральный — при употреблении в пищу недостаточно термически обработанного мяса инфицированных животных;
- аспирационный — от человека, больного лёгочными формами чумы.

Заболеваемости людей предшествуют эпизоотии среди грызунов. Сезонность заболевания зависит от климатической зоны и в странах с умеренным климатом регистрируется с мая по сентябрь. Восприимчивость человека абсолютна во всех возрастных группах и при любом механизме заражения. Больной бубонной формой чумы до вскрытия бубона не представляет опасности для окружающих, но при переходе её в септическую или лёгочную форму становится высокозаразным, выделяя возбудитель с мокротой, секретом бубона, мочой, испражнениями. Иммуитет нестойкий, описаны повторные случаи заболевания.

Природные очаги инфекции существуют на всех континентах, за исключением Австралии: в Азии, Афганистане, Монголии, Китае, Африке, Южной Америке, где ежегодно регистрируют около 2 тыс. заболевших. В России выделяют около 12 природно-очаговых зон: на Северном Кавказе, в Кабардино-Балкарии, Дагестане,

Забайкалье, Туве, на Алтае, в Калмыкии, Сибири и Астраханской области. Специалисты противочумных учреждений и эпидемиологи следят за эпидемической обстановкой в этих регионах. За последние 30 лет групповые вспышки в стране зарегистрированы не были, а уровень заболеваемости оставался низким — 12–15 эпизодов в год. О каждом случае заболевания человека необходимо сообщать в территориальный центр Роспотребнадзора в виде экстренного извещения с последующим объявлением карантина. Международными правилами определён карантин длительностью 6 сут, обсервация контактных с чумой лиц составляет 9 дней.

В настоящее время чума включена в перечень заболеваний, возбудитель которого может быть использован как средство бактериологического оружия (биотерроризма). В лабораториях получены высоковирулентные штаммы, устойчивые к распространённым антибиотикам. В России существует сеть научно-практических учреждений по борьбе с инфекцией: противочумные институты в Саратове, Ростове, Ставрополе, Иркутске и противочумные станции в областях.

## МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

### Неспецифические

- Эпидемиологический надзор за природными очагами чумы.
- Сокращение численности грызунов, проведение дератизации и дезинсекции.
- Постоянное наблюдение за населением, находящимся в зоне риска заражения.
- Подготовка медицинских учреждений и медицинского персонала к работе с больными чумой, проведение информационно-разъяснительной работы среди населения.
- Предупреждение завоза возбудителя из других стран. Меры, которые необходимо принять, изложены в «Международных медико-санитарных правилах» и «Правилах по санитарной охране территории».

### Специфические

Специфическая профилактика заключается в ежегодной иммунизации живой противочумной вакциной лиц, проживающих в эпизоотологических очагах или выезжающих туда. Людям, соприкасающимся с больными чумой, их вещами, трупами животных, проводят экстренную химиопрофилактику (табл. 17-22).

**Таблица 17-22.** Схемы применения антибактериальных препаратов при экстренной профилактике чумы

Препарат	Способ применения	Разовая доза, г	Кратность применения в сутки	Продолжительность курса, сут
Ципрофлоксацин	Внутрь	0,5	2	5
Офлоксацин	Внутрь	0,2	2	5
Пефлоксацин	Внутрь	0,4	2	5
Доксициклин	Внутрь	0,2	1	7
Рифампицин	Внутрь	0,3	2	7
Рифампицин + ампициллин	Внутрь	0,3 + 1,0	1 + 2	7
Рифампицин + ципрофлоксацин	Внутрь	0,3 + 0,25	1	5
Рифампицин + офлоксацин	Внутрь	0,3 + 0,2	1	5

Рифампицин + пefлоксацин	Внутрь	0,3 + 0,4	1	5
Гентамицин	В/м	0,08	3	5
Амикацин	В/м	0,5	2	5
Стрептомицин	В/м	0,5	2	5
Цефтриаксон	В/м	1	1	5
Цефотаксим	В/м	1	2	7
Цефтазидим	В/м	1	2	7

## ПАТОГЕНЕЗ

Возбудитель чумы проникает в организм человека чаще через кожу, реже через слизистые оболочки дыхательных путей, пищеварительного тракта. Изменения на коже в месте внедрения возбудителя (первичный очаг — фликтена) развиваются редко. Лимфогенно от места внедрения бактерия попадает в регионарный лимфатический узел, где происходит её размножение, которое сопровождается развитием серозно-геморрагического воспаления, распространяющегося на окружающие ткани, некрозом и нагноением с формированием чумного бубона. При прорыве лимфатического барьера происходит гематогенная диссеминация возбудителя. Попадание возбудителя аэрогенным путём способствует развитию воспалительного процесса в лёгких с расплавлением стенок альвеол и сопутствующим медиастинальным лимфаденитом. Интоксикационный синдром свойствен всем формам болезни, обусловлен комплексным действием токсинов возбудителя и характеризуется нейротоксикозом, ИТШ и тромбогеморрагическим синдромом.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период длится от нескольких часов до 9 дней и более (в среднем 2–4 дня), сокращаясь при первичной лёгочной форме и удлиняясь у привитых или получавших профилактические препараты.

## Классификация

Различают локализованные (кожную, бубонную, кожно-бубонную) и генерализованные формы чумы: первично-септическую, первично-лёгочную, вторично-септическую, вторично-лёгочную и кишечную.

## Основные симптомы и динамика их развития

Независимо от формы болезни чума обычно начинается внезапно, и клиническая картина с первых дней болезни характеризуется выраженным синдромом интоксикации: ознобом, высокой лихорадкой ( $\geq 39^\circ\text{C}$ ), резкой слабостью, головной болью, ломотой в теле, жаждой, тошнотой, иногда рвотой. Кожа горячая, сухая, лицо красное одутловатое, склеры инъецированы, конъюнктивы и слизистые оболочки ротоглотки гиперемированы, нередко с точечными кровоизлияниями, язык сухой, утолщённый, покрыт толстым белым налётом («меловой»). В дальнейшем в тяжёлых случаях лицо становится осунувшимся, с цианотичным оттенком, тёмными кругами под глазами. Черты лица заостряются, появляется выражение страдания и ужаса («маска чумы»). По мере развития болезни нарушается сознание, могут развиваться галлюцинации, бред, возбуждение. Речь становится невнятной; нарушается координация движений. Внешний вид и поведение больных напоминают состояние алкогольного опьянения. Характерны артери-

альная гипотензия, тахикардия, одышка, цианоз. При тяжёлом течении болезни возможны кровотечение, рвота с примесью крови. Печень и селезёнка увеличены. Отмечают олигурию. Температура остаётся постоянно высокой течение 3–10 дней. В периферической крови — нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом формулы влево. Помимо описанных общих проявлений чумы, развиваются поражения, характерные для отдельных клинических форм болезни.

**Кожная форма** встречается редко (3–5%). На месте входных ворот инфекции появляется пятно, затем папула, везикула (фликтена), заполненная серозно-геморрагическим содержимым, окружённая инфильтрированной зоной с гиперемией и отёком. Фликтена отличается резкой болезненностью. При вскрытии её образуется язва с тёмным струпом на дне. Чумная язва отличается длительным течением, заживает медленно, образуя рубец. Если эта форма осложняется септицемией, возникают вторичные пустулы и язвы. Возможно развитие регионарного бубона (кожно-бубонная форма).

**Бубонная форма** встречается чаще всего (около 80%) и отличается относительной доброкачественностью течения. С первых дней болезни в области регионарных лимфатических узлов появляется резкая болезненность, что затрудняет движения и заставляет больного принимать вынужденное положение. Первичный бубон, как правило, бывает одиночным, реже наблюдаются множественные бубоны. В большинстве случаев поражаются паховые и бедренные, несколько реже подмышечные и шейные лимфатические узлы. Размеры бубона варьируют от грецкого ореха до яблока средних размеров. Яркие особенности — резкая болезненность, плотная консистенция, спаянность с подлежащими тканями, сглаженность контуров из-за развития периаденита. Бубон начинает формироваться на второй день болезни. По мере развития кожа над ним краснеет, блестит, часто имеет цианотичный оттенок. В начале он плотный, затем происходит его размягчение, появляется флюктуация, контуры становятся нечёткими. На 10–12-й день болезни он вскрывается — образуется свищ, изъязвление. При доброкачественном течении болезни и современной антибиотикотерапии наблюдают его рассасывание или склерозирование. В результате гематогенного заноса возбудителя могут формироваться вторичные бубоны, которые появляются позже и отличаются незначительными размерами, меньшей болезненностью и, как правило, не нагнаиваются. Грозным осложнением этой формы может быть развитие вторичной лёгочной или вторичной септической формы, что резко ухудшает состояние больного, вплоть до летального исхода.

**Первично-лёгочная форма** встречается редко, в периоды эпидемий в 5–10% случаев и представляет собой наиболее опасную в эпидемиологическом отношении и тяжёлую клиническую форму болезни. Начинается она остро, бурно. На фоне резко выраженного интоксикационного синдрома с первых дней появляются сухой кашель, сильная одышка, режущие боли в груди. Кашель затем становится продуктивным, с выделением мокроты, количество которой может варьировать от нескольких плевков до огромных количеств, она редко отсутствует вообще. Мокрота, вначале пенистая, стекловидная, прозрачная, затем приобретает кровавистый вид, позже становится чисто кровавой, содержит огромное количество чумных бактерий. Обычно она бывает жидкой консистенции — один из диагностических признаков. Физикальные данные скудные: небольшое укорочение перкуторного звука над поражённой долей, при аускультации незначительные мелкопузырчатые хрипы, что явно не соответствует общему тяжёлому состоянию больного. Терминальный период характеризуется нарастанием одышки, цианоза, развитием сопора, отёка лёгких и ИТШ. АД падает, пульс учащается и становится нитевидным, тоны сердца глухими, гипертермия сменяется гипотермией. В отсутствие лечения заболевание в течение 2–6 сут заканчивается летально. При раннем применении антибиотиков течение болезни доброкачественное, мало отличается

от пневмонии другой этиологии, вследствие чего возможны позднее распознавание лёгочной формы чумы и случаи заболевания в окружении больного.

**Первично-септическая форма** бывает редко — при попадании в организм массивной дозы возбудителя, чаще воздушно-капельным путём. Начинается она внезапно, с выраженных явлений интоксикации и последующего быстрого развития клинических симптомов: множественных кровоизлияний на коже и слизистых оболочках, кровотечений из внутренних органов («чёрная чума», «чёрная смерть»), психических нарушений. Прогрессируют признаки сердечно-сосудистой недостаточности. Смерть больного наступает через несколько часов от ИТШ. Изменения в месте внедрения возбудителя и в регионарных лимфатических узлах отсутствуют.

**Вторично-септическая форма** осложняет другие клинические формы инфекции, обычно бубонную. Генерализация процесса значительно ухудшает общее состояние больного и увеличивает его эпидемиологическую опасность для окружающих. Симптомы аналогичны вышеописанной клинической картине, но отличаются наличием вторичных бубонов и более длительным течением. При этой форме болезни нередко развивается вторичный чумной менингит.

**Вторично-лёгочная форма** как осложнение встречается при локализованных формах чумы в 5–10% случаев и резко ухудшает общую картину заболевания. Объективно это выражается нарастанием симптомов интоксикации, появлением болей в груди, кашля с последующим выделением кровавой мокроты. Физикальные данные позволяют диагностировать лобулярную, реже псевдолобарную пневмонию. Течение болезни при лечении может быть доброкачественным, с медленным выздоровлением. Присоединение пневмонии к малозаразным формам чумы делает больных наиболее опасными в эпидемиологическом отношении, поэтому каждый такой пациент должен быть выявлен и изолирован.

Некоторые авторы выделяют отдельно кишечную форму, но большинство клиницистов склонны рассматривать кишечную симптоматику (резкие боли в животе, обильный слизисто-кровянистый стул, кровавую рвоту) как проявления первично- или вторично-септической формы.

При повторных случаях заболевания, а также при чуме у привитых или получивших химиопрофилактику людей все симптомы начинаются и развиваются постепенно и переносятся легче. В практике такие состояния получили названия «малой», или «амбулаторной», чумы.

## Осложнения

Выделяют специфические осложнения: ИТШ, сердечно-лёгочную недостаточность, менингит, тромбгеморрагический синдром, которые и приводят к смерти больных, и неспецифические, вызванные эндогенной флорой (флегмона, рожа, фарингит и др.), что нередко наблюдают на фоне улучшения состояния.

## Летальность и причины смерти

При первично-лёгочной и первично-септической форме без лечения летальность достигает 100%, чаще к 5-му дню болезни. При бубонной форме чумы летальность без лечения составляет 20–40%, что обусловлено развитием вторично-лёгочной или вторично-септической формы болезни.

## ДИАГНОСТИКА

### Клиническая диагностика

Заподозрить чуму позволяют клинико-эпидемиологические данные: выраженная интоксикация, наличие язвы, бубона, тяжёлой пневмонии, геморрагической септицемии у лиц, находящихся в природно-очаговой зоне по чуме, проживающих в местах, где наблюдались эпизоотии (падёж) среди грызунов или есть указание на регистрируемые случаи болезни. Каждый подозрительный больной должен быть обследован.



### Специфическая и неспецифическая лабораторная диагностика

Картина крови характеризуется значительным лейкоцитозом, нейтрофилёзом со сдвигом формулы влево и увеличением СОЭ. В моче обнаруживают белок. При рентгенологическом обследовании органов грудной клетки кроме увеличения медиастинальных лимфатических узлов можно увидеть очаговую, лобулярную, реже псевдолобарную пневмонию, при тяжёлом течении — РДС. При наличии менингеальных знаков (ригидность мышц затылка, положительный симптом Кернига) необходима спинномозговая пункция. В СМЖ чаще выявляют трёхзначный нейтрофильный плеоцитоз, умеренное увеличение содержания белка и снижение уровня глюкозы. Для специфической диагностики исследуют пунктат бубона, отделяемое язвы, карбункула, мокроту, мазок из носоглотки, кровь, мочу, испражнения, СМЖ, секционный материал. Правила забора материала и его транспортировки строго регламентированы «Международными медико-санитарными правилами». Забор материала осуществляют с использованием специальной посуды, биксов, дезинфицирующих средств. Персонал работает в противочумных костюмах. Предварительное заключение дают на основании микроскопии мазков, окрашенных по Граму, метиленовым синим или обработанных специфической люминесцентной сывороткой. Обнаружение овоидных биполярных палочек с интенсивным окрашиванием по полюсам (биполярная окраска) позволяет предположить диагноз чумы в течение часа. Для окончательного подтверждения диагноза, выделения и идентификации культуры производят посев материала на агар в чашке Петри или на бульон. Через 12–14 ч появляется характерный рост в виде битого стекла («кружева») на агаре или «сталактиты» в бульоне. Окончательную идентификацию культуры производят на 3–5-е сутки.

Диагноз можно подтвердить серологическими исследованиями парных сывороток в РПГА, однако этот метод имеет второстепенное диагностическое значение. Изучают патологоанатомические изменения у заражённых внутрибрюшинно мышей, морских свинок через 3–7 дней, с посевом биологического материала. Аналогичные методы лабораторного выделения и идентификации возбудителя применяют для выявления эпизоотий чумы в природе. Для исследования берут материалы от грызунов и их трупов, а также блох.

### Дифференциальная диагностика

Перечень нозологий, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику, зависит от клинической формы заболевания. Кожную форму чумы дифференцируют от кожной формы сибирской язвы, бубонную — от кожной формы туляремии, острого гнойного лимфаденита, содоку, доброкачественного лимфоретикулёза, венерической гранулёмы; лёгочную форму — от крупозной пневмонии, лёгочной формы сибирской язвы. Септическую форму чумы нужно отличать от менингококкемии и других геморрагических септицемий. Особенно трудна диагностика первых случаев заболевания. Большое значение имеют эпидемиологические данные: пребывание в очагах инфекции, контакт с грызунами, больными пневмонией. При этом следует иметь в виду, что раннее применение антибиотиков видоизменяет течение болезни. Даже лёгочная форма чумы в этих случаях может протекать доброкачественно, однако больные всё равно остаются заразными. Учитывая эти особенности, при наличии эпидемических данных во всех случаях заболеваний, протекающих с высокой лихорадкой, интоксикацией, поражениями кожи, лимфатических узлов и лёгких, следует исключать чуму. В таких ситуациях необходимо проводить лабораторные тесты и привлекать специалистов противочумной службы. Критерии дифференциальной диагностики представлены в таблице (табл. 17-23).



**Таблица 17-23.** Дифференциальная диагностика чумы

Нозологическая форма	Общие симптомы	Дифференциальные критерии
Сибирская язва, кожная форма	Лихорадка, интоксикация, карбункул, лимфаденит	В отличие от чумы лихорадка и интоксикация появляются на 2–3-й день болезни, карбункул и зона отёка вокруг безболезненны, имеется эксцентрический рост язвы
Туляремия, бубонная форма	Лихорадка, интоксикация, бубон, гепатолиенальный синдром	В отличие от чумы лихорадка и интоксикация умеренные, бубон малоблезненный, подвижный, с чёткими контурами; нагноение возможно на 3–4-й неделе и позже, после нормализации температуры при удовлетворительном состоянии больного, могут быть вторичные бубоны
Гнойный лимфаденит	Полиаденит с локальной болезненностью, лихорадкой, интоксикацией и нагноением	В отличие от чумы всегда есть местный гнойный очаг (панариций, нагноившаяся потёртость, рана, тромбофлебит). Появлению локальных симптомов предшествует лихорадка, обычно умеренная. Интоксикация выражена слабо. Периаденит отсутствует. Кожа над лимфатическим узлом ярко-красная, увеличение его умеренное. Гепатолиенальный синдром отсутствует
Крупозная пневмония	Острое начало, лихорадка, интоксикация, возможно отделение мокроты с примесью крови. Физикальные признаки пневмонии	В отличие от чумы интоксикация нарастает к 3–5-му дню болезни. Явления энцефалопатии не характерны. Физикальные признаки пневмонии выражены чётко, мокрота скудная, «ржавая», вязкая

### Показания к консультации других специалистов

Консультации проводят, как правило, для уточнения диагноза. При подозрении на бубонную форму показана консультация хирурга, при подозрении на лёгочную форму — пульмонолога.

### Пример формулировки диагноза

A20.0. Чума, бубонная форма. Осложнение: менингит. Тяжёлое течение.

Все больные с подозрением на чуму подлежат экстренной госпитализации на специальном транспорте в инфекционный стационар, в отдельный бокс с соблюдением всех противоэпидемических мер. Персонал, ухаживающий за больными чумой, должен носить защитный противочумный костюм. Предметы быта в палате, выделения больного подлежат дезинфекции.

### ЛЕЧЕНИЕ

#### Режим. Диета

Режим постельный в течение лихорадочного периода. Специальная диета не предусмотрена. Целесообразно щадящее питание (стол А).

#### Медикаментозная терапия

Этиотропную терапию необходимо начинать при подозрении на чуму, не дожидаясь бактериологического подтверждения диагноза. Она включает в себя применение антибактериальных препаратов. При изучении природных штаммов

чумной бактерии на территории России не обнаружено резистентности к распространённым антимикробным препаратам. Этиотропное лечение проводят по утверждённым схемам (табл. 17-24–17-26).

**Таблица 17-24.** Схема применения антибактериальных препаратов при лечении бубонной формы чумы

Препарат	Способ применения	Разовая доза, г	Кратность применения в сутки	Продолжительность курса, сут
Доксициклин	Внутрь	0,2	2	10
Ципрофлоксацин	Внутрь	0,5	2	7–10
Пефлоксацин	Внутрь	0,4	2	7–10
Офлоксацин	Внутрь	0,4	2	7–10
Гентамицин	В/м	0,16	3	7
Амикацин	В/м	0,5	2	7
Стрептомицин	В/м	0,5	2	7
Тобрамицин	В/м	0,1	2	7
Цефтриаксон	В/м	2	1	7
Цефотаксим	В/м	2	3–4	7–10
Цефтазидим	В/м	2	2	7–10
Ампициллин/сульбактам	В/м	2/1	3	7–10
Азтреонам	В/м	2	3	7–10

**Таблица 17-25.** Схема применения антибактериальных препаратов при лечении лёгочной и септической форм чумы

Препарат	Способ применения	Разовая доза, г	Кратность применения в сутки	Продолжительность курса, сут
Ципрофлоксацин*	Внутрь	0,75	2	10–14
Пефлоксацин*	Внутрь	0,8	2	10–14
Офлоксацин*	Внутрь	0,4	2	10–14
Доксициклин*	Внутрь	0,2 на 1-й приём, затем по 0,1	2	10–14
Гентамицин	В/м	0,16	3	10
Амикацин	В/м	0,5	3	10
Стрептомицин	В/м	0,5	3	10
Ципрофлоксацин	В/в	0,2	2	7
Цефтриаксон	В/м, в/в	2	2	7–10

Цефотаксим	В/м, в/в	3	3	10
Цефтазидим	В/м, в/в	2	3	10
Хлорамфеникол (левомицетина сулцинат натрия**)	В/м, в/в	25–35 мг/кг	3	7

\* Существуют инъекционные формы препарата для парентерального введения.

\*\* Применяется для лечения чумы с поражением ЦНС.

**Таблица 17-26.** Схемы применения комбинаций антибактериальных препаратов при лечении лёгочной и септической форм чумы

Препарат	Способ применения	Разовая доза, г	Кратность применения в сутки	Продолжительность курса, сут
Цефтриаксон + стрептомицин (или амикацин)	В/м, в/в	1+0,5	2	10
Цефтриаксон + гентамицин	В/м, в/в	1+0,08	2	10
Цефтриаксон + рифампицин	В/в, внутрь	1+0,3	2	10
Ципрофлоксацин* + рифампицин	Внутрь, внутрь	0,5+0,3	2	10
Ципрофлоксацин + стрептомицин (или амикацин)	Внутрь, в/в, в/м	0,5+0,5	2	10
Ципрофлоксацин + гентамицин	Внутрь, в/в, в/м	0,5+0,08	2	10
Ципрофлоксацин* + цефтриаксон	В/в, в/в, в/м	0,1–0,2+1	2	10
Рифампицин + гентамицин	Внутрь, в/в, в/м	0,3+0,08	2	10
Рифампицин + стрептомицин (или амикацин)	Внутрь, в/в, в/м	0,3+0,5	2	10

\* Существуют инъекционные формы препарата для парентерального введения.

В тяжёлых случаях рекомендуют применение в течение первых четырёх дней болезни совместимых комбинаций антибактериальных средств в дозах, указанных в схемах. В последующие дни лечение продолжают одним препаратом. Первые 2–3 дня лекарства вводят парентерально, в последующем переходят на пероральный приём.

Наряду со специфическим проводят патогенетическое лечение, направленное на борьбу с ацидозом, сердечно-сосудистой недостаточностью и ДН, нарушениями микроциркуляции, отёком мозга, геморрагическим синдромом. Дезинтоксикационная терапия заключается во внутривенных инфузиях коллоидных (реополиглюкин, плазма) и кристаллоидных растворов (глюкоза 5–10%, полиионные растворы) до 40–50 мл/кг в сутки. Применявшиеся ранее противочумная сыворотка, специфический гамма-глобулин в процессе наблюдения оказались неэффективными, и в настоящее время в практике их не применяют, не используют также чумной бактериофаг. Больных выписывают после полного выздоровления (при бубонной форме не ранее 4-й недели, при лёгочной — не ранее 6-й недели со дня клинического выздоровления) и трёхкратного отрицательного результата, полученного после посева пунктата бубона, мокроты или

крови, который проводят на 2-й, 4-й, 6-й дни после прекращения лечения. После выписки осуществляют медицинское наблюдение в течение 3 мес.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Руководство по инфекционным болезням / Под общ. ред. Ю.В. Лобзина. — СПб.: Фолиант, 2003. — 1036 с.

Руководство по противоэпидемическому обеспечению населения в чрезвычайных ситуациях / МРФ по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий. — М., 1995.

Юшук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. — М.: Медицина, 2007. — 1032 с.

## КАМПИЛОБАКТЕРИОЗ

Кампилобактериоз — острая зоонозная инфекционная болезнь с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, характеризующаяся лихорадкой, интоксикацией, преимущественным поражением ЖКТ.

### КОД ПО МКБ 10

A04.5. Энтерит, вызванный *Campylobacter*.

### ЭТИОЛОГИЯ

Возбудители — бактерии рода *Campylobacter*, главным образом *C. jejuni*, *Campylobacteriaceae*. Род *Campylobacter* включает девять видов. Кампилобактеры — подвижные грамотрицательные палочки длиной 1,5–2 мкм, диаметром 0,3–0,5 мкм, имеют жгутик. Растут на агаровых средах с добавлением эритроцитов и антибиотиков (ванкомицин, амфотерицин В) для подавления сопутствующей флоры, образуют мелкие колонии. Оптимальная температура роста — 42 °С, рН 7. Бактерии образуют сероводород, дают положительную реакцию на каталазу. Имеют термостабильные О-антигены и термолабильные Н-антигены. Важнейшие поверхностные антигены — ЛПС и кислоторастворимая белковая фракция.

Факторы патогенности — жгутики, поверхностные специфические адгезины, энтеротоксины, термолабильный диареегенный и термостабильный эндотоксин. *C. jejuni* и другие виды кампилобактеров обитают в ЖКТ индеек, кур, овец, крупного рогатого скота, а также кошек, собак и других животных.

Кампилобактеры быстро погибают при нагревании, при комнатной температуре сохраняются до 2 нед, в сене, воде, навозе — до 3 нед, а в замороженных тушах животных — до нескольких месяцев. Они чувствительны к эритромицину, хлорамфениколу, стрептомицину, канамицину, тетрациклам, гентамицину, малочувствительны к пенициллину, нечувствительны к сульфаниламидным препаратам, триметоприму.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Кампилобактериоз широко распространён во всех странах. Кампилобактеры обуславливают до 10% острых диарейных болезней. С употреблением молока связано большинство пищевых вспышек кампилобактериоза в США, на долю этих вспышек приходится до 80% заболеваний.

Резервуар и источник возбудителя инфекции — многие виды животных, преимущественно домашние, реже — больные люди и носители. Возможно бессимптомное носительство возбудителя, а также инфицирование новорождённых. У здоровых людей отмечают бактерионосительство (около 1%). Основной путь передачи возбудителей кампилобактериоза — пищевой. Чаще всего заражение происходит при употреблении в пищу инфицированного мяса: говядины, свинины, мяса птицы. Существенную роль как фактор передачи возбудителей играет молоко. Контактно-

бытовой путь заражения имеет незначительное эпидемиологическое значение, однако при непосредственном контакте с домашними и сельскохозяйственными животными этот путь нельзя недооценивать. У беременных отмечают трансплацентарную передачу инфекции. Это приводит к самопроизвольным абортam и внутриутробному заражению эмбриона. В России кампилобактериоз распространен во многих городах и регионах, составляя 6,5–12,2% от общего числа острых кишечных заболеваний. Отмечают летне-осеннюю сезонность кампилобактериоза. Меры профилактики заключаются в соблюдении санитарно-гигиенических норм забоя животных, соблюдении правил личной гигиены, защите продуктов от загрязнения, в тщательной тепловой обработке мясных продуктов. Специфическая профилактика не разработана.

## ПАТОГЕНЕЗ

Возбудитель попадает в организм через ЖКТ. Инфицирующая доза зависит от индивидуальной чувствительности. Большое значение имеют инфицирующая доза, выраженность адгезивной и инвазивной способности возбудителя, а также его энтеротоксическая и цитотоксическая активность. Обнаружена прямая связь между тяжестью и длительностью заболевания и степенью адгезивной активности бактерий. Выделяют следующие этапы проникновения бактерий в организм:

- адгезия (прикрепление к поверхности энтероцитов);
- инвазия (при помощи жгутика повреждается клеточная мембрана энтероцита и возбудитель проникает в клетку);
- бактериемия (быстрое проникновение бактерий в кровь);
- токсинообразование (при попадании микробов в кровь высвобождаются токсины, обуславливающие развитие общей интоксикации);
- гематогенное обсеменение органов и тканей.

При гистологическом исследовании биоптатов, взятых во время колоно- или ректороманоскопии, обнаруживают острый экссудативный воспалительный процесс, часто с геморрагическим компонентом. Обильная рвота и понос могут стать причиной дегидратации, гиповолемического шока. У лиц с хорошо функционирующей иммунной системой заражение не сопровождается клинически выраженными проявлениями (субклиническая форма, здоровое бактерионосительство).

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период продолжается от 6 ч до 11 (чаще 1–2) дней. Приблизительно у 30–50% больных развитию характерных клинических проявлений болезни может предшествовать лихорадочный продромальный период длительностью до 3 сут. Типичные признаки этого периода — общая слабость, артралгия, головная боль, озноб. Температура тела чаще всего сохраняется в пределах 38–40 °С. Болезнь может начинаться остро, с одновременного развития всех симптомов. Больные жалуются на тошноту, боли в эпигастральной области, нередко на рвоту. Стул обильный, жидкий, пенистый, у 20% больных с примесью слизи и крови. Могут появиться признаки обезвоживания (сухость кожи и слизистых оболочек, олигурия, у отдельных больных отмечаются кратковременные судороги).

Клиническая картина кампилобактериоза полисимптоматична. Это обусловлено разнообразием форм заболевания — от бессимптомного бактериовыделения до генерализованной инфекции. Наиболее часто кампилобактериоз — острое диарейное заболевание, которое может иметь форму острого гастрита, гастроэнтерита, гастроэнтероколита, энтероколита и колита. Последние две формы отмечают у подавляющего большинства больных в Европе, Северной Америке и Японии.

Генерализованную (септическую) форму чаще наблюдают у детей первых месяцев жизни и у лиц с иммунодефицитом. Заболевание характеризуется бактериемией, высокой лихорадкой с большой суточной разницей температуры тела, множественными органными поражениями. Часто отмечают рвоту, понос, обезвоживание, увеличение печени. На этом фоне могут развиваться пневмония, эндокардит, перитонит, абсцессы печени, головного мозга, менингит. Возможно развитие ИТШ и тромбогеморрагического синдрома.

Субклиническую (инаппарантную, бессимптомную) форму кампилобактериоза в очаге обычно диагностируют при обследовании здоровых людей. Наблюдают выделение возбудителей из испражнений и нарастание титра специфических анти-тел в сыворотке крови больных.

Хронические формы кампилобактериоза встречаются редко. При этой форме заболевания отмечают длительный субфебрилитет, слабость, раздражительность, плохой аппетит, нарушение сна, похудание. Иногда появляются тошнота, рвота, кратковременное размягчение стула, чередующееся с запором. Возможны конъюнктивит, кератит, иногда фарингит (реже артрит, тромбофлебит, эндокардит, перикардит, эмпиема плевры). У женщин отмечают вагинит, вульвовагинит, эндоцервицит.

### Осложнения

Осложнения редки. Возможны острый аппендицит, перитонит, синдромы Гийена–Барре и Рейтера, реактивный артрит, узловатая эритема, кишечное кровотечение, ИТШ и дегидратационный шок, развитие тромбогеморрагического синдрома.

### ДИАГНОСТИКА

Клинически установить диагноз кампилобактериоза очень трудно: необходимо учитывать эпидемиологические данные (контакт с животными, групповой характер заболевания).

Диагноз подтверждают, выявляя возбудитель в нативном мазке фекалий методом контрастной микроскопии, выделяя его из испражнений, крови, цереброспинальной жидкости, ткани абортированного плода. Посевы производятся на специальные селективные твёрдые питательные среды с бриллиантовым зелёным, тиогликолятом или на триптиказосоевый бульон с 5% бараньей или лошадиной кровью и антибиотиками. Серологический метод исследования при кампилобактериозе играет важную роль при крупномасштабных эпидемиологических исследованиях, в то время как его значение в диагностике sporadических случаев относительно невелико. Исследуют парные сыворотки, взятые с интервалом 10–14 дней. В практике используют как традиционные (РСК, РПГА), так и современные методики (ИФА, ИБ, иммуноэлектрофорез, РЛА). Титр антител достигает максимума только через 2 нед после начала заболевания, что затрудняет раннюю диагностику болезни с помощью серологического метода.

Гастроинтестинальную форму кампилобактериоза необходимо дифференцировать от других гастроэнтеритов (сальмонеллёза, дизентерии Зонне, ротавирусных заболеваний, гастроэнтеритов, обусловленных вирусом Норволк и родственными ему вирусами, отравления, воздействия стафилококкового энтеротоксина и др.). При развитии синдрома дегидратации заболевание следует отличать от холеры. При болях в животе (мезаденит и очаговое воспаление кишечника) кампилобактериоз следует дифференцировать от острого аппендицита и панкреатита.

Консультация хирурга могут потребоваться, чтобы исключить острый аппендицит и панкреатит.

### ПРИМЕР ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА

А05. Острый кампилобактериоз, гастроэнтероколит. Среднетяжёлое течение болезни. Обезвоживание II степени (копрокультура *C. jejuni*).

### ЛЕЧЕНИЕ

При лечении больных кампилобактериозом, протекающим в форме энтерита и гастроэнтерита, нет необходимости прибегать к этиотропной терапии, так как заболевание склонно к спонтанному самоизлечению. Обычно ограничиваются неспецифической симптоматической терапией. Применение антибиотиков целесообразно при тяжёлом течении кампилобактериоза, при лечении больных с отягощённым преморбидным фоном и при угрозе развития осложнений. Госпитализируют больных по клиническим показаниям. Пациентам рекомендуют режим 1–2, диету № 4.

При этиотропной терапии наиболее эффективны антибиотики: эритромицин и гентамицин, а также фторхинолоны. Назначение эритромицина наиболее целесообразно в первые 4 дня болезни в дозе 0,25–0,3 г 4–6 раз в сутки (не более 2 г/сут).

При синдроме обезвоживания проводят регидратацию. При хронических формах кампилобактериоза назначают повторные курсы лечения разными антибиотиками с интервалом 7–10 дней между ними в сочетании с общеукрепляющей терапией.

При генерализованных формах кампилобактерной инфекции наилучший эффект отмечают при применении гентамицина, хотя неплохие результаты получены при лечении эритромицином, тетрациклином, хлорамфениколом.

### Прогноз

Обычно благоприятный. Летальность составляет до 2,4 на 1000 заболевших. Летальные исходы наблюдают чаще при генерализованных (септических) формах; гастроинтестинальные формы заканчиваются выздоровлением даже без этиотропной терапии.

### Примерные сроки нетрудоспособности

Срок нетрудоспособности зависит от тяжести течения заболевания, наличия или отсутствия осложнений, составляя приблизительно 2–3 нед.

### Диспансеризация

4–6 нед.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Инфекционные болезни у детей: Пер. с англ. / Под ред. Д. Марри. — М.: Практика, 2006. — 352 с.

Казанцев А.П., Зубрик Т.М., Иванов К.С., Казанцев В.А. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней. — М.: Медицинское информационное агентство, 1999. — 482 с.

Медицинская микробиология. — 2-е изд., исправл. / Под ред. В.И. Покровского. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 768 с.

Руководство по инфекционным болезням / Под общ. ред. Ю.В. Лобзина. — СПб.: Фолиант, 2003. — 1036 с.

Чайка Н.А., Хазенсон Л.Б., Бутцлер Ж.П. Кампилобактериоз. — М.: Медицина, 1988. — 352 с.

## ЛИСТЕРИОЗ

Листериоз (листереллёз, болезнь реки Тигр, нейреллёз, гранулематоз новорождённых) — инфекционная болезнь людей и животных, вызываемая листериями, характеризующаяся множеством источников возбудителя инфекции, разнообра-

зием путей и факторов его передачи, полиморфизмом клинических проявлений, высокой летальностью.

### КОДЫ ПО МКБ-10

A32. Листериоз (листериозная пищевая инфекция).

A32.0. Кожный листериоз.

A32.1. Листериозный менингит и менингоэнцефалит.

A32.7. Листериозная септицемия.

A32.8. Другие формы (артрит, эндокардит, глазожелезистый листериоз).

P37.2. Неонатальный диссеминированный листериоз.

### ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель листериоза человека — вид *Listeria monocytogenes* рода *Listeria*, который в соответствии с IX изданием определителя Берджи относят к 19-й группе микроорганизмов — грамположительные неспорообразующие палочки правильной формы. Листерии — факультативные анаэробы. Они кислотонеустойчивы, неприхотливы, спор и капсул не образуют, хорошо растут на обычных питательных средах.

Антигенная структура листерий сложна, различают 16 серологических вариантов в зависимости от комбинации соматических (15) и жгутиковых (4) антигенов. Листерии ферментируют глюкозу. Они каталазоположительны, оксидазоотрицательны, образуют цитохромы, подвижны при 20–25 °С; могут превращаться в L-формы и паразитировать внутриклеточно, что обуславливает недостаточную в ряде случаев эффективность антибактериальной терапии, объясняет склонность листериоза к затяжному и хроническому течению, возможность латентной формы и бактерионосительства.

Факторы патогенности — листериолизин О, обладающий гемолитической активностью и определяющий вирулентность микроба; фосфатидилинозитол; интерналин А; интерналин В; белок ActA и др.

Листерии высокоустойчивы в окружающей среде, растут в широком интервале температур (от 1 до 45 °С) и pH (от 4 до 10), способны к размножению в почве, воде, на растениях, в органах трупов. В различных пищевых продуктах (молоко, масло, сыр, мясо и др.) размножаются при температуре бытового холодильника. При 70 °С погибают через 20–30 мин, при 100 °С — через 3–5 мин; инактивируются раствором формалина (0,5–1%), хлорамина (3–5%) и другими обычными дезинфицирующими средствами. Листерии чувствительны к пенициллинам, тетрациклинам, аминогликозидам, фторхинолонам 3-го поколения.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Листериоз относят к сапронозам, основной источник и резервуар возбудителя — объекты окружающей среды, прежде всего почва. Листерии выделяются также из растений, силоса, пыли, водоёмов и сточных вод. Источником листерий бывают, кроме того, различные животные (кролики, свиньи, коровы, собаки, кошки, куры, мыши, крысы и др.).

Основной путь заражения человека листериозом — пищевой, при употреблении различных продуктов питания (мясных, молочных, корнеплодов), не прошедших термической обработки, особенно если до этого они длительно хранились в холодильнике. Повышенную опасность представляют мягкие сыры, колбасные изделия в вакуумной упаковке, а также продукты быстрого приготовления: сосиски («*hot dog*», «*corn dog*»), гамбургеры и др.

Возможен также контактный (от инфицированных животных и грызунов), аэрогенный (в помещениях при обработке шкур, шерсти, а также в больницах), трансмиссивный (при укусах насекомых, в частности клещей), половой путь заражения.



Особое значение имеет способность листерий к вертикальной передаче от беременной женщины плоду во время беременности (трансплацентарно) или в процессе родов (интранатально). Листерии могут быть причиной внутрибольничной инфекции, в частности в роддомах. Источник возбудителя инфекции при этом — роженицы с нераспознанным листериозом либо их новорождённые. В человеческой популяции бессимптомное носительство листерий составляет 2–20%, из кала здоровых людей листерии выделяются в 5–6% случаев.

Несмотря на то что многие пищевые продукты контаминированы листериями и в течение жизни человека многократно происходит инфицирование, заболевают листериозом сравнительно редко: это зависит как от вирулентности листерий, так и от состояния иммунной системы человека. Наиболее восприимчивы люди с ослабленным иммунитетом, прежде всего беременные и новорождённые, а также ВИЧ-инфицированные, онкологические больные, больные сахарным диабетом, хроническим алкоголизмом и т.д. В связи с возможностью заражения от животных в группу риска входят также работники животноводческих ферм, мясокомбинатов, птицефабрик и т.д.

Наблюдающееся в настоящее время и прогнозируемое в будущем повышение заболеваемости листериозом обусловлено высокими адаптивными свойствами листерий, их способностью к размножению в абиотической среде, в том числе в продуктах питания, увеличением в человеческой популяции доли лиц с различными иммунодефицитами, преобладанием пищевого пути заражения.

После перенесённого листериоза формируется продолжительный иммунитет. Повторные случаи заболевания листериозом не описаны.

В РФ официальная регистрация листериоза начата в 1992 г. Заболеваемость носит преимущественно спорадический, реже групповой характер, а летальность достигает 15–17%.

## МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Специфической профилактики листериоза у людей не разработано; неспецифическая включает контроль за продуктами питания, предусмотренный соответствующими нормативными документами, и санитарно-просветительную работу среди населения, особенно в группах риска. Следует исключить из рациона беременных продукты пищевой индустрии для быстрого питания, не прошедшие длительной термообработки (например, гамбургеры), а также брынзу, мягкие сыры и сырое молоко. Для профилактики листериоза новорождённых необходимо обследовать женщин с отягощённым акушерско-гинекологическим анамнезом, а также имеющих постоянный контакт с животными. Женщины с выявленным листериозом, клинически манифестным или бессимптомным, подлежат специфической терапии. В акушерских стационарах во избежание внутрибольничной инфекции необходим мониторинг листерий.

## ПАТОГЕНЕЗ

Листерии проникают в организм человека через слизистые оболочки ЖКТ, органов дыхания, глаз, половых путей, повреждённую кожу, через плаценту беременной к плоду. В месте входных ворот развивается воспалительный процесс, при этом часто вовлекаются регионарные лимфатические узлы. Резидентные макрофаги или моноциты поглощают бактерии в процессе неспецифического фагоцитоза. Часть листерий при этом погибает, оставшиеся размножаются внутриклеточно. При адекватной иммунной реакции организма дальнейшего продвижения листерий не происходит. В противном случае из входных ворот микробы могут распространяться гематогенным и лимфогенным путём, проникают в ретикулярно-эндотелиальную систему (печень, селезёнку, лимфатические узлы), в ЦНС, почки и т.д., где происходит их дальнейшее размножение с образовани-

ем гранулём, состоящих из ретикулярных, моноцитарных клеток, клеточного детрита, изменённых полиморфно-ядерных лейкоцитов; в центре же гранулём возникают скопления листерий (грамположительные аргирофильные короткие палочки, расположенные в виде цепочек или попарно). Прогрессирование процесса вызывает некротические изменения в центре гранулём. В дальнейшем происходят организация некротических очагов, рассасывание некротизированных клеточных элементов с возможным рубцеванием. Специфические гранулёмы чаще всего можно обнаружить в печени.

Листерии способны преодолевать ГЭБ, поражать оболочки, вещество головного мозга.

При врождённом листериозе гранулематозный процесс носит генерализованный характер, и его трактуют как гранулематозный сепсис. При наружном осмотре новорождённого с листериозом выявляют множественные бело-серые гранулёмы диаметром 1–2 мм, в части случаев сыпь на коже, папулёзную с геморрагическим венчиком или розеолёзную. На вскрытии умерших от листериоза все органы на поверхности или на разрезе словно посыпаны пшеном: бело-серые, серо-жёлтые гранулёмы обнаруживаются под плеврой, в лёгких, под капсулой печени и в её ткани, в почках, под мягкой мозговой оболочкой, в веществе головного мозга, селезёнке, лимфатических узлах, кишечнике, желудке, надпочечниках, тимусе. Микроскопически в коже наблюдают продуктивный васкулит, очажки некроза в дерме с образованием гранулём, гиперемии. В печени выявляют множественные субмилиарные очаги некроза гепатоцитов с выраженной гиперплазией и пролиферацией звездчатых эндотелиоцитов, на месте которых формируются описанные выше гранулёмы.

Основная роль в уничтожении и элиминации листерий из организма отводится клеточным иммунным реакциям, ведущую роль играют цитотоксические супрессоры, в меньшей степени — хелперы. Значение гуморального ответа невелико, как и при других инфекциях с внутриклеточным паразитированием возбудителя.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период от 1–2 дней до 2–4 нед, изредка до 1,5–2 мес.

### Классификация

Клинические проявления листериоза многообразны. Единой клинической классификации не существует.

Выделяют следующие формы листериоза:

- железистую;
- гастроэнтеритическую;
- нервную (менингит, менингоэнцефалит);
- септическую;
- бактерионосительство.

Отдельно выделяют листериоз беременных и новорождённых. Различают острый (1–3 мес), подострый (3–6 мес) и хронический (более 6 мес) листериоз.

### Основные симптомы и динамика их развития

**Железистая форма** имеет два варианта:

- ангинозно-железистый;
- глазо-железистый.

Первый из них характеризуется повышением температуры тела, интоксикацией, ангиной (язвенно-некротическая или плёнчатая), увеличением и болезненностью поднижнечелюстных, реже шейных и подмышечных лимфатических узлов. Возможно также увеличение печени и селезёнки. Лихорадочный период составляет 5–7 дней. В гемограмме отмечают моноцитоз («моноцитарная ангина»). Заболевание напоминает инфекционный мононуклеоз. В некоторых классифика-

циях отдельно выделяют ангинозно-септическую форму листериоза, при которой сочетаются тонзиллит, гепатоспленомегалия, длительная лихорадка гектического типа, выраженная интоксикация, генерализованная лимфаденопатия, сыпь.

Для глазожелезистого варианта типичен односторонний гнойный конъюнктивит с выраженным отёком век, сужением глазной щели. На переходной складке конъюнктивы — узелковые высыпания. Снижается острота зрения; увеличиваются и становятся болезненными околушные и поднижнечелюстные лимфатические узлы с соответствующей стороны.

**Гастроэнтеритическая форма** характеризуется острейшим началом, быстрым повышением температуры тела до высоких цифр, выраженной интоксикацией (озноб, головная боль, артралгия и миалгия). Через несколько часов присоединяются тошнота, повторная необильная рвота, схваткообразные боли в животе, учащается стул. Каловые массы жидкие, иногда с примесью слизи и/или крови. Характерны вздутие живота, болезненность при его пальпации, особенно выраженная в правой подвздошной области. Продолжительность лихорадки 5–7 дней и более. Значительного обезвоживания обычно не бывает, доминируют симптомы интоксикации. Свойственная этой форме высокая летальность (20% и выше) обусловлена развитием ИТШ или переходом в более тяжёлые, нервную, септическую формы.

**Нервная форма** — одна из наиболее распространённых, возникает чаще всего у детей до трёх лет и у взрослых старше 45–50 лет, протекает в форме менингита или менингоэнцефалита. Частота листериозного менингита около 1% всех бактериальных менингитов, но среди некоторых категорий, в частности больных с онкологическими заболеваниями, это наиболее частая форма менингита.

В последние годы во многих странах мира, в том числе в России, отмечают рост заболеваемости листериозным менингитом, при этом заболевают не только пациенты пожилого возраста с различной сопутствующей патологией, но и молодые, прежде здоровые лица. Кроме того, листерия — один из основных возбудителей менингита у новорождённых, больных лимфомами, у реципиентов различных органов.

По клиническим признакам листериозный менингит существенно не отличается от бактериальных менингитов другой этиологии. Самые частые симптомы — высокая температура тела, нарушение сознания и нарастающая по интенсивности головная боль. Однако в части случаев температура тела бывает субфебрильной или не повышается вовсе. У некоторых больных отмечают учащённый жидкий стул в течение 1–3 дней.

По сравнению с другими бактериальными менингитами при листериозном реже отмечают менингеальные симптомы (в том числе ригидность затылочных мышц, выбухание родничка), СМЖ реже имеет нейтрофильный состав, высокое содержание белка и низкую концентрацию глюкозы. Нередко при листериозном менингите отмечают судороги, тремор конечностей, языка, симптомы поражения черепных нервов (отводящего, лицевого и др.). Одна из примечательных особенностей листериозного менингита — тяжёлые осложнения: гидроцефалия, ромбэнцефалит, энцефалополиневрит, деменция и др. Кроме головного, возможно поражение спинного мозга в виде интрамедуллярных абсцессов, кист, арахноидита, миелита и др.

Течение нервной формы обычно волнообразное, нередко тяжёлое, летальность достигает 30% и выше, приблизительно в 7% случаев бывают рецидивы. Выздоровление наступает медленно, спустя месяцы. Листериозный менингит (менингоэнцефалит), ангина, конъюнктивит, гастроэнтерит могут быть как самостоятельными формами листериоза, так и одним из проявлений септической формы или предшествуют ей.

**Септическая форма** характеризуется повторными приступами озноба, лихорадкой с большими колебаниями температуры тела, интоксикацией, гепатоспле-

номегалией. Возможно появление крупнопятнистой сыпи, преимущественно вокруг крупных суставов; на лице сыпь может иметь вид «бабочки». Часто возникает гепатит с желтухой, возможны полисерозит, пневмония. В гемограмме — анемия, тромбоцитопения. Развитие септической формы иногда бывает постепенным или подострым, первые признаки болезни в этих случаях — либо катаральные (першение или боль в горле, резь в глазах), либо диспепсические симптомы (тошнота, рвота, расстройства стула). Септическую форму листериоза чаще встречаются у новорождённых, лиц с выраженным иммунодефицитом, у пациентов с циррозом печени, хроническим алкоголизмом. Летальность достигает 60%. Причиной смерти может быть ИТШ, массивное кровотечение вследствие развития ДВС-синдрома, острая дыхательная недостаточность (ОДН) и ОПН.

При всех вышеописанных формах листериоза в крови отмечают лейкоцитоз (вплоть до гиперлейкоцитоза), палочкоядерный сдвиг влево, в некоторых случаях — моноцитоз.

Описаны также редкие формы листериоза: эндокардит, дерматит, артрит, остеомиелит, абсцессы разных органов, паротит, уретрит, простатит и др.

Листериозный гепатит возможен при септической форме, в ряде случаев его сопровождает желтуха. Исключительно редко именно гепатит с выраженной гиперферментемией, признаками печёочно-клеточной недостаточности, симптомами ОПЭ доминирует в клинике листериоза.

Манифестные формы листериоза развиваются не более чем у 20% инфицированных, у остальных возникает либо транзиторное (чаще), либо хроническое (реже) бессимптомное **бактерионосительство**, обнаруживаемое лишь при специальных лабораторных исследованиях.

**Листериоз беременных.** Снижение уровня клеточного иммунитета, закономерно возникающее во время беременности, обуславливает повышенную восприимчивость к листериозной инфекции. В США листериоз беременных составляет более четверти от общего числа заболеваний этой инфекцией и более половины случаев у лиц в возрасте 10–40 лет. Считают, что беременные в 10–20 раз более восприимчивы к листериозу по сравнению с другими женщинами.

Листериоз может развиваться на любом сроке беременности, хотя большая часть случаев приходится на её вторую половину. Листериоз у беременных протекает либо вообще бессимптомно, либо нетяжело, со стёртой полиморфной симптоматикой, поэтому правильный диагноз устанавливают нередко ретроспективно, после гибели плода или новорождённого. У беременных возможны кратковременная лихорадка, мышечные боли, катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей, конъюнктивит. У части больных выявляют симптомы гастроэнтерита, у других — воспаления мочевыводящих путей. Поражение нервной системы у беременных встречаются крайне редко.

Листериоз матери может приводить к трансплацентарному заражению плода, причём развитие внутриутробной инфекции бывает достаточно интенсивным, в связи с чем заболевшие мать и плод «обмениваются» инфекцией: сначала мать инфицирует плод, затем он вторично заражает мать, вызывая у неё вторичную волну заболевания в виде лихорадки неясной этиологии. Именно поэтому листериоз иногда называют «пинг-понговой» инфекцией.

Характерная клиническая особенность листериоза беременных — критическое снижение температуры тела после прерывания беременности; в последующем обычно лихорадка не возобновляется.

Острый и хронический листериоз беременной может быть причиной тяжёлой акушерской патологии: досрочного прерывания беременности в разные сроки, привычного невынашивания беременности, пороков развития плода, его внутриутробной гибели и др. Возбудитель может довольно долго сохраняться в организме женщины, в частности в почках, и активизироваться во время беременности,

на фоне сниженного иммунитета. Скрининговые исследования показали, что у 16–17% женщин, перенёсших урогенитальные заболевания, выделяют листерии. Практически у всех женщин, заболевших листериозом, был «богатый» акушерско-гинекологический анамнез: эрозия шейки матки, аднексит, искусственные и самопроизвольные аборт и др.

**Листериоз новорождённых** — тяжёлое генерализованное заболевание с высокой летальностью (до 50%), протекающее по типу сепсиса. Удельный вес листериоза в перинатальной смертности достигает 25%. Сроки возникновения и клинические проявления листериоза новорождённых зависят от времени и пути инфицирования (антенатальное или интранатальное, трансплацентарное или аэрозольное заражение).

В случае трансплацентарного заражения плода, если не произошла его внутриутробная гибель, ребёнок с врождённым листериозом рождается обычно недоношенным, со сниженной массой тела. Через несколько часов, иногда через 1–2 дня состояние его резко ухудшается: повышается температура тела, появляется характерная папулёзная, иногда геморрагическая экзантема, возникают беспокойство, одышка, цианоз, судороги и в большинстве случаев наступает смерть, причиной которой могут быть некупируемый РДС, пневмония, гнойный плеврит, гепатит, менингоэнцефалит, поражение других органов, внутриутробный сепсис. При интранатальном заражении, которое происходит во время прохождения плода через инфицированные родовые пути матери, ребёнок после рождения выглядит здоровым, клинические признаки листериоза в форме сепсиса возникают после 7 сут жизни ребёнка. Аспирация плодом инфицированной амниотической жидкости может привести к тяжёлому поражению лёгких; летальность при этом достигает 50%. У части новорождённых листериоз развивается через 10–12 дней после рождения и в этих случаях протекает обычно в виде менингита с летальностью до 25%. Эта форма наиболее характерна для вспышек листериоза в родильных домах.

## ДИАГНОСТИКА

### Специфическая и неспецифическая лабораторная диагностика

Установить диагноз листериоза по клинико-эпидемиологическим данным исключительно трудно из-за полиморфизма клинических проявлений и невозможности в ряде случаев выявить источник инфекции, поэтому решающее значение приобретает лабораторная диагностика. Предварительное заключение можно дать на основании результатов бактериоскопического исследования окрашенных по Граму мазков осадка СМЖ и амниотической жидкости. Однако клетки *Listeria spp.* в окрашенных по Граму мазках СМЖ следует дифференцировать от клеток стрептококков, коринебактерий и деколоризированных клеток *Haemophilus influenzae*, что не всегда легко из-за их морфологического сходства.

Окончательно установить диагноз можно только бактериологическим методом. Листерии могут быть выделены от больных из крови, СМЖ, мазков с миндалин, пунктатов лимфатических узлов, мазков из влагалища и цервикального канала, фекалий, гнойного отделяемого из глаз, синовиальной жидкости и т.д. При подозрении на листериозный сепсис производят посев крови, при менингите и менингоэнцефалите — СМЖ, при заболевании новорождённых — меконий. У женщины, родившей мёртвого или с признаками листериоза ребёнка, исследуют околоплодную жидкость, плаценту, отделяемое родовых путей.

Кроме того, возможно выделение листерий в мазках из ротоглотки и фекалий здоровых людей, что расценивают как бессимптомное носительство.

Для выделения листерий из стерильных биологических субстратов (кровь, СМЖ, амниотическая жидкость) не требуется каких-либо специальных сред или условий культивирования; листерии хорошо растут на кровяном и шоколадном

агаре, триптозном бульоне с глюкозой, в коммерческих флаконах для гемокультур. Другие виды клинического материала (отделяемое миндалин, глаз, женских половых путей, испражнения) контаминированы разнообразной микрофлорой, а количество листерий в них может быть незначительным, и выделить их удаётся лишь с помощью селективных питательных сред или процедуры обогащения. Выросшие колонии идентифицируют как *Listeria monocytogenes* по совокупности морфологических и биохимических тестов.

В качестве методов экспресс-диагностики рекомендуют иммунохимические (РИФ, ИФА), а также ПЦР. Серологическая диагностика листериоза детально не разработана. При определении специфических антител доступными в настоящее время методами имеют место как ложноотрицательные, так и ложноположительные результаты исследований.

### Инструментальные методы

- ЭКГ.
- Рентгенография органов грудной клетки.
- КТ головного мозга.
- УЗИ плода и плаценты.

### Дифференциальная диагностика

Проводят с различными заболеваниями в зависимости от клинической формы (варианта) листериоза. В частности, ангинозно-железистый вариант необходимо дифференцировать прежде всего от вирусного инфекционного мононуклеоза Эпштейна–Барр, для которого характерны подострое развитие, сочетание экссудативного фарингита, тонзиллита, полиаденопатии (преимущественно шейной группы) и изменения в гемограмме: нейтропения, значительное увеличение количества одноклеточных клеток, появление атипичных мононуклеаров и плазматических клеток, антител гетерофильных (в частности, к эритроцитам лошади) и к капсидному антигену ЭВВ. В ряде случаев следует исключить также аденовирусное заболевание, ЦМВИ, токсоплазмоз.

Гастроэнтеритическую форму листериоза отличают от острых кишечных инфекций иной этиологии более тяжёлое течение, преобладание симптомов интоксикации над признаками поражения ЖКТ, одновременное, как правило, заболевание большого количества людей, употреблявших тот же продукт.

Нервную форму дифференцируют от гнойных (реже серозных) бактериальных форм менингита другой этиологии.

Септическая форма листериоза неотличима по клиническим данным от сепсиса, вызванного другими микробами, иногда напоминает тифо-паратифозные заболевания, иерсиниозы и др.

Листериоз беременных дифференцируют от банальных инфекций мочевыводящих путей, а листериоз новорождённых — от врождённой ЦМВИ, токсоплазмоза, стрептококкового сепсиса, сифилиса. Предположить наличие листериоза у беременной позволяют «привычные» самопроизвольные аборт в анамнезе, немотивированная лихорадка, критическое снижение температуры тела после прерывания беременности (самопроизвольный аборт, роды), смерть ребёнка вскоре после рождения.

### Показания к консультации других специалистов

Определяют исходя из формы листериоза: при листериозе у беременной необходима консультация акушера-гинеколога; при листериозе новорождённого — консультация неонатолога.

### Пример формулировки диагноза

A32.1. Листериозный менингоэнцефалит, тяжёлое течение (рост *Listeria monocytogenes* в СМЖ). Осложнение — нижний парапарез.



## ЛЕЧЕНИЕ

Больных с железистой формой листериоза можно лечить амбулаторно, остальным показана госпитализация. Обязательной госпитализации подлежат работники пищевых предприятий и приравненные к ним лица, а также беременные. Постельный режим необходим больным с нервной формой, диета — пациентам с гастроэнтеритической формой (стол № 4).

Необходимо как можно более раннее назначение антибактериальной терапии. При локализованной (железистой, гастроэнтеритической) форме используют один из следующих препаратов: ампициллин (амоксциллин), ко-тримоксазол, эритромицин, тетрациклин (доксциклин) в средних терапевтических дозах внутрь.

При генерализации инфекции (нервная, септическая формы), листериозе новорождённых рекомендуют сочетание ампициллина (взрослым 8–12 г/сут; детям 200 мг/кг в сутки) или амоксициллин + клавулановая кислота внутривенно (взрослым по 1,2 г три раза в сутки, детям 30 мг/кг в сутки) с гентамицином (5 мг/кг в сутки) в течение всего лихорадочного периода и ещё 5–7 дней, а в тяжёлых случаях до 2–3 нед с момента нормализации температуры. Если такая терапия неэффективна, необходимо заменить антибиотик с учётом чувствительности штамма листерий, выделенного от больного. Препараты второго ряда — ванкомицин и фторхинолоны 3-го поколения. Цефалоспорины при листериозе неэффективны. При необходимости проводят инфузионную дезинтоксикационную, а также десенсибилизирующую и симптоматическую терапию, лечение сопутствующих заболеваний.

Для лечения беременных используют ампициллин. Женщине, родившей больного листериозом ребёнка, проводят курс антибактериальной терапии ампициллином или доксициклином двумя циклами по 7–10 дней с интервалом в 1,5 мес.

## Прогноз

Благоприятный при железистой форме и серьёзный при других формах.

## Диспансеризация

- Женщины детородного возраста, у которых диагностирован листериоз, до полного выздоровления и отрицательных результатов лабораторных исследований.
- Беременные с момента выявления заболевания (носительства) до родов.
- Новорождённые с листериозом до выздоровления и отрицательных результатов лабораторных исследований.
- Реконвалесценты нервной и септической форм листериоза до полного выздоровления.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Инфекционные болезни / Под общ. ред. В.И. Покровского. — М.: Медицина, 1996. — 528 с.

Тартаковский И.С., Малеев В.В., Ермолаева С.А. Листерии: роль в инфекционной патологии человека и лабораторная диагностика. — М.: Медицина для всех, 2002. — 200 с.

Фризе К., Кахель В. Инфекционные заболевания беременных и новорождённых: Пер. с нем. — М.: Медицина, 2003. — 424 с.

Эпидемиология и профилактика листериоза: Методические указания. — М.: Федеральный ЦГСЭН МЗ России, 2002. — 12 с.

Encyclopedia of Infectious Diseases / Carol Turkington, Bonnie Ashby. — N.Y.: Facts on File, Inc., 1998. — 382 p.

Georgiev V.St. Opportunistic Infections: Treatment and Prophylaxis. — Totowa: Humana Press, 2003. — 568 p.

## БРУЦЕЛЛЁЗ

Бруцеллёз (лихорадка мальтийская, лихорадка гибралтарская, лихорадка средиземноморская, лихорадка ундулирующая, болезнь Банга, болезнь Брюса, мелитоккоккоз, мелитоккокция) — зоонозная инфекционная болезнь с многообразными механизмами передачи возбудителя, характеризующаяся лихорадкой, поражением опорно-двигательного аппарата, нервной системы, половых органов.

### КОДЫ ПО МКБ-10

A23. Бруцеллёз.

A23.0. Бруцеллёз, вызванный *Brucella melitensis*.

A23.1. Бруцеллёз, вызванный *Brucella abortus*.

A23.2. Бруцеллёз, вызванный *Brucella suis*.

A23.3. Бруцеллёз, вызванный *Brucella canis*.

A23.8. Другие формы бруцеллёза.

A23.9. Бруцеллёз неуточнённый.

### ЭТИОЛОГИЯ

Возбудители — представители рода *Brucella* семейства *Brucellaceae*. Бруцеллёз человека может быть обусловлен четырьмя видами бруцелл: *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis* и *B. canis*. Наиболее частая причина болезни — *Brucella melitensis*, которая подразделяется на три биотипа. Основные хозяева — овцы и козы. Несколько реже встречаются *Brucella abortus*, представленные девятью биотипами; основной хозяин — крупный рогатый скот. У третьего вида бруцелл, *Brucella suis*, выделяют 4 биотипа. Основные хозяева — свиньи (типы 1–3), зайцы (тип 2) и северный олень (биотип 4). Относительно редко диагностируют заболевание, обусловленное *Brucella canis*. Основным хозяином данного микроорганизма — собаки.

Бруцеллы отличаются выраженным полиморфизмом, они могут быть шаровидной, овальной и палочковидной формы. Размер их равен 0,3–0,6 мкм для кокковых и 0,6–2,5 мкм для палочковидных форм. Они неподвижны, спор не образуют, жгутиков не имеют, грамотрицательны. Растут медленно на сложных питательных средах. Бруцеллы — внутриклеточные паразиты, они антигенно однородны, содержат эндотоксин. Отличаются значительной изменчивостью и переходят из S-формы в K- и L-формы. Бруцеллы устойчивы в окружающей среде. В воде сохраняются свыше 2 мес, в молоке — 40 дней, в брынзе — 2 мес, в сыром мясе — 3 мес, в засоленном мясе — до 30 дней, в шерсти — до 4 мес. При кипячении погибают мгновенно, чувствительны к дезинфицирующим средствам, к антибиотикам тетрациклиновой группы, аминогликозидам, рифампицину, эритромицину.

### ПРОФИЛАКТИКА

Основное направление — профилактика бруцеллёза у сельскохозяйственных животных: предупреждение заноса в благополучные хозяйства, систематические обследования и выбраковка больных животных в неблагополучных хозяйствах, вакцинация животных, гигиеническое содержание и дезинфекция помещений, в которых находятся животные. Лица, ухаживающие за ними, должны носить спецодежду, систематически обследоваться на бруцеллёз. Обязательны пастеризация молока, выдерживание брынзы не менее 2 мес, а твёрдых сыров — 3 мес. Работникам животноводства (а по показаниям — населению неблагополучных районов) вводят бруцеллёзную сухую живую вакцину (надкожно в объёме 2 капли или подкожно — 5 мл). Ревакцинацию проводят в половинной дозе через 10–12 мес.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Резервуар и источник возбудителя — домашние животные (овцы, козы, коровы, свиньи, реже собаки). Хотя к бруцеллёзу чувствительны дикие животные (зайцы,



северные олени), природных очагов инфекции нет. Бруцеллёз распространён во многих странах мира (до 500 тыс. случаев в год), особенно в регионах с животноводческой ориентацией сельского хозяйства. В России бруцеллёз регистрируют в Республике Дагестан, Краснодарском и Ставропольском крае, на Южном Урале, Алтае, в Республике Тыва.

Человек заражается от больных животных контактным, алиментарным, редко — аэрогенным путём. Заражение контактным путём носит профессиональный характер, особенно часто происходит при попадании на кожу околоплодной жидкости (помощь при отёлах, ягнении, при уходе за новорождёнными телятами, ягнятами). Часто заражаются ветеринарные работники, телятницы, чабаны и др. Заражение может наступить и при контакте с мясом инфицированных животных. Алиментарное заражение часто происходит при употреблении непастеризованного молока или приготовленных из него продуктов (брынза, сыр, масло). Аэрогенное заражение возможно при попадании в дыхательные пути пыли, содержащей бруцеллы (в местах выпаса и в загонах для содержания овец), а также в лабораториях при нарушении техники безопасности. Этот путь инфицирования наблюдается относительно редко. Чаще заболевают лица трудоспособного возраста (18–50 лет). Восприимчивость высокая. Инфицирующая доза составляет всего от 10 до 100 микробных тел. Постинфекционный иммунитет ненапряжённый, через 5–6 лет возможна реинфекция.

### ПАТОГЕНЕЗ

Входные ворота инфекции — микротравмы кожи, слизистые оболочки органов пищеварения и респираторного тракта. В месте внедрения возбудителя изменений не наблюдают. По лимфатическим путям бруцеллы достигают регионарных лимфатических узлов, но и здесь выраженные изменения отсутствуют. Размножение и накопление бруцелл происходит преимущественно в лимфатических узлах, из которых они периодически поступают в кровь, а гибель сопровождается освобождением эндотоксина, вызывающего лихорадку, поражение вегетативной нервной системы. С кровотоком возбудитель разносится по всему организму, концентрируясь в органах и тканях, богатых макрофагами (печень, селезёнка, мышцы, фасции, суставные сумки, сухожилия), где вследствие незавершённого фагоцитоза длительно сохраняется, вызывает воспалительную реакцию с образованием специфических гранулём.

Для бруцеллёза характерна выраженная аллергическая перестройка организма, резко выражена ГЗТ, сохраняющаяся длительное время даже после освобождения организма от возбудителя. Аллергия играет большую роль в формировании вторичных очагов инфекции. Бруцеллёз отличается склонностью к хроническому течению, что связано с длительным персистированием бруцелл в организме. До введения в лечебную практику антибиотиков бруцеллы сохранялись в организме до двух лет, более длительное течение болезни связано с влиянием антибиотиков: часть бруцелл может переходить в L-формы и длительно сохраняется внутриклеточно.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период при остром начале бруцеллёза продолжается около 3 нед, однако если бруцеллёз начинается как первично-латентный, который затем переходит в клинически выраженную форму, то инкубация может длиться несколько месяцев. Многообразие клинических проявлений болезни обусловило необходимость разработать классификацию клинических форм. Единой классификации не существует.

Наиболее обоснована классификация клинических форм бруцеллёза, предложенная Н.И. Рагозой (1952) и построенная на клинико-патогенетическом принципе. Н.И. Рагоза показал фазность динамики бруцеллёзного процесса. Он выделил четыре фазы:

- компенсированной инфекции (первично-латентная);
- острого сепсиса без местных поражений (декомпенсация),
- подострого или хронического рецидивирующего заболевания с образованием местных поражений (декомпенсация или субкомпенсация);
- восстановления компенсации с остаточными явлениями или без них.

С этими фазами тесно связаны и выделены пять клинических форм бруцеллёза:

- первично-латентная;
- остросептическая;
- первично-хроническая метастатическая;
- вторично-хроническая метастатическая;
- вторично-латентная.

В качестве отдельного варианта выделена септико-метастатическая форма, к которой относят те случаи, когда на фоне остросептической формы обнаруживают отдельные очаговые изменения (метастазы). В классификации показана динамика дальнейшего развития каждой выделенной формы.

Первично-латентная форма бруцеллёза характеризуется состоянием практического здоровья. Включение её в классификацию клинических форм обусловлено тем, что при ослаблении защитных сил организма она может перейти или в остросептическую или в первично-хроническую метастатическую форму. При тщательном обследовании лиц с этой формой бруцеллёзной инфекции иногда можно обнаружить микросимптомы в виде небольшого увеличения периферических лимфатических узлов, субфебрилитета, повышенной потливости при физическом напряжении. Однако эти лица считают себя здоровыми и полностью сохраняют работоспособность.

Остросептическая форма характеризуется высокой лихорадкой (39–40 °С и выше), температурная кривая имеет в ряде случаев тенденцию к волнообразному течению, нередко неправильного (септического) типа с большой суточной амплитудой, повторными приступами озноба и пота. Несмотря на высокую и очень высокую температуру тела, самочувствие больного остаётся удовлетворительным (при температуре 39 °С и выше больной может читать, смотреть телевизор и т.д.). Отсутствуют и другие признаки общей интоксикации.

Характерно умеренное увеличение всех групп лимфатических узлов, некоторые из них чувствительны при пальпации. К концу первой недели болезни часто увеличиваются печень и селезёнка. При исследовании периферической крови отмечается лейкопения, СОЭ не повышена. Главное отличие этой формы — отсутствие очаговых изменений (метастазов). Без антибиотикотерапии лихорадка может длиться 3–4 нед и более. Эта форма не угрожает жизни больного и даже без этиотропного лечения заканчивается выздоровлением. В связи с этим остросептическую форму бруцеллёза нельзя считать сепсисом, а нужно рассматривать как один из вариантов бруцеллёза.

Хронические формы бруцеллёза в одних случаях развиваются сразу, минуя острую фазу, в других случаях признаки хронического бруцеллёза появляются спустя какое-то время после остросептической формы бруцеллёза. По клиническим проявлениям первично- и вторично-хронические метастатические формы бруцеллёза ничем не различаются. Единственное отличие — наличие или отсутствие остросептической формы в анамнезе.

Клинически хронические формы характеризуются синдромом общей интоксикации, на фоне которой наблюдают ряд органических поражений. Отмечают длительный субфебрилитет, слабость, повышенную раздражительность, плохой сон, нарушение аппетита, снижение работоспособности. Почти у всех больных наблюдают генерализованную лимфаденопатию, причём наряду с относительно недавно появившимися увеличенными узлами (мягкие, чувствительные или болезненные при пальпации) отмечают мелкие, очень плотные безболезненные склерозирован-

ные лимфатические узлы (0,5–0,7 см в диаметре). Часто обнаруживают увеличение печени и селезёнки. На этом фоне выявляют органнне поражения.

Наиболее типично поражение опорно-двигательного аппарата. Больные жалуются на боли в мышцах и суставах, преимущественно в крупных. Для бруцеллёза характерен полиартрит, при каждом обострении в процесс вовлекаются новые суставы. Чаще поражаются коленный, локтевой, плечевой, тазобедренный суставы, редко — мелкие суставы кисти и стоп. Характерны периартрит, параартрит, бурсит, экзостозы. Суставы опухают, подвижность в них ограничена, кожа над ними, как правило, нормальной окраски. Нарушение подвижности и деформация суставов обусловлены разрастанием костной ткани. Поражается позвоночник, чаще в поясничном отделе.

Для бруцеллёза типичен сакроилеит, диагностическая значимость его крайне велика, так как другие этиологические агенты вызывают его очень редко. Для выявления сакроилеита существует ряд диагностических приёмов. Информативен симптом Эриксона: больного укладывают на перевязочный стол и производят давление на гребень подвздошной кости при положении на боку или сдавливают обеими руками передние верхние гребни подвздошных костей в положении на спине. При одностороннем сакроилеите возникают боли на поражённой стороне, при двустороннем отмечают боли в крестце с двух сторон.

Для диагностики сакроилеитов проверяют наличие и других симптомов: Нахласса, Ларрея, Джона–Бера, Ганслена, Фергансона и др.

Симптом Нахласса: при положении больного на столе лицом вниз сгибают ему ноги в коленных суставах. При подъёме конечности появляется боль в поражённом крестцово-подвздошном сочленении. Симптом Ларрея: больного укладывают на стол в положение на спине. Врач обеими руками растягивает в стороны выступы крыльев подвздошных костей, при этом возникает боль на поражённой стороне (при одностороннем сакроилеите). Симптом Джона–Бера: больной находится в положении на спине, при давлении на лонное сочленение перпендикулярно вниз он ощущает боль в крестцово-подвздошном сочленении.

При хронических формах бруцеллёза часто поражаются не только суставы, но и мышцы. Миозиты проявляются тупыми, продолжительными болями в поражённых мышцах, интенсивность их нередко связана с изменениями погоды. При пальпации, чаще в мышцах конечностей и поясницы, определяют более болезненные участки, а в толще мышц прощупывают болезненные уплотнения различных размеров и формы. Чаще они пальпируются в виде тяжёлых, валиков, реже имеют округлую или овальную форму. Со временем в одном участке изменения мышц проходят, но появляются воспалительные очаги в других мышечных группах. После введения специфического антигена (например, при постановке пробы Бюрне) болевые ощущения в области поражённых мышц заметно усиливаются, а иногда можно определить и увеличение размеров воспалительного инфильтрата.

Помимо миозитов, у больных бруцеллёзом часто (до 50–60%) выявляют фиброзит (целлюлит), который может локализоваться в подкожной клетчатке на голенях, предплечьях и особенно часто на спине и пояснице. Размеры области фиброзитов (целлюлитов) колеблются от 5–10 мм до 3–4 см. Вначале их прощупывают в виде мягких овальных образований, болезненных или чувствительных при пальпации (иногда больные сами обращают внимание на их появление). В дальнейшем они уменьшаются в размерах, могут полностью рассосаться или склерозируются и остаются на длительное время в виде небольших плотных образований, безболезненных при пальпации. При обострениях возможно появление новых фиброзитов.

Поражение нервной системы при хроническом бруцеллёзе проявляется чаще всего невритом, полиневритом, радикулитом. Поражение ЦНС (миелит, менингит, энцефалит, менингоэнцефалит) наблюдают редко, но эти осложнения протекают длительно и довольно тяжело.

Изменения половой системы у мужчин выражены орхитом, эпидидимитом; снижена половая функция. У женщин наблюдают сальпингит, метрит, эндометрит. Возникает аменорея, может развиваться бесплодие. У беременных часты аборт, мертворождения, преждевременные роды. Описан врождённый бруцеллёз у детей.

Иногда наблюдают поражения глаз (ирит, хориоретинит, увеит, кератиты, атрофия зрительного нерва и др.).

При аэрогенном заражении часто развиваются вялотекущие бруцеллёзные пневмонии, которые безуспешно лечатся антибиотиками.

Возможны миокардит, эндокардит, аортит и другие поражения сердечно-сосудистой системы.

Вторично-хроническая форма протекает так же, как и первично-хроническая. И та и другая заканчивается переходом во вторично-латентную форму, может неоднократно рецидивировать.

Вторично-латентная форма отличается от первично-латентной тем, что она значительно чаще переходит в манифестные формы (рецидивирует); кроме того, на фоне вторичной латенции возможно развитие различных резидуальных явлений после хронических форм (ограничение подвижности суставов, бесплодие, нарушение зрения и т.д.).

Течение бруцеллёза зависит от вида возбудителя. При овечьем бруцеллёзе (*Brucella melitensis*) болезнь чаще начинается с остросептической формы и протекает тяжелее, при заражении от коров (*Brucella abortus*) часто возникает как первично-хроническая метастатическая или даже как первично-латентная форма. Однако нужно учитывать, что при совместном содержании скота (овец и коров) иногда отмечают инфицирование коров от овец, и тогда человек заражается от коров *Brucella melitensis*.

Осложнения, вызванные вторичной флорой, редки.

## ДИАГНОСТИКА

В соответствии с «Федеральными стандартами объёма медицинской помощи при диагностике бруцеллёза» используют следующие стандарты обследования: общий анализ крови, мочи (в динамике два раза), кал на яйца глистов, биохимическое исследование крови (концентрация билирубина, активность АЛТ, АСТ), кровь на *Brucellae spp.*, анализ крови на реакцию Райта, Хеддлсона, РПГА с бруцеллёзным эритроцитарным диагностикумом, реакция Кумбса (в динамике два раза), проба Бюрне, ЭКГ, УЗИ внутренних органов, рентгенография позвоночника, суставов, консультация врача-офтальмолога, невролога (по показаниям).

При диагностике бруцеллёза учитывают эпидемиологические предпосылки. Во многих районах средней полосы и юго-запада России у животных бруцеллёз давно уже ликвидирован — следовательно, условия для заражения людей отсутствуют. В этих регионах бруцеллёз — «завозная» инфекция. Необходимо уточнить пребывание в местах, где бруцеллёз ещё встречаются. Но иногда заражение происходит через продукты, инфицированные бруцеллами (брынза домашнего изготовления, молоко и др.).

Лабораторное подтверждение бруцеллёза ограничено, поскольку бруцеллы относятся к опасным возбудителям. Их выделение можно проводить только в специальных лабораториях, оборудованных в соответствии с требованиями профилактики. При серологических и аллергологических исследованиях необходимо учитывать, что у привитых против бруцеллёза (прививают группы риска, профессионально контактирующие с животными) довольно долго могут быть положительными результаты и серологических реакций, и особенно аллергических проб.

Из серологических реакций наиболее информативна РА (реакция Райта). Агглютинацию на стекле (реакция Хеддлсона) для диагностики не используют.

Она предложена для выявления лиц, подлежащих обследованию на бруцеллёз, при массовых обследованиях по эпидемиологическим показаниям. Реакция Хеддлсона часто даёт ложноположительные результаты. В определённой степени это связано с перекрёстными реакциями с рядом антигенов (иерсинии, возбудитель туляремии, противохолерная вакцинация и др.). Следует учитывать, что *B. melitensis* и *B. abortus* имеют перекрёстные реакции между собой, но не с *B. canis*, так что для выявления антител к этой бруцелле необходим специальный диагностикум, который пока ещё не выпускают. Возможно, это одна из причин того, что данную разновидность бруцеллёза выявляют редко.

При остросептической форме бруцеллёза антитела можно определить на 2-й неделе болезни, в дальнейшем титр их нарастает. Аллергическая проба становится положительной в конце первой и на 2-й неделе. При хронических формах нарастания титра антител часто не обнаруживают. Следует учитывать, что постановка аллергической пробы (проба Бюрне) может спровоцировать появление антител или нарастание их титра. Другие серологические реакции: РПГА, острофазовые реакции — менее информативны по сравнению с реакцией Райта и не имеют существенного значения. В последние годы применяют более чувствительный метод ИФА для определения IgG- и IgM-антител. Отрицательные результаты пробы Бюрне позволяют исключить бруцеллёз (кроме ВИЧ-инфицированных, у которых исчезают все реакции ГЗТ).

### Дифференциальная диагностика

Существенно различается в зависимости от формы бруцеллёза. Остросептическую форму следует дифференцировать от многих заболеваний, сопровождающихся высокой лихорадкой. Основное отличие бруцеллёза — удовлетворительное самочувствие больных при температуре 39–40 °С, хотя при некоторых болезнях (лимфогранулематоз, туберкулёз) самочувствие также может оставаться удовлетворительным при высокой температуре. Для этих болезней характерны органические поражения: значительное увеличение какой-либо группы лимфатических узлов, изменения в лёгких.

При остросептической форме бруцеллёза нет очаговых органических поражений (метастазы), бывают лишь увеличены печень и селезёнка, отсутствуют изменения крови (рис. 17-1).

Труднее дифференцировать хронические формы бруцеллёза. Их особенность — поражение суставов, в связи с чем их следует дифференцировать от многих болезней, характеризующихся артритом.

Острые артриты могут появляться при многих острых инфекционных болезнях (псевдотуберкулёз, иерсиниоз, эпидемический паротит, краснуха, скарлатина и др.). В таких случаях диагностику облегчает наличие симптоматики, характерной для того или иного инфекционного заболевания.

Более тяжёлое гнойное поражение суставов наблюдают при сепсисе и генерализованных формах ряда болезней (сап, мелиоидоз, листериоз). Отличие данных заболеваний — тяжёлое состояние больных, тогда как больные бруцеллёзом чувствуют себя удовлетворительно. Моноартриты крупных суставов бывают следствием гонореи или хламидиоза (в сочетании с уретритом и другими проявлениями этих болезней).

Бруцеллёз — единственная инфекционная болезнь, при которой развивается хронический полиартрит, поэтому её необходимо дифференцировать от полиартритов другой этиологии: ревматоидного артрита, системной красной волчанки, системной склеродермии, псориатического артрита, саркоидоза. Отличить их от бруцеллёза можно по комплексу клинических признаков, не характерных для бруцеллёза. Проводят также комплекс соответствующих лабораторных и инструментальных исследований, чтобы исключить эти заболевания (рис. 17-2).

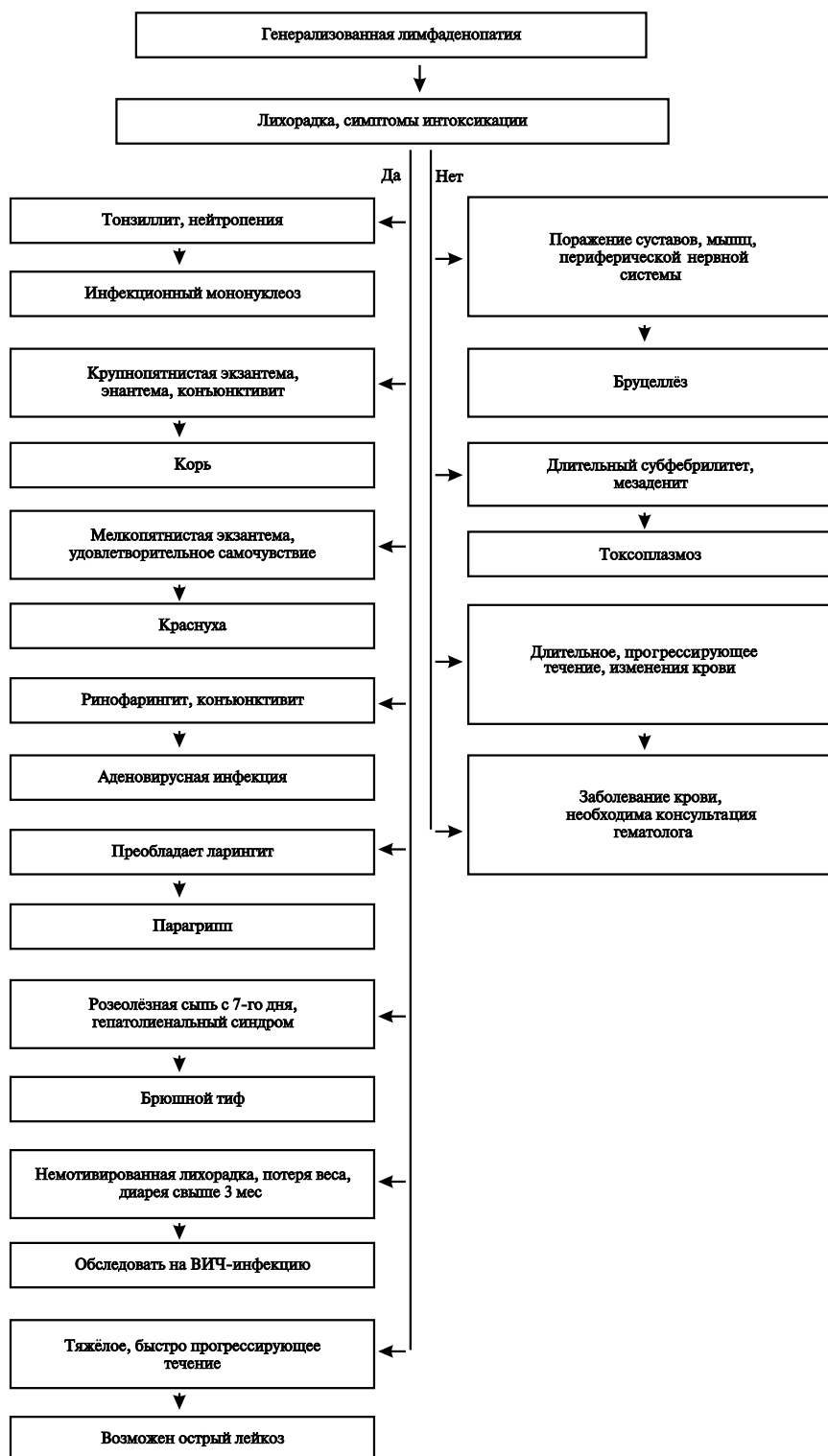


Рис. 17-1. Алгоритм дифференциальной диагностики остросептической формы бруцеллёза.

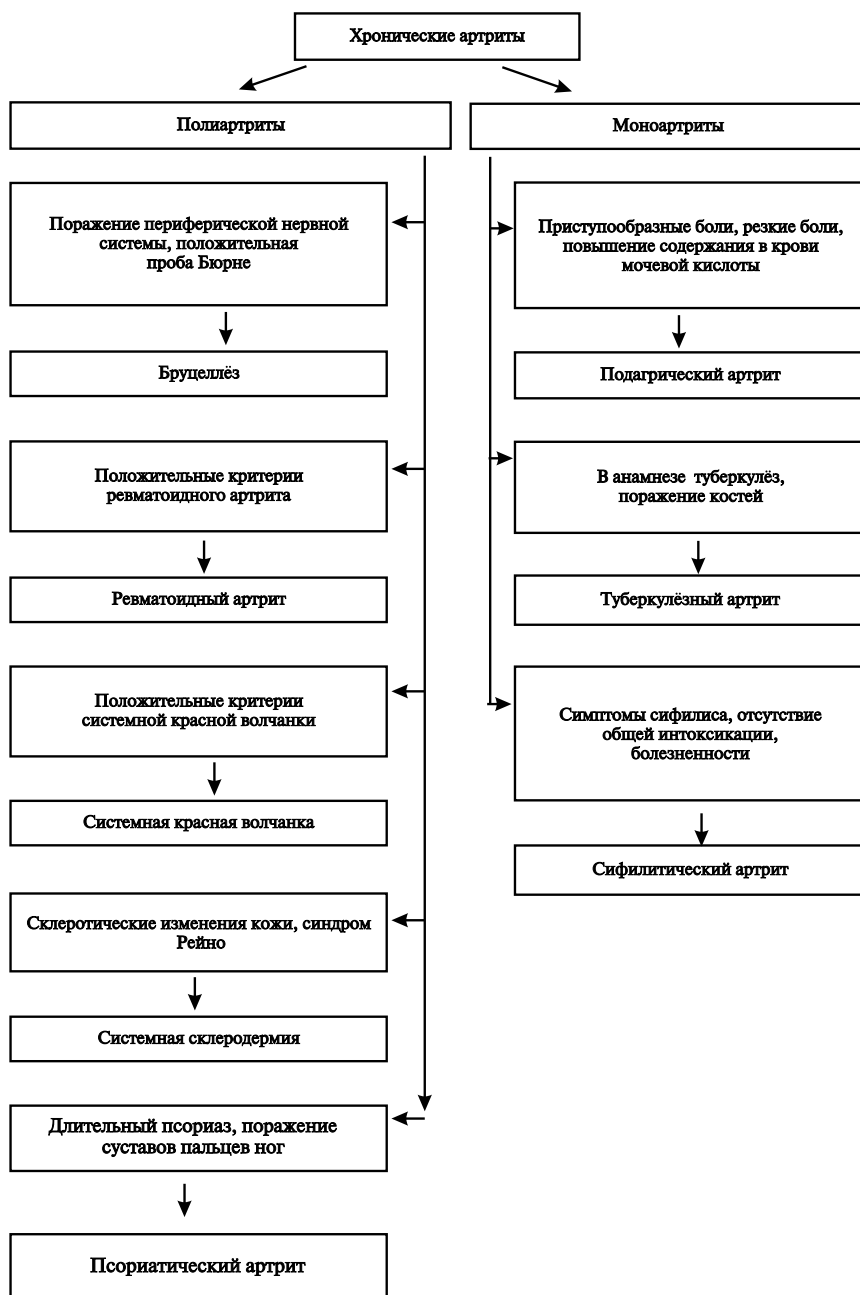


Рис.17-2. Алгоритм дифференциальной диагностики хронического бруцеллёза.

### Показания к консультации других специалистов

При висцеральных формах бруцеллёза с поражением сердечно-сосудистой системы — консультация кардиолога, при урогенитальных формах — консультация уролога или акушера-гинеколога.



**Примерная формулировка диагноза**

A23.9. Хронический бруцеллёз, комбинированная форма (локомоторная + урогенитальная), стадия субкомпенсации.

**ЛЕЧЕНИЕ**

Принципы и методы терапии бруцеллёза зависят от его клинической формы.

В соответствии с «Федеральными стандартами объема медицинской помощи, оказываемой больным бруцеллёзом» длительность госпитализации составляет 26 дней для больных острым бруцеллёзом и 30 дней — хроническим. Комплекс терапии включает антибактериальную терапию, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), глюкокортикоиды, десенсибилизирующую, дезинтоксикационную, вакцино-, иммуно-, физиотерапию и санаторно-курортное лечение.

Антибактериальную терапию проводят при остросептической и других формах болезни при наличии лихорадочной реакции. Продолжительность лечения составляет 1,5 мес. Рекомендуют одну из схем:

Доксициклин внутрь по 100 мг два раза в сутки + стрептомицин в/м по 1 г/сут (первые 15 дней);

Доксициклин внутрь по 100 мг два раза в сутки + рифампицин внутрь по 600–900 мг/сут в 1–2 приёма;

Ко-тримоксазол внутрь по 960 мг два раза в сутки + рифампицин внутрь по 600 мг 1–2 раза в сутки или стрептомицин в/м по 1 г один раз в сутки.

Эффективны также комбинации доксициклина с гентамицином и рифампицина с офлоксацином.

В связи с высокой эффективностью антибиотиков вакцинотерапию применяют редко. Используют лечебную бруцеллёзную вакцину.

Лечебная бруцеллёзная вакцина — взвесь бруцелл овечьего и бычьего вида, инаktivированных (для внутрикожного введения) либо убитых нагреванием (для внутривенного введения), выпускается в ампулах с точным указанием количества микробных клеток в 1 мл. Стандартная концентрация лечебной бруцеллёзной вакцины — 1 млрд микробных клеток в 1 мл вакцины. Рабочая концентрация предусматривает 500 тыс. микробных клеток в 1 мл.

Наибольшее распространение получило подкожное и внутрикожное введение вакцины. Подкожно вакцину назначают при декомпенсации процесса и при выраженной клинической симптоматике. Важный принцип вакцинотерапии — индивидуальный подбор дозы препарата. О выраженности реакции судят по интенсивности пробы Бюрне. Подкожное введение чаще начинают с 10–50 млн микробных клеток. Если местная и общая реакция отсутствуют, то вакцину в увеличенной дозе вводят уже на следующий день. Для лечения подбирают такую дозу, которая вызывает умеренную реакцию. Следующую инъекцию вакцины делают лишь после того, как исчезнет реакция на предыдущее введение вакцины. Разовую дозу в конце курса доводят до 1–5 млрд микробных клеток.

Внутрикожная вакцинотерапия более щадящая. Этот метод используют в стадии компенсации, а также при переходе заболевания в латентную форму. По выраженности кожной реакции подбирают рабочее разведение вакцины (оно должно вызвать местную реакцию в виде гиперемии кожи диаметром 5–10 мм). Вакцину вводят внутрикожно в ладонную поверхность предплечья в первый день по 0,1 мл в три места, затем каждый день прибавляют по одной инъекции и доводят на 8-й день до 10 инъекций. Если реакция на вакцину уменьшается, используют меньшее разведение.

Следует учитывать, что даже при полном исчезновении всех клинических проявлений у 20–30% больных бруцеллёзом в дальнейшем может наступить обострение болезни.



С целью десенсибилизации при всех формах бруцеллёза применяют антигистаминные препараты (хлоропирамин, мебгидролин, прометазин). При поражении опорно-двигательного аппарата (артрит, полиартрит) показаны НПВС: диклофенак, ибупрофен, индометацин, мелоксикам, нимесулид и др. При неэффективности НПВС их сочетают с глюкокортикоидами (преднизолон, дексаметазон, триамцинолон) в средних терапевтических дозах (30–40 мг преднизолона перорально) со снижением дозы через 3–4 дня. Продолжительность курса лечения 2–3 нед. Глюкокортикоиды показаны также при поражении нервной системы, орхитах.

Хронические формы болезни, протекающие с обострением, при наличии изменений в иммунном статусе указывают на иммуносупрессию. Это показание к назначению иммуномодуляторов (имунофан\*, полиоксидоний\* и др.).

При поражениях опорно-двигательного аппарата и периферической нервной системы рекомендуют физиотерапию (индуктотерапия, электрофорез новокаина, лидазы, димексида; ультравысокочастотная терапия, ионогальванотерапия, применение озокерита, парафиновых аппликаций, массаж, лечебная гимнастика и др.).

После того как признаки активности процесса исчезают, назначают бальнеотерапию. Преимуществом отдают местным курортам. При нейровегетативных нарушениях показаны гидрокарбонатные, гидросульфатно-сероводородные, радоновые воды. При поражениях опорно-двигательного аппарата и периферической нервной системы эффективна грязелечение.

### Прогноз

Прогноз для жизни благоприятный. При адекватном лечении обычно наступает полное выздоровление. При остром неосложнённом бруцеллёзе клинические симптомы исчезают через 2–3 нед, однако лечение следует продолжать в течение 6 нед и более. Рецидивы заболевания возникают в 5% случаев. Летальные исходы редки. Возможна инвалидизация в результате тяжёлых поражений опорно-двигательного аппарата и ЦНС.

### Диспансеризация

Переболевшие острым и подострым бруцеллёзом находятся под наблюдением на протяжении 2 лет с момента заболевания, если отсутствуют клинико-иммунологические признаки хронизации процесса. Переболевших обследует врач КИЗа в первый год через 1–3, 6, 9, 12 мес, а в течение второго года — ежеквартально. В это время они подлежат тщательному клиническому и серологическому обследованию (реакции Райта, РПГА, Хеддлсона).

В период диспансерного наблюдения проводят профилактическое противорецидивное лечение в первый год при каждом обследовании, в течение второго года — два раза (весной и осенью).

Переболевших острым и подострым бруцеллёзом с диспансерного учёта снимает комиссия в составе врача-инфекциониста, терапевта и эпидемиолога в том случае, если на протяжении последних 2 лет наблюдения не отмечали признаков хронизации процесса.

Больным хроническим бруцеллёзом ежеквартально проводят тщательное клиническое обследование с обязательной термометрией и серологическим исследованием (реакции Райта и РПГА). В периоды, наиболее неблагоприятные для течения заболевания (весной и осенью), необходимо противорецидивное лечение. Переболевших хроническим бруцеллёзом снимают с диспансерного учёта так же, как и лиц с острым и подострым бруцеллёзом.

Пациентов с резидуальным бруцеллёзом направляют на лечение к соответствующим специалистам в зависимости от преимущественного поражения органов и систем.

Чабаны, доярки, ветеринарные работники, работники мясокомбинатов и другие профессиональные группы подлежат постоянному диспансерному наблюдению в течение всего периода работы.

Лица, взятые на учёт как подозрительные на заболевание бруцеллёзом (с положительными серологическими реакциями или аллергической пробой Бюрне) без явных клинических проявлений, должны обследоваться не реже одного раза в квартал. Если титр серологических реакций нарастает, больных повторно обследуют не реже одного раза в 2 мес, при необходимости назначают лечение.

### Памятка для пациента

Рекомендуют рациональное трудоустройство реконвалесцентов на 3–6 мес с освобождением от тяжёлого физического труда и работы в неблагоприятных метеоусловиях. Санаторно-курортное лечение показано при хроническом бруцеллёзе не ранее чем через 3 мес после ремиссии.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Белозёров Е.С. Бруцеллёз. — Л.: Медицина, 1985. — 184 с.
- Курманова Г.М., Дуйсенова А.К., Курманова К.Б., Спиричева Н.Х. Оценка иммунного статуса и дифференцированная иммунокоррекция при бруцеллёзе: Методические рекомендации. — Алма-Аты, 2002. — 30 с.
- Методические рекомендации по лечению больных бруцеллёзом / Под ред. Д.Р. Ахмедова. — М., 1995. — 25 с.
- Руководство по инфекционным болезням / Под общ. ред. Ю.В. Лобзина. — СПб.: Фолиант, 2003. — 1036 с.
- Юшук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. — М.: Медицина, 2007. — 1032 с.
- Профилактика и лабораторная диагностика бруцеллёза людей: Методические указания от 30.01.2003 № МУ 3.1.7.1189–03.

## ТУЛЯРЕМИЯ

Туляремия (лат. *tularemia*; чумоподобная болезнь, кроличья лихорадка, малая чума, мышьяная болезнь, лихорадка от оленьей мухи, эпидемический лимфаденит) — острая зоонозная бактериальная природно-очаговая инфекционная болезнь с разнообразными механизмами передачи возбудителя. Характеризуется лихорадкой, интоксикацией, воспалительными изменениями в области входных ворот инфекции, регионарным лимфаденитом.

### коды по МКБ-10

- A21.0. Ульцерогландулярная туляремия.
- A21.1. Окулогландулярная туляремия.
- A21.2. Лёгочная туляремия.
- A21.3. Желудочно-кишечная туляремия.
- A21.8. Другие формы туляремии.
- A21.9. Туляремия неуточнённая.

### ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель — *Francisella tularensis*, род *Francisella*, семейство *Brucellaceae*. Грамотрицательная полиморфная (преимущественно кокковидная) неподвижная палочка, не образующая спор и капсул. Факультативный анаэроб. Возбудитель требователен к условиям культивирования, растёт на питательных средах с добавлением цистеина или яичного желтка, кроличьей дефибринированной крови, тканевых экстрактов (печени, селезёнки, мозга) и других стимуляторов роста. Из лабораторных животных повышенной восприимчивостью к туляремии обладают белые мыши и морские свинки.

Микроорганизм содержит соматический (O) и оболочечный (Vi) антигены, с которыми связаны вирулентность и иммуногенные свойства возбудителя. Основной фактор патогенности — эндотоксин.

*F. tularensis* устойчива в окружающей среде, особенно при низких температурах и высокой влажности (выживает при  $-300^{\circ}\text{C}$ , сохраняется во льду до 10 мес, в замороженном мясе — до 3 мес). Возбудитель менее устойчив к высушиванию (в шкурках павших от туляремии грызунов сохраняется до 1,5 мес, при температуре  $30^{\circ}\text{C}$  — до 1 нед); сохраняет жизнеспособность в речной воде при температуре  $10^{\circ}\text{C}$  до 9 мес, в почве — до 2,5 мес, в молоке — до 8 сут, на зерне и соломе при  $-5^{\circ}\text{C}$  — до 192 сут, при температуре  $20-30^{\circ}\text{C}$  — до 3 нед. В то же время *F. tularensis* весьма чувствительна к инсоляции, ультрафиолетовому облучению, ионизирующей радиации, высокой температуре и дезинфицирующим средствам (под действием растворов лизола, хлорамина, хлорной извести, сулемы погибают за 3–5 мин).

Для полного обеззараживания трупы инфицированных животных выдерживают в дезинфицирующем растворе не менее суток, после чего сжигают.

Возбудитель чувствителен к хлорамфениколу, рифампицину, стрептомицину и другим аминогликозидам, антибиотикам тетрациклиновой группы.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Туляремия — классическая природно-очаговая болезнь, облигатный зооноз. Источником возбудителя инфекции служат около 150 видов животных, включая 105 видов млекопитающих, 25 видов птиц, несколько видов рыб, лягушек, других гидробионтов. На территории России основной резервуар и источник инфекции — грызуны (мышевидные, кролики, зайцы, водяные крысы, ондатры, хомяки и др.). Выделения и трупы павших животных содержат большое количество возбудителей, которые обсеменяют объекты окружающей среды, в том числе и водные, и длительно в них сохраняются. Между грызунами передача инфекции осуществляется алиментарным путём. Среди домашних животных резервуаром инфекции могут быть овцы, свиньи, крупный рогатый скот, лошади, но заражение людей чаще всего происходит в природных очагах при прямом и косвенном контакте с грызунами. Больной человек не может быть источником инфекции для окружающих.

Переносчики инфекции, поддерживающие существование возбудителя в природных очагах, — кровососущие насекомые (иксодовые и гамазовые клещи, комары, слепни).

В организм человека возбудитель может проникать через микротравмы кожного покрова и неповреждённую слизистую оболочку миндалин, ротоглотки, ЖКТ, дыхательных путей, глаз.

Различают четыре механизма передачи возбудителя:

- контактный — при контакте с инфицированными грызунами (разделка туш, снятие шкурок) и водой (купание, мыывание, полоскание белья);
- алиментарный — при употреблении инфицированных, термически необработанных продуктов и воды;
- аэрозольный — при вдыхании инфицированной пыли через рот и нос во время веяния и обмола та зерна, скирдования сена и соломы;
- трансмиссивный (основной) — при укусе инфицированных кровососущих насекомых или их раздавливании.

Лёгочная форма туляремии возникает при аэрозольном заражении, ангинозно-бубонная и абдоминальная — при алиментарном, язвенно-бубонная и глазобубонная — при трансмиссивном и контактном заражении.

Восприимчивость людей к туляремии высокая (достигает 100%). Отмечают летне-осеннюю сезонность. Заражение человека происходит преимущественно в сельской местности, но в последние годы среди заболевших преобладают жители

городов (до  $\frac{2}{3}$ ), что связано со стремлением горожан отдыхать на природе, а также с употреблением термически не обработанных сельскохозяйственных продуктов.

Лица, перенёсшие заболевание, приобретают стойкий, продолжительный, но не абсолютный иммунитет.

Природные очаги туляремии существуют на всех континентах Северного полушария, в странах Западной и Восточной Европы, в Азии, Северной Америке. На территории Российской Федерации заболевание регистрируют практически во всех краях, областях, автономных республиках, при этом 75% заболевших — в Северном, Центральном и Западносибирском регионах России. В последнее время заболеваемость туляремией составляет от пятидесяти до нескольких сотен человек в год. Рост числа заболевших отмечают в годы повышенной численности грызунов.

## МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

### Специфическая профилактика

Основа специфической профилактики — вакцинация лиц старше семи лет, пребывающих или работающих на территории, эндемичной по туляремии. Применяют живую сухую туляремийную вакцину, разработанную Б.Я. Эльбертом и Н.А. Гайским. На 5–7-й и 12–15-й день оценивают напряжённость иммунитета. Если результат отрицательный, проводят повторную вакцинацию. Состояние иммунитета у вакцинированных проверяют через пять лет после прививки и в последующем — один раз в два года. Ревакцинацию проводят при отрицательных результатах иммунологических (аллергических или серологических) реакций. Необходимость в вакцинации определяют территориальные центры Госсанэпиднадзора на основании анализа эпидемиологической обстановки на подведомственной территории. Различают плановую и внеплановую (по эпидемическим показаниям) вакцинацию.

Состояние иммунитета в популяции определяют путём выборочной проверки взрослого работоспособного населения с помощью аллергических или серологических методов: РА, РПГА, ИФА. Ревакцинацию проводят при уровне ИИП ниже 70% в лугополевых очагах и менее 90% — в пойменно-болотных очагах, а также по эпидемическим показаниям.

Неспецифическая профилактика предусматривает контроль за природными очагами туляремии, своевременное выявление эпизоотий среди диких животных, проведение дератизационных и дезинсекционных мероприятий.

При водной вспышке запрещают употреблять некипячёную воду и купаться, а при заражении колодезной воды принимают меры к очистке колодца от трупов грызунов и проводят дезинфекцию воды.

При угрозе трансмиссивного заражения рекомендуется применять репелленты, защитную одежду, ограничивается въезд непривитого населения на неблагополучные территории.

Для профилактики промысловых заражений целесообразно использовать перчатки при снятии шкурок с убитых грызунов и дезинфицировать руки. Проводят мероприятия по дезинсекции и дезинфекции на складах хранения шкурок. Необходима тщательная термическая обработка мяса (например, заячьего) перед употреблением в пищу.

При скирдовании сена и обмолоте хлеба употребляют очки-консервы и защитные маски.

Среди населения районов, неблагополучных по туляремии, необходимо проводить систематическую разъяснительную и санитарно-просветительную работу.

Лиц, контактировавших с больным, не изолируют, так как заболевшие не контактозны. В жилье больного осуществляют дезинфекцию.

## ПАТОГЕНЕЗ

*F. tularensis* проникает в организм человека через кожу (даже внешне не повреждённую) и слизистые оболочки глаз, дыхательных путей, миндалин и ЖКТ. При инфицировании через кожу или аэрогенным путём для развития болезни достаточно пятидесяти жизнеспособных микроорганизмов, а при алиментарном заражении — более 108 микробных клеток.

В месте входных ворот инфекции происходит размножение возбудителя с развитием некротически-воспалительной реакции и первичного аффекта (кожная язва, проходящая стадии папулы, везикулы и пустулы; на миндалинах — некротическая ангина, в лёгких — очаговая некротическая пневмония, на конъюнктиве — конъюнктивит). Затем возбудитель проникает в регионарные лимфатические узлы, вызывая развитие специфического лимфаденита — первичного бубона. Здесь происходит частичная гибель бактерий, сопровождаемая выделением эндотоксина (ЛПС-комплекс), усиливающего местный воспалительный процесс и вызывающего развитие интоксикации при поступлении в кровь.

В ряде случаев возбудитель преодолевает лимфатический барьер и распространяется гематогенно (генерализация процесса), вызывая поражение других групп лимфатических узлов, не связанных с местом внедрения микроорганизма (вторичные бубоны) и внутренних органов (печень, селезёнка, лёгкие). Гибель возбудителя, циркулирующего в крови, и высвобождение эндотоксина усугубляют интоксикацию. Существенную роль в патогенезе заболевания играют специфическая сенсибилизация и аллергизация организма.

Возможны рецидивы, связанные с длительной внутриклеточной персистенцией возбудителя в латентном состоянии в специфических очагах и макрофагах, с незавершённым фагоцитозом, образованием *F. tularensis* белка, способствующего подавлению ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 и длительному сохранению микроорганизма.

Для туляремии характерен гранулематозный тип воспаления как следствие незавершённого фагоцитоза. Гранулёмы образуются в лимфатических узлах и внутренних органах (обычно в печени и селезёнке) из эпителиальных клеток, полиморфно-ядерных лейкоцитов и лимфоцитов. По внешнему виду и клеточному составу туляремийные гранулёмы напоминают таковые при туберкулёзе. Они подвержены некрозу и нагноению с последующим замещением соединительной тканью. В местах скопления гранулём возможно образование абсцессов. При острых формах туляремии преобладают некротические изменения, при подострых — признаки реактивного воспаления.

Наиболее ярко гранулематозный процесс выражен в регионарных лимфатических узлах, где развивается первичный лимфаденит (бубон). При его нагноении и вскрытии на коже образуется длительно не заживающая язва. Во вторичных бубонах нагноения обычно не происходит.

При аэрозольном заражении наиболее выраженные изменения в виде фокусов альвеолярного некроза, инфильтрации и формирования гранулём наблюдают в трахеобронхиальных лимфатических узлах и лёгочной паренхиме. В сердце и почках отмечают дистрофические изменения, в кишечнике — поражение пейеровых бляшек и мезентериальных лимфатических узлов.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период составляет от нескольких часов до 3 нед (в среднем 3–7 дней).

В соответствии с классификацией Г.П. Руднева (1960) различают несколько форм заболевания (табл. 17-27).

Табл. 17-27. Формы туляремии и механизм заражения

Клиническая форма	Механизм заражения
Бубонная (глангулярная)*	Контактный
Язвенно-бубонная (ульцероглангулярная)	Трансмиссивный
Глазобубонная (окулоглангулярная)	Аэрозольный
Ангинозно-бубонная (ангинозно-глангулярная)	Фекально-оральный
Абдоминальная (желудочно-кишечная)	Фекально-оральный
Лёгочная с бронхитическим и пневмоническим вариантами (торакальная)	Аэрозольный
Генерализованная или первично-септическая	—

\* В скобках даны названия, соответствующие Международной статистической классификации болезней (десятый пересмотр) ВОЗ (1995).

По тяжести инфекционного процесса различают лёгкие, средней тяжести и тяжёлые формы туляремии.

По длительности течения выделяют острую (до 3 мес), затяжную (до 6 мес), рецидивирующую формы туляремии и, кроме того, инapparантную (бессимптомную, латентную) туляремию, которую обнаруживают преимущественно во время эпидемических вспышек при лабораторном исследовании.

Туляремия протекает циклически. Выделяют следующие периоды заболевания: инкубационный, начальный, период разгара и выздоровления.

Симптомы начального периода одинаковы при всех клинических формах. Типично острое начало: с озноба, лихорадки и симптомов интоксикации. Температура в течение нескольких часов поднимается до 38–40 °С и выше. Одновременно возникают головная боль, головокружение, слабость, разбитость, мышечные боли (особенно в поясничной области и икроножных мышцах), ухудшение аппетита, нарушения сна, повышенная потливость. Возможны брадикардия, гипотония, гепатоспленомегалия.

Продолжительность начального периода 2–3 дня. Позже возникают признаки, характерные для той или иной клинической формы, но общие симптомы для всех форм — лихорадка, характерный внешний вид больного и интоксикация.

Продолжительность лихорадочного периода 2–3 нед (от 5–7 до 30 дней), но иногда, при рецидивирующем течении или присоединении осложнений, он может удлиниться до нескольких месяцев. Характер температурной кривой может быть различным: ремиттирующим (преимущественно), неправильно интермиттирующим, постоянным, ундулирующим. Период реконвалесценции может сопровождаться длительным субфебрилитетом.

Характерен внешний облик больных: лицо одутловато и гиперемировано, в тяжёлых случаях — синюшно-багрового цвета (особенно вокруг глаз, губ, мочек ушей). Нередко вокруг подбородка отмечают бледный треугольник, обнаруживают признаки конъюнктивита, инъекцию сосудов склер, точечные кровоизлияния на слизистой оболочке полости рта. Возможны носовые кровотечения. Больные эйфоричны.

На кожных покровах с третьего дня болезни может возникать сыпь эритематозного, папулёзного или петехиального характера, которая разрешается пластинчатым и(или) отрубевидным шелушением, пигментацией. У лиц пожилого возраста бывают узловатые эритемы.

Наиболее характерными признаками считают лимфаденит различной локализации, отмечающийся при всех формах заболевания.



Бубонная (глангулярная) форма возникает в результате контактного или трансмиссивного заражения. Бубон обычно локализуется в области паховых, бедренных, локтевых и подмышечных лимфатических узлов. Лимфаденит обнаруживают через 2–3 дня после начала болезни. Постепенно увеличиваясь, лимфатические узлы достигают максимального размера к 5–8-му дню болезни. При вовлечении в процесс группы регионарных лимфатических узлов возможно образование конгломерата с признаками периаденита. Размеры бубона могут варьировать от величины лесного ореха до 10 см. Окраска кожи над бубоном сначала не изменена; подвижность ограничена, болезненность выражена слабо. Эволюция бубона различна. Чаще всего происходит полное рассасывание (с конца 2-й недели) или склерозирование. Реже отмечают нагноение (с конца второй — начала третьей недели) и самопроизвольное вскрытие бубона с последующим рубцеванием. При этом кожа над ним краснеет, лимфатический узел спаивается с кожей и становится более болезненным, возникает флюктуация. В дальнейшем образуется свищ, через который выделяется густой сливкообразный гной. В этом случае заживление или рассасывание бубона происходит очень медленно, волнообразно, часто с рубцеванием и склерозированием лимфатического узла. В связи с этим при нагноении и четкой флюктуации рекомендуется вскрывать узел: это ускоряет заживление.

Различают первичные (вследствие лимфогенного распространения возбудителя) и вторичные (при гематогенном распространении возбудителя) бубоны. Вторичные бубоны не связаны с входными воротами, они меньше первичных, не нагнаиваются и полностью рассасываются.

Исход и продолжительность бубонной формы туляремии зависят от своевременности специфической терапии. Без полноценного лечения длительность заболевания может составлять 3–4 мес и более.

При язвенно-бубонной (ульцероглангулярной) форме туляремии, в отличие от бубонной, в месте внедрения возбудителя образуется первичный аффе́кт. Она обычно развивается при трансмиссивном, реже — при контактном заражении. Местный процесс проходит стадии пятна, папулы, везикулы и пустулы, которая, вскрываясь, преобразуется в безболезненную небольшую (5–7 мм) язву. Края её приподняты, отделяемое серозно-гнойное, скудное. В 15% случаев язва остаётся незамеченной. Обычная локализация первичного аффе́кта — открытые части тела (шея, предплечья, голени).

Местный кожный процесс сопровождается увеличением, болезненностью регионарных лимфатических узлов и образованием бубона со всеми характерными признаками. Лимфангит для язвенно-бубонной формы туляремии не характерен. Язва заживает под корочкой довольно медленно — в течение 2–3 нед и дольше. После отторжения корочки остаётся депигментированное пятно или рубчик.

Ангинозно-бубонная (ангинозно-глангулярная) форма возникает при заражении пищевыми продуктами или водой, в частности при употреблении недостаточно термически обработанного мяса (чаще зайчатины). При этом первичный аффе́кт расположен на миндалинах (чаще — на одной из них) или на слизистой оболочке задней стенки глотки, нёба. Специфическая ангина характеризуется гиперемией с синюшным оттенком и отёчностью миндалин, серовато-белым островчатым или плёнчатым налётом. Налёты снимаются с трудом и напоминают дифтерийные, но они не распространяются за пределы миндалин. Под налётом через несколько дней возникает одна или несколько медленно заживающих, нередко рубцующихся язв. В ряде случаев патологический процесс на слизистой оболочке глотки ограничивается симптомами катаральной ангины. Нередко возникают петехии. Одновременно с развитием ангины наблюдают шейный (чаще поднижнечелюстной) лимфаденит со всеми признаками туляремийного бубона (размеры — от грецкого ореха до куриного яйца). Иногда образование бубона не совпадает по времени с развитием процесса на миндалинах, лимфаденит формируется позднее. При массивном заражении воз-

можно сочетание ангинозно-бубонной и абдоминальной форм туляремии, особенно у людей с пониженной кислотностью желудочного сока. Заболевание протекает с высокой температурой и интоксикацией.

Продолжительность туляремийной ангины составляет от 8 до 24 дней. В тяжёлых случаях специфические антитела обнаруживают поздно, что затрудняет диагностику заболевания.

Абдоминальная (желудочно-кишечная) форма, также как ангинозно-бубонная, возникает при алиментарном заражении. Это одна из редких, но очень тяжёлых форм заболевания. Для неё характерны высокая температура и выраженная интоксикация. Появляются интенсивные ноющие или схваткообразные, разлитые или локализованные в определённой области боли в животе, нередко имитирующие картину острого живота. Язык обложен серо-белым налётом, суховат. Возможны тошнота, рвота, метеоризм, увеличение печени и селезёнки. С самого начала болезни наблюдают задержку стула или жидкий стул без патологических примесей.

Описаны случаи язвенного поражения слизистой оболочки подвздошной и тонкой кишки, пилорической части желудка и двенадцатиперстной кишки. Иногда удаётся пропальпировать увеличенные и плотные мезентеральные лимфатические узлы или их конгломераты. Лимфаденит может сопровождаться симптомами раздражения брюшины, а при нагноении и вскрытии лимфатических узлов возможно развитие перитонита, кишечного кровотечения.

Глазобубонная (окулогландулярная, офтальмическая) форма возникает при заражении через конъюнктиву, когда возбудитель проникает в глаз через загрязнённые руки, воздушно-пылевым путём, при умывании водой из инфицированных источников или при купании. Офтальмическая форма туляремии протекает довольно тяжело, но её наблюдают сравнительно редко (1–2% случаев).

Характерно развитие острого специфического, чаще одностороннего конъюнктивита с сильным слезотечением и отёком век, выраженным набуханием переходной складки конъюнктивы, слизисто-гнойным отделяемым. На слизистой оболочке нижнего века отмечают желтовато-белые узелки размером с просяное зерно, язвочки. Зрение не страдает. Процесс сопровождается увеличением и незначительной болезненностью околоушных, переднешейных и поднижнечелюстных лимфатических узлов. Длительность заболевания от 3 нед до 3 мес и дольше. Возможно развитие таких осложнений, как дакриоцистит (воспаление слёзного мешка), флегмона, кератит, перфорация роговицы.

Лёгочную (торакальную) форму с первичным воспалительным процессом в лёгких регистрируют в 11–30% случаев туляремии. Заражение происходит воздушно-пылевым путём (при вдыхании инфицированной пыли во время сельскохозяйственных работ).

Выделяют два варианта лёгочной формы — бронхитический и пневмонический.

Бронхитический вариант, при котором поражаются лимфатические узлы, протекает относительно легко, с субфебрильной температурой тела, сухим кашлем, болью за грудиной (при развитии трахеита). Выслушивают жёсткое дыхание, рассеянные сухие хрипы. При рентгенологическом исследовании обнаруживают увеличение трахеобронхиальных лимфатических узлов. Клиническое выздоровление наступает через 10–14 дней.

Пневмонический вариант протекает тяжелее и длительнее (до 2 мес и более), со склонностью к рецидивированию и абсцедированию. Обнаруживают клиническую картину пневмонии (очаговой, сегментарной, долевого или диссеминированной), которая не имеет каких-либо патогномоничных признаков.

Физикальные данные скудные (притупление перкуторного звука, разнокалиберные сухие и влажные хрипы) и возникают поздно. Возможно вовлечение в патологический процесс плевры. Часто обнаруживают гепато- и спленомегалию.



Рентгенологически определяют усиление лёгочного рисунка (периваскулярные и перибронхиальные инфильтраты), увеличение прикорневых, паратрахеальных и медиастинальных лимфатических узлов, плевральный выпот. Все эти признаки можно обнаружить не ранее 7-го дня болезни. В результате некротизации поражённых участков лёгкого могут образоваться полости различной величины (туляремийные каверны).

От первичной лёгочной формы туляремии следует отличать вторичную, которая развивается метастатическим путём и может присоединиться к любой форме заболевания в более поздние сроки.

Лёгочная форма туляремии при своевременном и правильном лечении заканчивается выздоровлением; летальность не превышает десятых долей процента (в прошлом — до 5%), но характеризуется длительным (до 2 мес) течением, развитием абсцессов, бронхоэктазов.

Рецидивы, также как и затяжное течение, чаще возникают при поздно начатой или неполноценной антибактериальной терапии. Их развитие обусловлено длительной персистенцией возбудителя. Выделяют ранние (через 3–5 нед) и поздние (через несколько месяцев и даже лет) рецидивы. Чаще рецидивирует бубонная туляремия: лимфаденит, локализующийся около первичного бубона или недалеко от него, незначительная интоксикация, слабость, потливость, нарушение сна. Лихорадка отсутствует; иногда отмечают субфебрилитет. Размеры поражённого лимфатического узла обычно меньше, чем при первичном заболевании; нагноение происходит значительно реже.

Осложнения чаще отмечаются при генерализованной форме туляремии. Возможно развитие ИТШ, менингита, менингоэнцефалита, перикардита, миокардиодистрофии, полиартрита, вегетативных неврозов, перитонита (вследствие нагноения и самопроизвольного вскрытия мезентериальных лимфатических узлов при абдоминальной форме), перфорации роговицы, бронхоэктазий, абсцесса и гангрены лёгких (при пневмонической форме). Течение любой формы может осложниться туляремийной пневмонией.

## ДИАГНОСТИКА

Диагностика туляремии основана на клинических, эпидемиологических и лабораторных данных.

В общем анализе крови в начальном периоде обнаруживают нормоцитоз или небольшой лейкоцитоз, увеличение СОЭ. Периоду разгара болезни свойственна лейкопения с лимфо- или моноцитозом. Нейтрофильный лейкоцитоз отмечают только при нагноении бубонов.

Для специфической диагностики туляремии применяют серологические и аллергические тесты, бактериологическое исследование и биологическую пробу. Основные серологические методы — РА и РПГА с диагностическим титром 1:100 и выше (стандарт диагностики). Диагностическая ценность РПГА выше, так как антитела в титре 1:100 обнаруживают рано, уже к концу первой недели (в РА — с 10–15-го дня). Для диагностики острого заболевания и определения поствакцинальных титров исследование проводят в динамике через неделю. Если при повторном исследовании антитела не обнаружены или их титр не изменён, то кровь больного спустя неделю после второго обследования исследуют в третий раз (приказ МЗ РФ № 125 от 14.04.99). Нарастание титра антител в 2–4 раза в РА и РПГА подтверждает диагноз туляремии. Отсутствие роста указывает на анамnestический характер реакции. Разработаны и другие серологические методы диагностики туляремии: РПГА, ИФА. ИФА на твердофазном носителе положителен с 6–10-х суток заболевания (диагностический титр 1:400); по чувствительности он в 10–20 раз превышает другие методы серодиагностики.

В диагностике туляремии может быть использована (в соответствии с приложением к приказу Комитета здравоохранения и Центра Госсанэпиднадзора Москвы № 437/47 от 28.09.99) кожная аллергическая проба, отличающаяся строгой специфичностью. Её относят к ранним диагностическим методам, так как она становится положительной уже с 3–5-го дня болезни. Тулярин вводят внутрикожно или накожно (в строгом соответствии с применяемой инструкцией) в среднюю треть ладонной поверхности предплечья. Результат учитывают через 24, 48 и 72 ч. Пробу считают положительной при диаметре инфильтрата и гиперемии не менее 0,5 см. Одну лишь гиперемию, исчезающую через 24 ч, расценивают как отрицательный результат. Проба с тулярином не позволяет отличать свежие случаи заболевания от анамнестических и прививочных реакций. Когда имеются противопоказания к применению кожной пробы (повышенная сенсibilизация), прибегают к методу аллергодиагностики *in vitro* — реакции лейкоцитолитиза.

Вспомогательную роль играют бактериологические методы и биологическая проба, проведение которых возможно только в специально оснащённых лабораториях, имеющих разрешение на работу с возбудителем туляремии.

ПЦР, с помощью которой можно обнаружить специфическую ДНК в различных биологических субстратах, положительна в начальном лихорадочном периоде заболевания, поэтому её считают ценным методом ранней диагностики туляремии.

### Дифференциальная диагностика

При проведении дифференциальной диагностики в начальном периоде заболевания необходимо исключить грипп, брюшной и сыпной тиф, пневмонию, а в последующем — чуму, сибирскую язву, язвенно-некротическую ангину, дифтерию, неспецифический лимфаденит, туберкулёз, сепсис, малярию, бруцеллёз, паротит, доброкачественный лимфоретикулёз, инфекционный мононуклеоз.

Для чумы характерна более выраженная интоксикация. Чумному бубону свойственны резкая болезненность, плотность, нечёткость контуров, периаденит, гиперемия кожи, повышение местной температуры. Чумной бубон рассасывается редко, а нагнаивается и вскрывается раньше, чем при туляремии (соответственно через 1 и 3 нед). Преимущественная локализация бубона при чуме — область паховых и бедренных лимфатических узлов (при туляремии они поражаются реже). Язва при туляремии менее болезненна, чем при чуме, или вообще безболезненна. При чуме чаще возникают грозные осложнения и неблагоприятный исход.

Туляремийная пневмония от чумной отличается отсутствием кровавой мокроты (за редким исключением). Больные при туляремии не контагиозны. Следует учитывать, что ареалы распространения чумы и туляремии не совпадают.

Неспецифические лимфадениты (стафилококковые и стрептококковые) чаще сопровождаются лимфангитом и периаденитом. Для них характерны резкая болезненность и гиперемия кожи, раннее нагноение (по сравнению с туляремией). Их возникновению обычно предшествует первичный гнойный очаг в виде панариция, фурункула, карбункула, инфицированной раны, потёртости и др. Лихорадка и симптомы интоксикации чаще отсутствуют или возникают позже лимфаденита. В гемограмме, в отличие от туляремии, регистрируют нейтрофильный лейкоцитоз и увеличение СОЭ.

Ангинозно-бубонную форму туляремии дифференцируют от обычной ангины. Для туляремии характерен односторонний тонзиллит; налёты на миндалинах напоминают таковые при дифтерии; после их отторжения обнаруживают язву. Регионарные (подчелюстные) лимфатические узлы увеличены значительно, но они практически безболезненны при пальпации. Боль в горле менее интенсивная, чем при ангинах, и возникает позже (спустя 2–3 сут).

В отличие от дифтерии ангина при туляремии характеризуется более острым началом, обычно односторонней локализацией и редко распространяющимися за

пределы миндалин налётами. Решающее значение имеют результаты лабораторных исследований.

При туберкулёзных лимфаденитах болезнь начинается постепенно, с субфебрильной температуры. Лимфатические узлы плотные, безболезненные, меньших размеров, чем при туляремии.

Язвы на коже при туляремии отличаются от сибиреязвенных болезненностью, меньшей величиной, отсутствием чёрного струпа и отёчности окружающих тканей.

Туляремийная пневмония отличается от крупозной менее бурным началом, более умеренным токсикозом и вялым течением.

Для доброкачественного лимфоретикулёза (фелиноза), также как и для туляремии, характерно наличие первичного аффекта в области ворот инфекции и бубона (чаще в области подмышечных и локтевых лимфатических узлов). Наиболее важно указание на контакт с кошкой (90–95% больных) в виде царапины или укуса. Течение болезни доброкачественное, интоксикация не выражена.

### **ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИИ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ**

При нагноении бубона — консультация хирурга, при пневмонической форме — фтизиатра, при окулוגландулярной форме — офтальмолога.

### **ПРИМЕР ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА**

A21.0. Ульцерогландулярная туляремия средней тяжести, острое течение болезни.

### **ЛЕЧЕНИЕ**

Больных с подозрением на туляремию госпитализируют по клиническим показаниям. Окна в палатах должны быть закрыты сеткой, чтобы не допустить трансмиссивного пути распространения инфекции.

В остром периоде больным необходимы постельный режим и полноценное питание, обогащённое витаминами. Большое значение имеет уход. Медицинский персонал должен следить за соблюдением санитарно-гигиенических правил и проведением текущей дезинфекции с использованием 5% раствора фенола, раствора сулемы (1:1000) и других дезинфицирующих средств.

Основные этиотропные препараты — аминогликозиды и тетрациклины (стандарт лечения).

Стрептомицин назначают по 0,5 г два раза в сутки внутримышечно, а при лёгочной или генерализованной форме — по 1 г два раза в сутки. Гентамицин применяют парентерально по 3–5 мг/кг в сутки в 1–2 приёма; амикацин — по 10–15 мг/кг в сутки в 2–3 приёма.

При своевременно начатом лечении бубонной и язвенно-бубонной форм туляремии средней тяжести возможен приём внутрь доксициклина в суточной дозе 0,2 г или тетрациклина по 0,5 г четыре раза в день. Тетрациклины не назначают беременным, детям младше восьми лет, людям с нарушениями функции почек, печени, выраженной лимфопенией.

Второй ряд антибиотиков включает цефалоспорины III поколения, рифампицин, хлорамфеникол, фторхинолоны, применяемые в возрастных дозах. В настоящее время при лечении туляремии ципрофлоксацин рассматривают в качестве препарата, альтернативного аминогликозидам.

Длительность курса антибиотикотерапии составляет 10–14 дней (до 5–7-го дня нормальной температуры). В случае рецидива назначают антибиотик, который не применяли во время первой волны болезни, одновременно удлиняя курс антибактериальной терапии.

При наличии кожных язв и бубонов (до возникновения нагноения) рекомендуются местные компрессы, мазовые повязки, тепловые процедуры, прогревания соллюксом, синим светом, кварцем, лазерное облучение, диатермия.

При нагноении бубона, возникновении флюктуации необходимо хирургическое вмешательство: вскрытие лимфатического узла широким разрезом, опорожнение его от гноя и некротических масс и дренирование. Вскрывать везикулу или пустулу на месте укуса насекомого не следует.

Патогенетическую терапию, включающую дезинтоксикацию, антигистаминные и противовоспалительные препараты (салицилаты), витамины и сердечно-сосудистые средства, проводят по показаниям. При поражении глаз (глазобубонная форма) их необходимо 2–3 раза в день промывать и закапывать 20–30% раствором сульфацила натрия; при ангине назначают полоскание нитрофуралом, слабым раствором перманганата калия.

Больного можно выписать из стационара в течение недели при нормальной температуре, удовлетворительном состоянии, рубцевании кожных язв, уменьшении подвижных и безболезненных лимфатических узлов до размера боба или косточки сливы. Склерозирование бубона не считают противопоказанием к выписке. Больных, перенёвших абдоминальную форму, выписывают при стабильно нормальной температуре в течение недели и более, нормальной функции ЖКТ. Выписку пациентов, переболевших окулогландулярной формой, осуществляют после консультации офтальмолога. Выписывая больного после лёгочной формы туляремии, необходимо провести контрольную рентгеноскопию или рентгенографию грудной клетки.

### Прогноз

Прогноз при часто встречающихся формах болезни благоприятный, при лёгочной и генерализованной формах — серьёзный. Летальность не превышает 0,5–1% (по данным американских авторов, 5–10%).

В период реконвалесценции типичны длительный субфебрилитет, астенический синдром, могут сохраняться резидуальные явления (увеличенные лимфатические узлы, изменения в лёгких). У ряда больных трудоспособность восстанавливается медленно, что требует проведения лечебно-трудовой экспертизы.

### Диспансеризация

По поводу проведения диспансерного наблюдения единого мнения нет. В действующем приказе МЗ РФ № 125 от 14.04.99 необходимость диспансеризации не оговорена, но в связи с возможностью поздних рецидивов ряд авторов рекомендуют устанавливать диспансерное наблюдение за переболевшими на 1,5–2 года.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Лобзин Ю.В. Избранные вопросы терапии инфекционных больных: Руководство для врачей. — СПб.: Фолиант, 2005. — С. 395–399.

Туляремия. Санитарные правила СП 3.1. 097-96 от 31.05.1996.

Юшук Н., Кареткина Г. Туляремия. Конспект врача. Вып. № 84 (1175) // Мед. газета. — 2005. — № 95.

Юшук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. — М.: Медицина, 2007. — 1032 с.

Российская Федерация. Министерство здравоохранения. Об усилении мероприятий по профилактике туляремии. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 125, 14.04.1999 г.

## СИБИРСКАЯ ЯЗВА

Сибирская язва (злокачественный карбункул, *Anthrax*, *Pustula Maligna*, болезнь трапичников, болезнь сортировщиков шерсти) — острая сапрозоонозная инфекционная болезнь с преимущественно контактным механизмом передачи возбудителя. Чаще всего протекает в доброкачественной кожной форме, реже — в генерализованной. Относят к опасным инфекциям. Возбудитель сибирской язвы рассматривают в качестве биологического оружия массового поражения (биотерроризм).

## КОДЫ ПО МКБ-10

- A22.0. Кожная форма сибирской язвы.
- A22.1. Лёгочная форма сибирской язвы.
- A22.2. Желудочно-кишечная форма сибирской язвы.
- A22.7. Сибиреязвенная септицемия.
- A22.8. Другие формы сибирской язвы.
- A22.9. Сибирская язва, неуточнённая.

## ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель — крупная грамположительная неподвижная палочка *Bacillus anthracis* рода *Bacillus* семейства *Bacillaceae*, аэроб или факультативный анаэроб. Растёт на простых питательных средах, при доступе свободного кислорода образует споры. При благоприятных условиях (попадание в живой организм) образует вегетативную форму. Возбудитель содержит два капсульных полипептидных и один соматический полисахаридный антигены. Вырабатывает экзотоксин, состоящий из белка и липопротеида, включает протективный антиген. Он взаимодействует с мембранами клеток и опосредует действие других компонентов: летального фактора, обладающего цитотоксическим действием и вызывающего отёк лёгких, и отёчного фактора, вызывающего повышение концентрации цАМФ и развитие тканевого отёка. Компоненты токсина вызывают токсический эффект только при совместном действии. Патогенность *B. anthracis* зависит от наличия капсулы и токсинообразования. Штаммы, не обладающие этими способностями, авирулентны. Капсула играет важную роль в начале инфекционного процесса, препятствуя фагоцитозу возбудителя. Токсин опосредует основные клинические проявления болезни. Вегетативные формы микроба малоустойчивы, при кипячении гибнут мгновенно, дезинфицирующие растворы убивают их через несколько минут. В нескрытых трупах возбудитель сохраняется в течение 7 сут. Споры образуются после гибели хозяина, они чрезвычайно устойчивы, выдерживают кипячение до 30 мин, сохраняются при быстром высушивании, замораживании. Дезинфицирующие средства (1% раствор формалина, 10% раствор едкого натрия) убивают их за 2 ч. В почве они способны сохраняться на протяжении нескольких десятилетий (до 60 лет) и прорастать как при попадании в живой организм, так и в почве при наличии благоприятных условий.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Резервуар инфекции — почва, в которой вследствие повторения биологических циклов (спора–вегетативная клетка) возбудитель длительно сохраняется и накапливается. Такая особенность *B. anthracis* способствует созданию долговременно активных почвенных очагов («проклятые» поля) и потенциально опасных территорий. Это приводит к периодическим эпизоотиям и случаям сибирской язвы у людей. Болезнь развивается при попадании в организм вегетативных клеток или спор возбудителя. Источники *B. anthracis* для человека — крупный (буйволы, коровы) и мелкий (козы, овцы) рогатый скот, лошади, верблюды, а также (в редких случаях) дикие животные (зайцы, волки, медведи, песцы и др.). Больные животные выделяют возбудитель с мочой, калом и другими выделениями. Заболеваемость людей зависит от степени распространения этой инфекции среди животных. Механизмы передачи возбудителя к человеку — контактный (при нарушении правил личной гигиены при уходе за больными животными, забое и разделке туш, снятии шкур, контакте с шерстью, шкурой и другими продуктами животноводства, контаминированными *B. anthracis*), аспирационный (воздушно-пылевым путём при вдыхании инфицированной пыли, костной муки), фекально-оральный (пищевой путь при употреблении мяса заражённого животного) и трансмиссивный (через укусы слепней, мух-жигалок, комаров). Факторы

передачи — почва, вода, воздух, пища, предметы быта, животные и продукты их жизнедеятельности, эктопаразиты.

Различают три типа заболеваемости сибирской язвой: профессионально-сельскохозяйственный, профессионально-индустриальный и бытовой. Профессионально-сельскохозяйственную заболеваемость в странах с умеренным климатом регистрируют преимущественно в животноводческих регионах в период с мая по октябрь. Вероятность возникновения заболевания зависит от дозы возбудителя, способа заражения и факторов резистентности макроорганизма. При контактном механизме передачи человек маловосприимчив к возбудителю и заражение возможно только при нарушении целостности кожи и слизистых оболочек. При воздушно-пылевом и алиментарном путях заражения восприимчивость составляет практически 100%. Больные люди не представляют опасности для окружающих. Иммунитет у переболевших нестойкий, известны случаи повторных заболеваний.

### МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Профилактические мероприятия подразделяются на ветеринарные и медико-санитарные.

Ветеринарная служба осуществляет выявление, своевременную диагностику, забой больных животных, эпизоотологическое обследование очага, обеззараживание трупов, уничтожение мяса, шкур, шерсти павших животных, текущую и заключительную дезинфекцию в очаге, разрабатывает мероприятия, направленные на оздоровление скотомогильников, пастбищ, неблагополучных по сибирской язве территорий, а также плановую иммунизацию живой сибиреязвенной вакциной сельскохозяйственных животных в неблагополучных пунктах. Комплекс медико-санитарных мероприятий включает:

- контроль за соблюдением общесанитарных норм при заготовке, хранении, транспортировке и переработке сырья животного происхождения;
- вакцинопрофилактику живой споровой сухой бескапсульной вакциной — двукратно планово (на неблагополучных по сибирской язве территориях) и внеплановую (по эпидемическим показаниям с последующей ревакцинацией ежегодно);
- своевременную диагностику, госпитализацию и лечение больных;
- эпидемиологические обследования очага, текущую и заключительную дезинфекцию (4% хлорамином);
- запрещено проводить посмертное вскрытие больных из-за возможности заражения спорами.

Лицам, соприкасающимся с больными людьми или животными, в целях профилактики вводят противосибиреязвенный иммуноглобулин и антибактериальные препараты в течение 5 дней (табл. 17-28, 17-29). Наблюдение за контактными ведётся в течение 14 дней.

**Таблица 17-28.** Схемы применения антибактериальных препаратов при экстренной профилактике сибирской язвы

Препарат	Способ применения	Разовая доза, г	Кратность применения в сутки	Продолжительность курса, сут
Доксициклин	Внутрь	0,2	1	7
Рифампицин	«	0,3	2	5
Ампициллин	«	1	3	5
Феноксиметилпенициллин	«	1	3	5
Ципрофлоксацин	«	0,25	2	5
Пефлоксацин	«	0,4	2	5
Офлоксацин	«	0,2	2	5



**Таблица 17-29.** Схемы применения антибактериальных препаратов при экстренной профилактике сибирской язвы после преднамеренного воздействия возбудителя в качестве агента биологического терроризма или биологического оружия

Препарат	Способ применения	Разовая доза	Кратность применения в сутки	Продолжительность курса, сут
<b>Доксициклин</b> Взрослые Дети: старше 8 лет, масса тела больше 45 кг старше 8 лет, масса тела меньше <45 кг младше 8 лет Беременные без симптоматики*	Внутрь	0,1 г 0,1 г 2,2 мг/кг 2,2 мг/кг 0,1 г	2 2 2 2 2	6 6 6 6 6
<b>Ципрофлоксацин</b> Взрослые Дети** Беременные без симптоматики	Внутрь	0,5 г 10–15 мг/кг 0,5 г	2 2 2	6 6 6
<b>Амоксициллин***</b> Дети Беременные без симптоматики	Внутрь	0,5 г	3	6

\* Беременные должны принимать доксициклин с осторожностью и только в тех случаях, когда есть противопоказания для других рекомендованных противомикробных препаратов.

\*\* Суточная доза ципрофлоксацина для детей не должна превышать 1 г.

\*\*\* Амоксициллин — препарат выбора для экстренной профилактики у беременных и детей, если возбудитель чувствителен к пенициллинам.

Большое значение имеет санитарно-просветительная работа среди населения.

## ПАТОГЕНЕЗ

Заражение происходит при попадании как вегетативной формы, так и спор возбудителя в организм человека, где они благодаря капсуле защищены от фагоцитоза и продуцируют экзотоксин, вызывающий повреждение эндотелия сосудов. Микроциркуляторные нарушения и повышение проницаемости сосудов — важное звено патогенеза сибирской язвы. В результате этих изменений в местах размножения возбудителя (кожа, лимфатические узлы, лёгкие, кишечная стенка) развиваются серозно-геморрагическое воспаление, периваскулярные кровоизлияния, геморрагические инфильтраты, резкий отёк. При заражении аэрозольным и алиментарным путями возбудитель легко преодолевает лимфатический барьер, распространяется гематогенно. Инфекция принимает генерализованный характер с массивным обменением органов (септицемия), сопровождаемая развитием ИТШ, тромбогеморрагического синдрома и полиорганной недостаточности. При перкутанном заражении генерализацию инфекции наблюдают редко. Воспаление ограничивается кожей, носит локальный характер, однако токсины вызывают повышенную проницаемость сосудов с развитием обширного отёка и местной анестезий.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период зависит от пути проникновения и инфицирующей дозы возбудителя. Выделяют кожную (наружную, локализованную) и генерализованную (внутреннюю, висцеральную, септическую) формы сибирской язвы. Генерализованные формы могут быть первичными (карбункул отсутствует) и вторичными (при наличии карбункула). Кожная форма подразделяется на кар-

бункулёзный, эдематозный, буллёзный, рожистоподобный и глазной варианты, а генерализованная форма — на лёгочный, кишечный и септический варианты.

Наиболее часто (95–98% всех случаев сибирской язвы) встречается кожная форма. Инкубационный период при кожной форме болезни составляет от 2 до 14 сут. При своевременной антибактериальной терапии заболевание протекает относительно доброкачественно и заканчивается выздоровлением. Чаще наблюдается карбункулёзный вариант.

В месте внедрения возбудителя (обычно на руках или голове) появляется красноватое или синеватое пятнышко, похожее на укус насекомого. Через несколько часов оно трансформируется в папулу медно-красного цвета, затем (в течение суток) в пузырьёк, заполненный серозно-геморрагическим содержимым. Больных беспокоят жжение и зуд. При расчёсывании или спонтанно пузырьёк вскрывается с образованием язвочки, покрытой тёмно-коричневым струпом, формируется сибиреязвенный карбункул. Он расположен на плотном инфильтрированном основании, окружён венчиком яркой гиперемии. Образующиеся вокруг дочерние пузырьки также вскрываются, поэтому размеры струпа увеличиваются до 0,5–3,0 см в диаметре и более. Вокруг карбункула развивается резкий распространённый отёк мягких тканей, имеющий желеобразную консистенцию. Болевая чувствительность в области карбункула и отёка из-за воздействия токсина на нервные окончания резко снижена или полностью отсутствует. Кожа в зоне отёка бледная. Регионарные лимфатические узлы плотные, подвижные, умеренно увеличены, слегка чувствительны при пальпации. При локализации карбункула в области кисти или предплечья возможен лимфангит. После уменьшения отёка (8–10-й день болезни) струп возвышается над поверхностью кожи, под ним идут процессы рубцевания и эпителизации язвы. Через 10–30 дней струп отторгается, язва полностью рубцуется. Карбункулы могут быть единичными и множественными (до десяти и более).

При локализации карбункула на лице или на шее иногда развивается тяжело протекающий эдематозный вариант кожной формы болезни. Обширный отёк распространяется на клетчатку грудной клетки и даже живота. При распространении отёка на мягкие ткани глотки возможна асфиксия. В зоне отёка образуются пузырьки, после вскрытия которых формируются обширные участки некроза. Возможен также буллёзный вариант (вместо типичного карбункула образуются пузыри, заполненные серозно-геморрагическим экссудатом) и рожистоподобный вариант с наличием гиперемии кожи в области отёка. При кожной форме болезни общее состояние больного в первый день болезни остаётся удовлетворительным, на 2–3-й день появляются озноб, слабость, головная боль, температура тела поднимается до 38–40 °С, отмечают тахикардию, артериальную гипотензию. Температура тела остаётся повышенной в течение 3–7 дней, затем критически падает до нормы, общее состояние пациента быстро улучшается, уменьшается отёк в области карбункула, а потом струп отторгается и наступает полное выздоровление.

Значительно реже после кратковременного улучшения внезапно появляется озноб, резко ухудшается общее состояние и развивается генерализованная инфекция. В настоящее время при современной антибиотикотерапии заболевание протекает относительно доброкачественно и заканчивается выздоровлением. Летальность при кожной форме болезни не превышает 2–3% при лечении, без антибиотикотерапии достигает 20%.

Первичная генерализованная форма сибирской язвы развивается при аэрогенном или алиментарном пути заражения и крайне редко — при внедрении возбудителя через кожу или слизистую оболочку (например, губ). При этом в месте внедрения возбудителя карбункул не формируется. Генерализованная форма характеризуется бурным началом, потрясающим ознобом, гипертермией, резко выраженными симптомами интоксикации, головной болью, рвотой, тахикардией,



прогрессирующей гипотензией, глухостью тонов сердца. Часто увеличиваются печень и селезёнка, появляются геморрагическая сыпь на коже, цианоз, симптомы поражения ЦНС. При лёгочном варианте в первый день болезни возможны головная боль, боли в мышцах, катаральные явления, поэтому часто диагностируют ОРЗ или грипп, но уже через несколько часов развивается интоксикационный синдром, температура достигает 39–41 °С и на первый план выступают такие симптомы, как чувство удушья, боли в грудной клетке при дыхании, одышка, кашель с пенистой кровянистой мокротой, которая быстро сворачивается в виде желе. Кожа становится бледной, возникают тахикардия, глухость тонов сердца, быстро прогрессирует падение АД. Стремительно нарастают симптомы ДН. При перкуссии грудной клетки выявляют укорочение перкуторного звука и ослабление дыхания в нижних отделах лёгких в связи с развитием плеврита. Выслушиваются разнокалиберные влажные хрипы. Смерть наступает на 2–3-й день болезни от ИТШ и ДН. Летальность составляет 80–100%. Положительный прогноз возможен при начале комплексной терапии до развития картины шока.

Для кишечного варианта болезни, помимо общих симптомов, с первого дня болезни характерны режущие боли, преимущественно в нижней части живота, кровавая рвота, частый жидкий стул с примесью крови, быстро развивающиеся парез кишечника и перитонит. Исход также неблагоприятный. При всех вариантах болезни возможны осложнения: ИТШ, сепсис, менингит, ОДН.

## ДИАГНОСТИКА

Диагноз кожной формы болезни устанавливают на основании характерных местных изменений: наличия чёрного струпа с венчиком гиперемии («чёрный уголёк на красном фоне»), студенистого безболезненного отёка и регионарного лимфаденита, появления общих симптомов после формирования карбункула. Особое значение для диагностики имеют эпидемиологические данные (профессия, уход за скотом, забой, разделка туш, работа с кожами, шкурами и т.д., ношение изделий из кожи и меха нефабричной выделки, употребление мяса, не прошедшего ветеринарно-санитарного контроля, особенно при вынужденном забое больных животных). При генерализованной форме болезни установить диагноз без эпидемиологических и лабораторных данных сложно.

Основу этиологической лабораторной диагностики составляют:

- бактериологические исследования, проходящие в три этапа: микроскопия мазков из патологического материала, выделение на питательных средах чистой культуры возбудителя и изучение его свойств, биологическая проба на лабораторных животных;
- выявление генетического материала возбудителя методом ПЦР;
- серологические исследования;
- иммуногистохимические исследования;
- кожно-аллергическая проба с антраксином.

При подозрении на кожную форму для бактериологического исследования берут содержимое пузырьков или карбункулов, отделяемое язвы, отторгнутый струп и кровь.

Если предполагают генерализованную форму, для лабораторного исследования берут кровь из локтевой вены, мочу, рвотные массы, испражнения, СМЖ (при наличии симптомов менингита), мокроту. При бактериологическом исследовании возбудитель обнаруживают методом бактериоскопии и люминесцентной микроскопии. В материале бактерии располагаются парами или в виде цепочек, окружённых общей капсулой. Споры, как правило, расположены по центру. Эти же субстраты используют для посева на питательные среды, чтобы выделить чистую культуру возбудителя, а также для постановки биопробы на лабораторных животных.

Из серологических методов для подтверждения диагноза используют метод флюоресцирующих антител, РНГА (РПГА), ИФА.

При подозрении на кожную форму сибирской язвы можно выполнить пункционную биопсию кожи в центре первичного аффекта с последующим иммуногистохимическим исследованием полученного материала или окраской серебром. Разработаны тест-системы для определения генетического материала возбудителя сибирской язвы методом ПЦР. Применяют кожно-аллергическую пробу с антраксином, которая с 3-го дня болезни становится положительной в 82% случаев. При исследовании животноводческого сырья (шкур, шерсть) применяют реакцию термопреципитации по Асколи и другие методы.

При генерализованном варианте необходимо рентгенологическое исследование лёгких. При подозрении на кишечный вариант показано УЗИ органов брюшной полости, при клинических признаках менингита — ЛП. В крови обнаруживают умеренно выраженные воспалительные изменения, тромбоцитопению, при исследовании мочи — признаки токсического нефроза.

### Дифференциальная диагностика

При кожной форме дифференциальную диагностику проводят с фурункулом, карбункулом, флегмоной, рожей, укусом насекомых, иногда с кожной формой туляремии и чумы. Для фурункула и карбункула характерна резкая болезненность, наличие гноя под коркой, отсутствие распространённого отёка. При роже лихорадка и интоксикация предшествуют местным изменениям, характерны резкая эритема на коже, умеренная болезненность, чёткая граница между участком поражения и здоровой кожей. При повышенной чувствительности к ядам некоторых насекомых (оса, шершень, пчела, муравей и др.) возможно появление в месте укуса гиперемии, резкого плотного отёка с наличием болезненности и следом от укуса в виде точки в центре. При этом возможны лихорадка и интоксикация. Все эти симптомы развиваются в течение нескольких часов после болезненного укуса.

При кожной форме туляремии первичный аффект (язвочка) малоболезнен. Отсутствуют инфильтрация и отёк мягких тканей, обнаруживают регионарный бубон. При чуме кожные поражения резко болезненны, имеются геморрагии на коже, выраженная интоксикация.

Дифференциальную диагностику генерализованной формы болезни проводят с сепсисом, менингококкемией, лёгочной формой чумы, крупозной пневмонией, гнойным менингитом, острыми кишечными инфекциями, перитонитом, непроходимостью кишечника. Без соответствующих эпидемиологических и лабораторных данных дифференциальная диагностика представляет большие трудности, часто диагноз устанавливают после смерти.

### ПРИМЕР ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА

A22.0. Сибирская язва, кожная форма, тяжёлое течение болезни (из отделяемого карбункула выделена культура *B. anthracis*).

Больные с установленным диагнозом или подозрением на сибирскую язву подлежат экстренной госпитализации с соблюдением всех правил транспортировки и санитарно-эпидемиологического режима и изоляции в боксах или отдельных палатах.

### ЛЕЧЕНИЕ

Режим — постельный до нормализации температуры. Диета — стол № 13, в тяжёлых случаях — энтерально-парентеральное питание. Лечение сибирской язвы включает этиотропную и патогенетическую терапию, проводимую в зависимости от формы болезни и имеющихся клинико-лабораторных синдромов. Этиотропная терапия представлена в схемах лечения разных форм болезни (табл. 17-30–17-33).

**Таблица 17-30.** Схема применения антибактериальных препаратов для лечения сибирской язвы (кожная форма с лёгким течением)

Препарат	Способ применения	Разовая доза, г	Кратность применения в сут	Продолжительность курса, сут
Ампициллин	Внутрь	0,5	4	7
Доксициклин	Внутрь	0,2	2	7
Рифампицин	Внутрь	0,45	2	7
Пефлоксацин	Внутрь	0,4	2	7
Офлоксацин	Внутрь	0,2	3	7
Ципрофлоксацин	Внутрь	0,25–0,75	2	7
Бензилпенициллин	В/м	1 млн ЕД	4	7
Гентамицин	Внутрь	0,08	3	7
Амикацин	Внутрь	0,5	2	7
Левомецетина сукцинат натрия*	В/в	70–100 мг/кг	1	7

**Таблица 17-31.** Схема применения антибактериальных препаратов при лечении сибирской язвы (тяжёлое течение)

Препарат	Способ применения	Разовая доза, г	Кратность применения в сутки	Продолжительность курса, сут
Бензилпенициллин	В/м, в/в	1 млн ЕД	6	14–21
Ампициллин	В/м	2–3	4	14
Рифампицин	В/м, в/в	0,3	2	14–21
Доксициклин	В/в	0,2	2	10–14
Гентамицин	В/м, в/в	0,16	2–3	10
Амикацин	В/м, в/в	0,5	2	10
Ципрофлоксацин	В/в	0,2	2	10
Пефлоксацин	В/в	0,4	2	10
Рифампицин + ампициллин	В/м, в/в	0,45 + 2	1	14
	В/м		4	14
Рифампицин + доксициклин	В/м, в/в	0,45 + 0,2	1	14
	В/в		1	14

**424** КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЗАБОЛЕВАНИЯМ**Таблица 17-32.** Схемы применения антибактериальных препаратов при лечении ингаляционной формы сибирской язвы в случаях актов биологического терроризма

Категории пострадавших	Начальная терапия (внутривенное введение)	Продолжительность курса, сут
Взрослые	Ципрофлоксацин по 500 мг каждые 12 ч или доксициклин 100 мг каждые 12 ч и один или два дополнительных антимикробных препарата	Начинают с внутривенного введения, далее приём внутрь, в зависимости от клинического течения: ципрофлоксацин по 500 мг два раза в сутки или доксициклин по 100 мг два раза в сутки. Продолжительность 6 сут
Дети	Каждые 12 ч ципрофлоксацин в дозе 10–15 мг/кг массы тела или доксициклин:	Начинают с внутривенного введения, далее приём внутрь каждые 12 ч, в зависимости от клинического течения: ципрофлоксацин в дозе 10–15 мг/кг массы тела или доксициклин:
в возрасте старше 8 лет при массе тела более 45 кг	по 100 мг	по 100 мг
в возрасте старше 8 лет при массе тела 45 кг и менее	по 2,2 мг/кг	по 2,2 мг/кг
в возрасте 8 лет и младше	по 2,2 мг/кг	по 2,2 мг/кг
	+ 1–2 дополнительных антимикробных препарата	Продолжительность 6 сут
Беременные	Такая же, как для остальных взрослых. Высокая смертность превышает риск осложнений антибиотикотерапии	Начинают с внутривенного введения, далее приём внутрь, в зависимости от клинического течения; схемы такие же, как и для остальных взрослых
Лица с иммунодефицитными состояниями	Такая же, как для взрослых и детей без иммунодефицита	Такая же, как для взрослых и детей без иммунодефицита

**Таблица 17-33.** Схема применения антибактериальных препаратов при лечении кожной формы сибирской язвы в случаях актов биологического терроризма

Категории пострадавших	Начальная терапия (приём внутрь)	Продолжительность курса, сут
Взрослые	Ципрофлоксацин по 500 мг два раза в сутки или доксициклин по 100 мг два раза в сутки	6
Дети	Ципрофлоксацин 10–15 мг/кг массы тела каждые 12 ч или доксициклин каждые 12 ч:	6
в возрасте старше 8 лет при массе тела более 45 кг	по 100 мг	
в возрасте старше 8 лет при массе тела 45 кг и менее	по 2,2 мг/кг	
в возрасте 8 лет и младше	по 2,2 мг/кг	
Беременные	Ципрофлоксацин по 500 мг два раза в сутки или доксициклин по 100 мг два раза в сутки	6 сут
Лица с иммунодефицитными состояниями	Такая же, как для взрослых и детей без иммунодефицита	6 сут

Одновременно с этиотропной терапией однократно вводят специфический противосибиреязвенный иммуноглобулин в дозе 20–100 мл внутримышечно (доза зависит от тяжести состояния). Местная терапия заключается только в обработке поражённых участков кожи растворами антисептиков. Повязки не накладывают. Хирургическое вмешательство противопоказано, поскольку оно способствует генерализации инфекции. При развитии ИТШ, распространённых отёков лица и шеи рекомендуется вводить преднизолон в дозе 90–240 мг. По индивидуальным показаниям проводят дезинтоксикационную терапию. При генерализованной форме болезни антибиотикотерапию сочетают с интенсивной дезинтоксикацией, мероприятиями, направленными на борьбу с гемодинамическими нарушениями. Применяют внутривенные перфузии полиионных растворов в объёме, необходимом для восстановления объёма циркулирующей крови, микроциркуляции, водно-электролитного баланса (2–5 л), ежедневно с добавлением 100 мл полиглюкина, реополиглюкина или гемодеза. Используют оксигенотерапию, гипербарическую оксигенацию, методы экстракорпоральной детоксикации.

### Примерные сроки нетрудоспособности

Выписку выздоравливающих пациентов при кожной форме сибирской язвы осуществляют после отторжения струпа и формирования рубца. Пациентов, перенёвших генерализованные формы болезни, выписывают после полного клинического выздоровления и двукратного отрицательного результата бактериологических исследований, проводимых с интервалом 5 дней. Диспансеризация не регламентирована.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Лобзин Ю.В. Учебник для медицинских вузов // Инфекционные болезни. — М.: Медицина, 2001. — С. 491–497.

Маринин Л.И., Онищенко Г.Г., Степанов А.В. и др. Сибирская язва: актуальные аспекты микробиологии, эпидемиологии, клиники, диагностики, лечения и профилактики. — М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 1999.

Покровский В.И., Черкасский Б.Л. Сибирская язва // Эпидемиология и инфекц. болезни. — 2002. — № 2. — С. 57–60.

Юшук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. — М.: Медицина, 2007. — 1032 с.

## СТРЕПТОКОККОВЫЕ ИНФЕКЦИИ

Стрептококковые инфекции — группа инфекционных болезней, вызываемых стрептококками различных серологических групп, с воздушно-капельным и алиментарным путём передачи возбудителя, протекающих с лихорадкой, интоксикацией, местными нагноительными процессами и развитием постстрептококковых аутоиммунных (ревматизм, гломерулонефрит) осложнений.

### КОДЫ ПО МКБ-10

A38. Скарлатина.

A40. Стрептококковая септицемия.

A40.0. Септицемия, вызванная стрептококком группы А.

A40.1. Септицемия, вызванная стрептококком группы В.

A40.2. Септицемия, вызванная стрептококком группы D.

A40.3. Септицемия, вызванная *Streptococcus pneumoniae*.

A40.8. Другие стрептококковые септицемии.

A40.9. Стрептококковая септицемия неуточнённая.

- A46. Рожа.
- A49.1. Стрептококковая инфекция неуточнённая.
- B95. Стрептококки и стафилококки как причина болезней, классифицированных в других рубриках.
- B95.0. Стрептококки группы А как причина болезней, классифицированных в других рубриках.
- B95.1. Стрептококки группы В как причина болезней, классифицированных в других рубриках.
- B95.2. Стрептококки группы D как причина болезней, классифицированных в других рубриках.
- B95.3. *Streptococcus pneumoniae* как причина болезней, классифицированных в других рубриках.
- B95.4. Другие стрептококки как причина болезней, классифицированных в других рубриках.
- B95.5. Неуточнённые стрептококки как причина болезней, классифицированных в других рубриках.
- G00.2. Стрептококковый менингит.
- M00.2. Другие стрептококковые артриты и полиартриты.
- P23.3. Врождённая пневмония, вызванная стрептококком группы В.
- P23.6. Врождённая пневмония, вызванная другими бактериальными агентами (стрептококком, за исключением группы В).
- P36.0. Сепсис новорождённого, обусловленный стрептококком группы В.
- P36.1. Сепсис новорождённого, обусловленный другими и неуточнёнными стрептококками.
- Z22.3. Носительство возбудителей других уточнённых бактериальных болезней (стрептококков).

## ЭТИОЛОГИЯ

Возбудители — неподвижные факультативно-анаэробные грамположительные кокки рода *Streptococcus* семейства *Streptococcaceae*. Род включает в себя 38 видов, различающихся особенностями метаболизма, культурально-биохимическими свойствами и антигенной структурой. Деление клеток происходит только в одной плоскости, поэтому они расположены парами (диплококки) или образуют цепочки разной длины. Некоторые виды имеют капсулу. Возбудители способны к росту при температуре 25–45 °С; температурный оптимум — 35–37 °С. На плотных питательных средах образуют колонии диаметром 1–2 мм. На средах с кровью колонии некоторых видов окружены зоной гемолиза. Облигатный признак, характеризующий всех представителей рода стрептококков, — отрицательные бензидиновый и каталазный тесты. Стрептококки устойчивы в окружающей среде; в течение многих месяцев они способны сохраняться в высохшем гное или мокроте. Возбудители выдерживают нагревание до 60 °С в течение 30 мин; под действием дезинфицирующих веществ погибают в течение 15 мин.

По структуре группоспецифических полисахаридных антигенов (субстанция С) клеточной стенки выделяют 17 серологических групп стрептококков, обозначаемых латинскими буквами (А–О). Внутри групп стрептококки разделяют на серологические варианты по специфичности белковых М-, Р-, и Т-антигенов. Стрептококки группы А имеют широкий спектр суперантигенов: эритрогенные токсины А, В и С, экзотоксин F (митогенный фактор), стрептококковый суперантиген (SSA), эритрогенные токсины (SpeX, SpeG, SpeH, SpeJ, SpeZ, SmeZ-2). Суперантигены способны к взаимодействию с антигенами главного комплекса гистосовместимости, экспрессированными на поверхности антигенпрезентирующих клеток, и с вариабельными участками β-цепи Т-лимфоцитов, вызывая их пролиферацию и мощный выброс цитокинов, ФНО-α и γ-интерферона. Кроме

того, стрептококк группы А способен продуцировать биологически активные экстрацеллюлярные вещества: стрептолизины О и S, стрептокиназу, гиалуронидазу, ДНКазу В, стрептодорназу, липопротеиназу, пептидазу и др.

Клеточная стенка стрептококка включает капсулу, белковый, полисахаридный (группоспецифический антиген) и мукопротеидный слой. Важный компонент стрептококков группы А — белок М, напоминающий по структуре фимбрии грам-отрицательных бактерий. Белок М (типоспецифический антиген) — основной фактор вирулентности. Антитела к нему обеспечивают длительную невосприимчивость к повторному заражению, однако по структуре белка М выделяют более 110 серологических типов, что значительно снижает эффективность гуморальных защитных реакций. Белок М ингибирует фагоцитарные реакции, непосредственно действуя на фагоциты, маскируя рецепторы для компонентов комплемента и опсонин и адсорбируя на своей поверхности фибриноген, фибрин и продукты его деградации. Он обладает свойствами суперантигена, вызывая поликлональную активацию лимфоцитов и образование антител с низким аффинитетом. Подобные свойства играют существенную роль в нарушении толерантности к тканевым антигенам и в развитии аутоиммунной патологии.

Свойствами типоспецифических антигенов обладают также Т-белок клеточной стенки и липопротеиназа (фермент, гидролизующий липидсодержащие компоненты крови млекопитающих). Стрептококки разных М-вариантов могут иметь один и тот же Т-тип или комплекс Т-типов. Распределение серотипов липопротеиназы точно соответствует определённым М-типам, но этот фермент продуцируют около 40% штаммов стрептококка. Антитела к Т-белку и липопротеиназе протективными свойствами не обладают. Капсула содержит гиалуроновую кислоту — один из факторов вирулентности. Она защищает бактерии от антимикробного потенциала фагоцитов и облегчает адгезию к эпителию. Гиалуроновая кислота обладает свойствами антигена. Бактерии способны самостоятельно разрушать капсулу при инвазии в ткани, синтезируя гиалуронидазу. Третьим по значимости фактором патогенности является С5а-пептидаза, подавляющая активность фагоцитов. Фермент расщепляет и инактивирует С5а-компонент комплемента, выступающий мощным хемоаттрактантом.

Стрептококки группы А продуцируют различные токсины. Титры антител к стрептолизину О имеют прогностическое значение. Стрептолизин S демонстрирует гемолитическую активность в анаэробных условиях и вызывает поверхностный гемолиз на кровяных средах. Оба гемолизина разрушают не только эритроциты, но и другие клетки: стрептолизин О повреждает кардиомиоциты, а стрептолизин S — фагоциты. Некоторые штаммы стрептококков группы А синтезируют кардиогепатический токсин. Он вызывает поражения миокарда и диафрагмы, а также образование гигантоклеточных гранулём в печени.

Основную часть изолятов стрептококков группы В составляют *S. agalactiae*. В последние годы они всё больше привлекают внимание медицинских работников. Стрептококки группы В обычно колонизируют носоглотку, ЖКТ и влагалище. Выделяют следующие серологические варианты стрептококков группы В: Ia, Ib, Ic, II и III. Бактерии сероваров Ia и III тропны к тканям ЦНС и дыхательных путей; часто вызывают менингиты у новорождённых.

Среди прочих видов важное диагностическое значение имеют пневмококки (*S. pneumoniae*), вызывающие большинство внебольничных пневмоний у человека. Они не содержат группового антигена и серологически неоднородны. По структуре капсульных антигенов выделяют 84 серологических варианта пневмококков.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Резервуар и источник инфекции — больные с различными клиническими формами острых стрептококковых заболеваний и носители патогенных стрептокок-



ков. Наибольшую опасность с эпидемиологической точки зрения представляют больные, у которых очаги локализуются в верхних дыхательных путях (скарлатина, ангина). Они высокозаразны, а выделяемые ими бактерии содержат основные факторы вирулентности — капсулу и белок М. Заражение от таких больных наиболее часто приводит к развитию манифестной инфекции у восприимчивых лиц. Пациенты, у которых очаги стрептококковой инфекции локализируются за пределами дыхательных путей (стрептококковая пиодермия, отит, мастоидит, остеомиелит и др.), не так заразны, что связано с менее активным выделением возбудителя из организма.

Продолжительность заразного периода у больных с острой стрептококковой инфекцией зависит от способа лечения. Рациональная антибиотикотерапия больных скарлатиной и ангиной освобождает организм от возбудителя в течение 1,5–2 сут. Препараты (сульфаниламиды, тетрациклины), к которым стрептококки группы А полностью или частично утратили чувствительность, формируют реконвалесцентное носительство у 40–60% переболевших.

В коллективах, где присутствуют 15–20% длительных носителей, обычно постоянно циркулирует стрептококк. Считают, что носительство опасно для окружающих при величине микробного очага более  $10^3$  КОЕ (колониеобразующих единиц) на тампон. Уровень такого носительства значителен — около 50% здоровых носителей стрептококков группы А. Среди культур возбудителя, выделенных от носителей, вирулентные штаммы встречаются в несколько раз реже, чем среди штаммов, выделенных от больных. Носительство стрептококков групп В, С и G в глотке наблюдают значительно реже, чем носительство стрептококков группы А. По разным данным, для 4,5–30% женщин типично носительство стрептококков группы В во влагалище и прямой кишке. Локализация возбудителя в организме во многом определяет пути его выведения.

Механизм передачи инфекции — аэрозольный (воздушно-капельный), реже — контактный (пищевой путь и передача через загрязнённые руки и предметы обихода). Заражение обычно происходит при тесном длительном общении с больным или носителем. Возбудитель выделяется в окружающую среду чаще всего при экспираторных актах (кашель, чиханье, активный разговор). Заражение происходит при вдыхании образующегося воздушно-капельного аэрозоля. Скученность людей в помещениях и длительное тесное общение усугубляют вероятность заражения. При этом следует учитывать, что на расстоянии более 3 м этот путь передачи практически невозможен.

Факторами передачи возбудителя служат грязные руки, предметы обихода и инфицированная пища. Дополнительные факторы, способствующие передаче возбудителя, — низкая температура и высокая влажность воздуха в помещении. Стрептококки группы А, попадая в определённые пищевые продукты, способны к размножению и длительному сохранению вирулентных свойств. Так, известны вспышки ангины или фарингита при употреблении молока, компотов, сливочного масла, салатов из варёных яиц, омаров, моллюсков, бутербродов с яйцами, ветчиной и др.

Риску развития гнойных осложнений стрептококкового генеза подвержены раненые, обожжённые, больные в послеоперационном периоде, а также роженицы и новорождённые. Возможна аутоинфекция, а также передача стрептококков группы В, вызывающих урогенитальные инфекции, половым путём. При патологии неонатального периода факторами передачи выступают инфицированные околоплодные воды. В 50% случаев возможно инфицирование при прохождении плода через родовые пути.

Естественная восприимчивость людей высока. Противострептококковый иммунитет носит антитоксический и антимикробный характер. Кроме того, имеет место сенсibilизация организма по типу ГЗТ, с которой связан патогенез многих



постстрептококковых осложнений. Иммуитет у больных, перенёсших стрептококковую инфекцию, типоспецифический. Возможно повторное заболевание при инфицировании другим сероваром возбудителя. Антитела к белку М обнаруживают почти у всех больных со 2–5-й недели болезни и в течение 10–30 лет после заболевания. Часто их определяют в крови новорождённых, однако к 5-му месяцу жизни они исчезают.

Стрептококковая инфекция распространена повсеместно. В районах умеренного и холодного климата заболеваемость глоточными и респираторными формами инфекции составляет 5–15 случаев на 100 человек. В южных районах с субтропическим и тропическим климатом основное значение приобретают кожные поражения (стрептодермия, импетиго), частота которых среди детей в определённые сезоны достигает 20% и более. Небольшие травмы, укусы насекомых и несоблюдение правил гигиены кожи предрасполагают к их развитию.

Возможна внутрибольничная стрептококковая инфекция в родовспомогательных учреждениях; детских, хирургических, отоларингологических, глазных отделениях стационаров. Заражение происходит как эндогенным, так и экзогенным (от носителей стрептококков среди персонала и больных) путём при инвазивных лечебно-диагностических манипуляциях.

Цикличность — одна из характерных особенностей эпидемического процесса при стрептококковых инфекциях. Помимо хорошо известной цикличности с интервалом 2–4 года, имеет место периодичность с интервалом 40–50 лет и более. Особенность этой волнообразности — в возникновении и исчезновении особо тяжёлых клинических форм. Значительное число случаев скарлатины и тонзиллофарингитов осложнено гнойно-септическими (отит, менингит, сепсис) и иммунопатологическими (ревматизм, гломерулонефрит) процессами. Тяжёлые генерализованные формы инфекции с сопутствующими глубокими поражениями мягких тканей ранее обозначали термином «стрептококковая гангрена». С середины 80-х гг. во многих странах отмечен рост заболеваемости стрептококковой инфекцией, который совпал с изменениями в нозологической структуре болезней, вызываемых *S. pyogenes*. Вновь стали регистрировать групповые случаи заболеваемости тяжёлыми генерализованными формами, часто заканчивающиеся летально [синдром токсического шока (СТШ), септицемия, некротический миозит, фасцит и др.]. В США ежегодно регистрируют 10–15 тыс. случаев инвазивной стрептококковой инфекции, из них 5–19% (500–1500 случаев) составляет некротический фасцит.

Широкое применение лабораторных методов исследования позволило установить, что возврат инвазивных стрептококковых заболеваний связан со сменой серотипов возбудителя, циркулирующих в популяции: на смену М-серотипам пришли ревматогенные и токсигенные серотипы. Кроме того, возросла заболеваемость ревматической лихорадкой и токсикоинфекциями (токсический тонзиллофарингит, скарлатина и СТШ).

В России в конце 80-х — начале 90-х гг. отмечено преобладание серотипов возбудителя, причастных к возникновению тяжёлых генерализованных форм инфекции. В настоящее время в России ежегодно регистрируют 6–8 млн случаев респираторных стрептококковых инфекций.

Экономический ущерб, наносимый стрептококковыми инфекциями и их последствиями, примерно в 10 раз выше, чем таковой от вирусного гепатита. Среди изучаемых стрептококкозов экономически наиболее значима ангина (57,6%), ОРЗ стрептококковой этиологии (30,3%), рожа (9,1%), скарлатина и активный ревматизм (1,2%) и, наконец, острые нефриты (0,7%).

Заболевания первичной стрептококковой инфекцией составляют 50–80% сезонной заболеваемости. Заболеваемость респираторной стрептококковой инфекцией

имеет выраженную осенне-зимне-весеннюю сезонность. Сезонный уровень заболеваемости определяют в основном дети, посещающие дошкольные учреждения. На сроки сезонного повышения заболеваемости решающее влияние оказывают формирование или обновление организованных коллективов и их численность.

В организованных коллективах, обновляемых один раз в год, наблюдают однократный сезонный рост инфекции. При двукратном обновлении отмечают двукратные сезонные подъёмы заболеваемости, особенно характерные для воинских коллективов. Первый максимум заболеваемости, связанный с весенним призывом, наблюдают в июне–июле, второй, обусловленный осенним призывом, — в декабре–январе.

### МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

При отсутствии средств специфической профилактики заболеваний, передающихся аэрозольным путём, при множестве стёртых и бессимптомных форм инфекции не так просто снизить заболеваемость стрептококковой инфекцией, поэтому особое значение приобретают противозидемические мероприятия в организованных коллективах.

Основа профилактики респираторных стрептококковых инфекций в таких коллективах — ранняя и активная диагностика, изоляция и полноценное этиотропное лечение заболевших. Препараты пенициллинового ряда предупреждают групповые заболевания скарлатиной и снижают уровень заболеваемости ангиной и стрептококковыми ОРЗ. Для купирования вспышек респираторных стрептококковых заболеваний в организованных коллективах проводят всеобщую экстренную профилактику препаратами пенициллинового ряда. Для этого всем лицам, контактировавшим с больными, вводят однократно внутримышечно бициллин-5\* (дошкольникам — 750 000 ЕД, школьникам и взрослым — 1 500 000 ЕД) или бициллин-1\* (дошкольникам — 600 000 ЕД, школьникам и взрослым — 1 200 000 ЕД). В воинских контингентах, относящихся к группам высокого риска по респираторной стрептококковой инфекции, экстренную профилактику целесообразно проводить непосредственно после формирования коллективов и до начала сезонного подъёма заболеваемости (экстренная профилактика превентивного типа). В других коллективах, где сезонные подъёмы заболеваемости относительно невысоки или не носят закономерного характера, можно применять прерывающий тип экстренной профилактики. В этом случае её осуществляют в период эпидемического подъёма заболеваемости.

В организованных детских и взрослых коллективах, больничных условиях санитарно-гигиенические мероприятия (уменьшение численности коллектива, его скученности, общие санитарные мероприятия, дезинфекционный режим) уменьшают вероятность воздушно-капельной и контактно-бытовой передачи возбудителя. Профилактику алиментарного пути заражения проводят по тем же направлениям, что и при кишечных инфекциях.

### Мероприятия в эпидемическом очаге

Решающее значение придают мероприятиям, направленным на обезвреживание источников инфекции (больные, реконвалесценты, носители) и профилактику постстрептококковых осложнений. Лечение препаратами пенициллинового ряда осуществляют в течение десяти дней (рекомендации ВОЗ) — этого достаточно для полной санации больных как источников инфекции и для того, чтобы предупредить развитие постстрептококковых осложнений.

### ПАТОГЕНЕЗ

Чаще всего заболевания возникают после попадания стрептококков на слизистые оболочки зева и носоглотки. Липотейхоевая кислота, входящая в состав клеточной стенки, М- и F-белки обеспечивают адгезию возбудителя к поверхности

миндалин или другим лимфоидным клеткам. Белок М способствует устойчивости бактерий к антимикробному потенциалу фагоцитов, связывает фибриноген, фибрин и продукты его деградации. При размножении стрептококков выделяются токсины, вызывающие воспалительную реакцию тканей миндалин. При попадании стрептококков по лимфатическим путям в лимфатические узлы возникает регионарный (углочелюстной) лимфаденит. Токсичные компоненты, проникая в кровь, обуславливают генерализованное расширение мелких сосудов (клинически — гиперемия и точечная сыпь). Аллергический компонент, нарушающий проницаемость сосудов, считают причиной развития гломерулонефрита, артритов, эндокардитов и др. Септический компонент приводит к накоплению возбудителя в различных органах и системах и развитию очагов гнойного воспаления. Наличие общих перекрёстно реагирующих антигенных детерминант у стрептококков группы А (белок М, нетипоспецифические белки, А-полисахарид и др.) и сарколеммы миофибрилл сердца и тканей почек определяет развитие аутоиммунных процессов, приводящих к ревматизму и гломерулонефриту. Молекулярная мимикрия — основной патогенетический фактор стрептококковой инфекции при этих заболеваниях: антитела к антигенам стрептококков реагируют с аутоантигенами хозяина. С другой стороны, белок М и эритрогенный токсин проявляют свойства суперантигенов и вызывают пролиферацию Т-клеток, активируя каскадную реакцию эффекторного звена иммунной системы и выброс медиаторов с цитотоксическими свойствами: ИЛ, ФНО- $\alpha$ , интерферона-гамма. Инфильтрация лимфоцитов и локальное действие цитокинов играют важную роль в патогенезе инвазивных стрептококковых инфекций (при целлюлитах, некротических фасцитах, поражениях кожи, внутренних органов). Важную роль в патогенезе инвазивной стрептококковой инфекции отводят ФНО- $\alpha$ , ЛПС собственной грамотрицательной микрофлоры и его синергическому взаимодействию с эритрогенным токсином *S. pyogenes*.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

**Клинические формы стрептококковой инфекции.** Клинические симптомы стрептококковых инфекций разнообразны и зависят от вида возбудителя, локализации патологического процесса и состояния инфицированного организма. Болезни, вызываемые стрептококками группы А, можно разделить на первичные, вторичные и редко встречающиеся формы. К первичным формам относят стрептококковые поражения ЛОР-органов (ангина, фарингит, ОРЗ, отит и др.), кожи (импетиго, эктима), скарлатину, рожу. Среди вторичных форм выделяют заболевания с аутоиммунным механизмом развития (негнойные) и токсико-септические заболевания. К вторичным формам заболевания с аутоиммунным механизмом развития относят ревматизм, гломерулонефрит, васкулиты, а к токсико-септическим заболеваниям — метатонзиллярный и перитонзиллярный абсцессы, некротические поражения мягких тканей, септические осложнения. К редким формам причисляют некротический фасцит и миозит; энтерит; очаговые поражения внутренних органов, СТШ, сепсис и др.

### Клико-лабораторные признаки инвазивной стрептококковой инфекции

- Падение систолического АД до уровня 90 мм рт.ст. и ниже.
- Мультиорганные поражения с вовлечением двух органов и более:
  - ✧ поражение почек: содержание креатинина у взрослых равно или превышает 2 мг/дл, а у детей в два раза больше возрастной нормы;
  - ✧ коагулопатия: количество тромбоцитов менее  $100 \times 10^6$ /л; усиление внутрисосудистого свёртывания крови; незначительное содержание фибриногена и присутствие продуктов его распада;
  - ✧ поражение печени: возрастная норма содержания трансаминаз и общего билирубина превышена в два раза и более;

- ◇ острый РДС: острое начало диффузной лёгочной инфильтрации и гипоксемии (при этом отсутствуют признаки поражения сердца); повышение проницаемости капилляров; распространённый отёк (наличие жидкости в плевральной или перитонеальной области); снижение содержания альбумина в крови;
- ◇ распространённая эритематозная пятнистая сыпь с десквамацией эпителия;
- ◇ некроз мягких тканей (некротический фасцит или миозит).

• Лабораторный критерий — выделение стрептококка группы А.

Случаи стрептококковой инфекции разделяют на:

- вероятные — наличие клинических признаков болезни при отсутствии лабораторного подтверждения или при выделении другого возбудителя; выделение стрептококка группы А из нестерильных сред организма;
- подтверждённые — наличие перечисленных признаков болезни с выделением стрептококка группы А из обычно стерильных сред организма (кровь, СМЖ, плевральная или перикардальная жидкость).

Различают четыре стадии развития инвазивной формы стрептококковой инфекции:

I стадия — наличие локализованного очага и бактериемии (при тяжёлых формах тонзиллофарингитов и стрептодермий рекомендованы посевы крови);

II стадия — циркуляция бактериальных токсинов в крови;

III стадия — выраженный цитокиновый ответ макроорганизма;

IV стадия — поражение внутренних органов и токсический шок или коматозное состояние.

Чаще заболевают молодые люди. Инвазивной форме стрептококковой инфекции свойственны стремительное нарастание гипотензии, мультиорганных поражений, РДС, коагулопатии, шока и высокая летальность. Предрасполагающие факторы: сахарный диабет, иммунодефицитные состояния, заболевания сосудистой системы, применение глюкокортикоидов, алкоголизм, ветряная оспа (у детей). Провоцирующим моментом может послужить незначительная поверхностная травма, кровоизлияние в мягкие ткани и др.

### **Некротический фасцит (стрептококковая гангрена)**

- Подтверждённый (установленный) случай:

- ◇ некроз мягких тканей с вовлечением фасции;
- ◇ системное заболевание, включающее один или несколько признаков: шок (падение АД ниже 90 мм рт.ст.), диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови, поражение внутренних органов (лёгкие, печень, почки);
- ◇ выделение стрептококка группы А из обычно стерильных сред организма.

- Предположительный случай:

- ◇ наличие первого и второго признаков, а также серологическое подтверждение стрептококковой (группы А) инфекции (4-кратное нарастание антител к стрептолизину О и ДНКазе В);
- ◇ наличие первого и второго признаков, а также гистологическое подтверждение некроза мягких тканей, вызванного грамположительными возбудителями.

Некротический фасцит может быть спровоцирован незначительными повреждениями кожных покровов. Внешние признаки: припухлость; эритема красного, а затем — синюшного цвета; образование быстро вскрывающихся пузырьков с желтоватой жидкостью. Процесс охватывает не только фасции, но и кожу и мышцы. На 4–5-й день возникают признаки гангрены; на 7–10-й день — резкая очерченность зоны поражения и отслоение тканей. Характерны стремительное нарастание симптомов, развитие ранних мультиорганных (почки, печень, лёгкие) и системных поражений, острого РДС, коагулопатии, бактериемии, шока (особенно у пожилых и лиц с сопутствующим сахарным диабетом, тромбофлебитом, иммунодефицит-

ным состоянием). Подобное течение процесса возможно и у практически здоровых людей.

Стрептококковая гангрена отличается от фасцитов другой этиологии. Для неё характерен прозрачный серозный экссудат, диффузно пропитывающий дряблую белесоватую фасцию без признаков гнойного расплавления. От клостридиальной инфекции некротический фасцит отличает отсутствие крепитации и выделения газа.

**Стрептококковый миозит** — редкая форма инвазивной стрептококковой инфекции. Основным симптом — сильная боль, не соответствующая выраженности внешних признаков заболевания (припухлость, эритема, повышение температуры, ощущение растяжения мышц). Характерно стремительное нарастание признаков локального некроза мышечной ткани, мультиорганные поражения, острый дистресс-синдром, коагулопатия, бактериемия, шок. Летальность — 80–100%.

СТШ — заболевание, представляющее прямую угрозу жизни. В 41% случаев входными воротами инфекции служит локализованная инфекция мягких тканей; летальность — 13%. Пневмония — второй по частоте первичный очаг поступления возбудителя в кровь (18%); летальность — 36%. Инвазивная стрептококковая инфекция в 8–14% случаев приводит к развитию СТШ (летальность — 33–81%). СТШ, вызванный стрептококком группы А, превосходит СТШ другой этиологии по тяжести клинической картины, скорости нарастания гипотензии и органных поражений, уровню летальности. Характерно быстрое развитие интоксикации. Симптомы шока возникают через 4–8 ч и зависят от локализации очага первичной инфекции. Например, при развитии СТШ на фоне глубокой кожной инфекции с вовлечением мягких тканей наиболее частый начальный симптом — внезапная интенсивная боль (основная причина обращения за медицинской помощью). При этом объективные симптомы (припухлость, болезненность) на начальных этапах развития заболевания могут отсутствовать, что служит причиной ошибочных диагнозов (грипп, разрыв мышц или связок, острый артрит, приступ подагры, тромбоз глубоких вен и др.). Описаны случаи заболевания с летальным исходом у практически здоровых молодых людей.

Сильная боль, в зависимости от её локализации, может быть связана с перитонитом, инфарктом миокарда, перикардитом, воспалением тазовых органов. Боли предшествует возникновение гриппоподобного синдрома: лихорадка, озноб, мышечные боли, диарея (20% случаев). Лихорадку обнаруживают примерно у 90% больных; инфекцию мягких тканей, приводящую к развитию некротического фасцита, — у 80% больных. У 20% госпитализированных возможно развитие эндофтальмита, миозита, перигепатита, перитонита, миокардита и сепсиса. В 10% случаев вероятна гипотермия, в 80% — тахикардия, гипотензия. У всех больных обнаруживают прогрессирующую почечную дисфункцию, у половины больных — острый РДС. Как правило, он возникает уже на фоне гипотензии и характеризуется тяжёлой одышкой, выраженной гипоксемией с развитием диффузных лёгочных инфильтратов и отёка лёгких. В 90% случаев необходима интубация трахеи и ИВЛ. Более чем у 50% больных наблюдают дезориентацию во времени и пространстве; в некоторых случаях возможно развитие комы. У половины пациентов, имевших на момент госпитализации нормальное АД, в течение последующих 4 ч обнаруживают прогрессирующую гипотензию. Нередко возникает ДВС-синдром.

Обширные некротические изменения мягких тканей требуют хирургической санации, фасциотомии и, в отдельных случаях, ампутации конечностей. Клиническую картину шока стрептококкового генеза отличают определённая торпидность и склонность к персистированию, устойчивая к проводимым лечебным мероприятиям (антибиотикотерапия, введение альбумина, допамина, солевых растворов и др.).

Поражение почек предшествует развитию гипотензии, что свойственно только стрептококковому или стафилококковому токсическому шоку. Характерны гемоглобинурия, повышение уровня креатинина в 2,5–3 раза, снижение концентрации альбумина и уровня кальция в сыворотке крови, лейкоцитоз со сдвигом влево, увеличение СОЭ, снижение гематокрита почти в два раза.

Поражения, вызванные стрептококками группы В, встречаются во всех возрастных категориях, но среди них доминирует патология новорождённых. У 30% детей обнаруживают бактериемию (без конкретного очага первичного инфицирования), у 32–35% — пневмонию, а у остальных — менингит, часто возникающий в течение первых 24 ч жизни. Заболевания новорождённых протекают тяжело, летальность достигает 37%. Часто у детей наблюдают менингиты и бактериемию, при этом 10–20% детей погибают, а у 50% выживших отмечают остаточные нарушения. У родильниц стрептококки группы В вызывают послеродовые инфекции: эндометрит, поражения мочевыводящих путей и осложнения хирургических ран при кесаревом сечении. Кроме того, стрептококки группы В способны вызывать поражения кожного покрова и мягких тканей, пневмонию, эндокардит и менингит у взрослых. Бактериемию наблюдают у лиц пожилого возраста, страдающих сахарным диабетом, заболеваниями периферических сосудов и злокачественными новообразованиями. Особо следует отметить стрептококковые пневмонии, возникающие на фоне ОРВИ.

Стрептококки серологических групп С и G известны как возбудители зоонозов, хотя в ряде случаев могут приводить к локальным и системным воспалительным процессам и у человека. Зеленыя стрептококки способны вызвать бактериальный эндокардит. Меньшая по значимости, но несравненно более частая патология — кариозное поражение зубов, вызываемое стрептококками биогруппы *mutans* (*S. mutans*, *S. mitior*, *S. salivarius* и др.).

## ДИАГНОСТИКА

Клиническая диагностика стрептококковых инфекций часто затруднена. Постановка диагноза стрептококковых глоточных и кожных инфекций во всех случаях, кроме скарлатины и рожи, требует проведения бактериологических исследований с видовой идентификацией возбудителя. Для этих целей применяют экспресс-методы идентификации стрептококков группы А, с помощью которых можно в течение 15–20 мин диагностировать острую стрептококковую инфекцию без предварительного выделения чистой культуры возбудителя.

Вместе с тем выделение стрептококков не всегда свидетельствует об их причастности к патологии в связи с широко распространённым здоровым носительством. Истинные инфекции, вызванные стрептококками группы А, всегда инициируют развитие специфического иммунного ответа, сопровождаемого значительным повышением титра антител к одному из внеклеточных стрептококковых антигенов — стрептолизину О, дезоксирибонуклеазе В, гиалуронидазе или никотинамид-аденин-динуклеотидазе. Эти методы диагностики имеют практическое значение при остром ревматизме и гломерулонефрите.

Наряду с определением титра антистрептококковых антител обнаружение циркулирующих антигенов (свободных или в составе иммунных комплексов) играет важное значение при установлении роли стрептококков в формировании иммунопатологических процессов. Основу современных диагностических методов составляют ИФА и использование антисывороток к дискретным антигенам стрептококков группы А.

## МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Для лечения всех заболеваний, вызванных стрептококками группы А, применяют препараты бензилпенициллина, к которому возбудитель сохраняет высокую



чувствительность. Большинство штаммов также высокочувствительно к эритромицину, азитромицину, кларитромицину, оксациллину и олеандомицину.

При инвазивных стрептококковых инфекциях назначают бензилпенициллин (внутривенно или внутримышечно по 2,4 млн ЕД через каждые 4 ч) и клиндамицин (внутривенно или внутримышечно по 0,6–1,2 г через каждые 6 ч). Лечение СТШ антибиотиками не всегда эффективно (летальность достигает 50%). Эффективен нормальный иммуноглобулин человека, содержащий широкий спектр нейтрализующих антител к суперантигенам стрептококков.

## Скарлатина

Скарлатина (лат. *scarlatina*) — острая антропонозная инфекция с аэрозольным механизмом передачи возбудителя, которой свойственны острое начало, лихорадка, интоксикация, тонзиллит и мелкоточечная сыпь.

### КОД ПО МКБ-10

A38. Скарлатина.

### ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель —  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А (*S. pyogenes*).

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Резервуар и источник инфекции — больной ангиной, скарлатиной и другими клиническими формами респираторной стрептококковой инфекции, а также здоровые носители стрептококков группы А. Больной наиболее опасен для окружающих до 3-й нед болезни. Носительство стрептококков группы А широко распространено в популяции (15–20% здорового населения); многие из носителей выделяют возбудитель на протяжении длительного времени (месяцы и годы).

Механизмы передачи — аэрозольный (воздушно-капельный путь) и контактный (пищевой и контактно-бытовой). Заражение происходит при тесном длительном общении с больным или носителем.

Естественная восприимчивость людей высока. Скарлатина возникает у лиц, не имеющих антитоксического иммунитета, при их инфицировании токсигенными штаммами стрептококка, продуцирующими эритрогенные токсины типов А, В и С. Постинфекционный иммунитет типоспецифический; при инфицировании стрептококками А другого серовара возможно повторное заболевание.

Заболевание распространено повсеместно, но чаще его встречают в регионах с умеренным и холодным климатом. С 1994 по 2002 гг. основное число заболевших составляли дети (96,4%). Распространённость скарлатины среди населения городов значительно выше, чем среди сельских жителей. Общий уровень и динамику многолетней и ежемесячной заболеваемости скарлатиной в основном определяет заболеваемость детей дошкольного возраста в организованных коллективах. Ежегодно дети, посещающие детские учреждения, заболевают в 3–4 раза чаще детей, воспитываемых дома. Наиболее резко эта разница выражена в группе детей первых двух лет жизни (в 6–15 раз), в то время как среди детей 3–6 лет она менее заметна. Среди этих же групп отмечают наибольшие показатели здорового бактерионосительства. Удельный вес очагов скарлатины с одним случаем заболевания в детских дошкольных учреждениях составил 85,6%.

Заболеваемость скарлатиной имеет выраженную осенне-зимне-весеннюю сезонность. Сезонная заболеваемость составляет 50–80% заболеваний, зарегистрированных в году. Минимальную заболеваемость отмечают с июля по август; максимальную — с ноября по декабрь и с марта по апрель. На сроки сезонного повышения заболеваемости решающее влияние оказывают формирование или обновление организованного коллектива и его численность. В зависимости от

численности коллектива, особенностей его формирования и функционирования (крупные центры отдыха детей, воинские части и др.) заболеваемость стрептококковой инфекцией возрастает через 11–15 дней, а максимальные её показатели отмечают через 30–35 дней после формирования коллектива. В дошкольных детских учреждениях подъём заболеваемости, как правило, регистрируют через 4–5 нед, а максимум заболеваемости — на 7–8-й неделе с момента формирования группы. В организованных коллективах, обновление которых происходит один раз в год, наблюдают однократный сезонный рост заболеваемости scarlatina. При двукратном обновлении отмечают двукратные сезонные подъёмы заболеваемости, что особенно характерно для воинских организаций.

К особенностям эпидемиологии scarlatina относят наличие периодических подъёмов и спадов заболеваемости. Наряду с 2–4-летними интервалами отмечают более крупные временные промежутки (40–45 лет) с последующим существенным увеличением числа заболевших. Как правило, в столетнем интервале регистрируют три больших цикла подъёма и спада заболеваемости. За последние годы достигнут минимальный уровень заболеваемости, характерный для межэпидемического периода (50–60 на 100 тыс. населения).

По мнению Н.И. Нисевич (2001), существенное влияние на характер течения и исход scarlatina в середине XX в. оказали открытие антибиотиков и широкое их применение (табл. 17-34).

**Таблица 17-34.** Эволюция течения scarlatina в XX в. в зависимости от проводимого лечения

Год	Осложнения, %	Летальность, %	Лечение
1903	66	22,4	Симптоматическое
1910	60	13,5	–
1939	54	4,3	Сульфаниламиды
1940	54	2,3	Сульфаниламиды
1945	53	0,44	Пенициллинотерапия при тяжёлых формах
1949	28,7	0	Пенициллинотерапия всем больным
1953	4,4	0	Обязательная пенициллинотерапия всем больным и одномоментная закладка палат

## МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

**Мероприятия в эпидемическом очаге.** При scarlatina обязательной госпитализации подлежат больные:

- с тяжёлыми и среднетяжёлыми формами инфекции;
- из детских учреждений с круглосуточным пребыванием детей (дома ребёнка, детские дома, школы-интернаты, санатории и др.);
- из семей, где есть дети в возрасте до 10 лет, не болевшие scarlatina;
- из семей, где есть лица, работающие в детских дошкольных учреждениях, хирургических и родильных отделениях, детских больницах и поликлиниках, молочных кухнях, при невозможности их изоляции от заболевшего;
- при невозможности надлежащего ухода на дому.

Выписку больного scarlatina из стационара осуществляют после клинического выздоровления, но не ранее чем через 10 дней после начала заболевания.



**Порядок допуска лиц, переболевших скарлатиной и ангиной, в детские учреждения**

- Реконвалесцентов из числа детей, посещающих детские дошкольные учреждения и первые 2 класса школ, допускают в них через 12 дней после клинического выздоровления.
- Допустима дополнительная 12-дневная изоляция больных скарлатиной детей из закрытых детских учреждений после выписки из стационара в том же учреждении, если в нём есть условия для надёжной изоляции реконвалесцентов.
- Реконвалесцентов из группы декретированных профессий с момента клинического выздоровления на 12 дней переводят на другую работу, где они будут эпидемически не опасны.
- Больных ангиной из очага скарлатины, выявленных на протяжении семи дней с момента регистрации последнего случая скарлатины, не допускают в перечисленные выше учреждения в течение 22 дней со дня их заболевания (также как и больных скарлатиной).

При регистрации заболеваний скарлатиной в детском дошкольном учреждении на группу, где обнаружен больной, накладывают карантин сроком на 7 дней с момента изоляции последнего больного скарлатиной. В группе обязательно проводят термометрию, осмотр зева и кожных покровов детей и персонала. При обнаружении у кого-либо из детей повышенной температуры или симптомов острого заболевания верхних дыхательных путей рекомендуется их немедленная изоляция от окружающих. Всех лиц, контактировавших с больными и имеющих хронические воспалительные заболевания носоглотки, подвергают санации томицидом в течение 5 сут (полоскание или орошение зева четыре раза в день до еды). В помещении, где присутствует больной, проводят регулярную текущую дезинфекцию 0,5% раствором хлорамина; посуду и бельё регулярно кипятят. Заключительную дезинфекцию не проводят.

Детей, посещающих дошкольные коллективы и первые два класса школы, не болевших скарлатиной и контактировавших с больным на дому, не допускают в детское учреждение в течение 7 сут с момента последнего общения с больным. При обнаружении ОРЗ (ангина, фарингит и др.) детей осматривают на наличие сыпи и отстраняют от занятий (с оповещением участкового врача). В детские учреждения их допускают после того, как они выздоровеют и предоставят справку о проведённом лечении антибиотиками. Лиц декретированных профессий, контактировавших с больным, к работе допускают, но за ними устанавливают медицинское наблюдение в течение 7 сут, чтобы своевременно выявить скарлатину или ангину.

**ПАТОГЕНЕЗ**

Возбудитель проникает в организм человека через слизистую оболочку зева и носоглотки; в редких случаях возможно заражение через слизистую оболочку половых органов или повреждённую кожу (экстрабуккальная скарлатина). В месте адгезии бактерий формируется воспалительно-некротический очаг. Развитие инфекционно-токсического синдрома обусловлено поступлением в кровоток эритрогенного токсина (токсина Дика), а также действием пептидогликана клеточной стенки стрептококков. Вследствие токсинемии происходит генерализованное расширение мелких сосудов во всех органах, в том числе в кожных покровах и слизистых оболочках, и возникает характерная сыпь. В результате выработки, накопления антитоксических антител при развитии инфекционного процесса и связывания ими токсинов ослабевают симптомы интоксикации и постепенно исчезает сыпь. Одновременно возникают умеренные признаки периваскулярной инфильтрации и отёка дермы. Эпидермис пропитывается экссудатом, и клетки эпидермиса ороговевают, что приводит к шелушению кожи после угасания скарлатинозной сыпи. Крупнопластинчатый характер шелушения в толстых слоях

эпидермиса на ладонях и подошвах можно объяснить сохранением прочной связи между ороговевшими клетками в этих местах.

Компоненты клеточной стенки стрептококка (групповой А-полисахарид, пептидогликан, белок М) и внеклеточные продукты (стрептолизины, гиалуронидаза, ДНКаза и др.) обуславливают развитие реакций ГЗТ, аутоиммунных реакций, формирование и фиксацию иммунных комплексов, нарушения системы гемостаза. Во многих случаях их можно считать причиной развития миокардита, гломеруло-нефрита, артериитов, эндокардита и других осложнений иммунопатологического характера. Из лимфатических образований слизистой оболочки ротоглотки возбудители по лимфатическим сосудам попадают в регионарные лимфатические узлы, где происходит их накопление, сопровождающееся воспалительными реакциями с очагами некроза и лейкоцитарной инфильтрации. Последующая бактериемия может вызвать попадание микроорганизмов в различные органы и системы и формирование гнойно-некротических процессов в них (гнойный лимфаденит, отит, поражения костной ткани височной области, твёрдой мозговой оболочки, височных синусов и др.).

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период 1–10 (чаще 2–4) сут. Скарлатину классифицируют по типу и тяжести течения. Типичной считают скарлатину, протекающую с лихорадочно-интоксикационным синдромом, ангиной и сыпью. К атипичной относят стёртые, экстрафарингеальные (ожоговая, раневая, послеродовая), а также самые тяжёлые формы — геморрагическую и гипертоксическую. По тяжести выделяют лёгкую, среднетяжёлую и тяжёлую формы. Типичным считают острое начало. В некоторых случаях уже в первые часы болезни температура повышается до высоких цифр, возникают озноб, слабость, недомогание, головная боль, тахикардия, иногда — боли в животе и рвота. При высокой лихорадке в первые дни заболевания больные возбуждены, эйфоричны, подвижны или, наоборот, вялы, апатичны, сонливы. Следует подчеркнуть, что при современном течении скарлатины температура тела может быть невысокой.

Уже с самого начала больные предъявляют жалобы на боль в горле при глотании. При осмотре — яркая разлитая гиперемия миндалин, дужек, язычка, мягкого нёба и задней стенки глотки («пылающий зев»). Гиперемия выражена сильнее, чем при обычной катаральной ангине, и резко ограничена в месте перехода слизистой оболочки на твёрдое нёбо. Возможно развитие фолликулярной или лакунарной ангины: на увеличенных, резко гиперемизированных и разрыхлённых миндалинах возникают слизисто-гнойные, фибриновые или некротические налёты в виде отдельных мелких или, реже, глубоких и распространённых очагов. Одновременно развивается регионарный лимфаденит: переднешейные лимфатические узлы при пальпации плотные и болезненные. Язык обложен серовато-белым налётом, а к 4–5-м суткам болезни очищается, приобретает ярко-красную окраску с малиновым оттенком («малиновый» язык); сосочки языка гипертрофированы. В тяжёлых случаях скарлатины подобную «малиновую» окраску отмечают и на губах. К этому времени симптомы ангины начинают регрессировать, но некротические налёты исчезают гораздо медленнее. Со стороны сердечно-сосудистой системы определяют тахикардию на фоне умеренного повышения АД.

Скарлатинозная экзантема на фоне гиперемии кожного покрова возникает в 1–2-е сутки болезни. Сыпь — важный диагностический признак заболевания. Вначале мелкоточечные элементы возникают на коже лица, шеи и верхней части туловища, затем сыпь быстро переходит на сгибательные поверхности конечностей, боковые стороны груди и живота, внутренние поверхности бёдер. Во многих случаях отчётливо выражен белый дермографизм. Важный признак скарлатины — сгущение сыпи в виде тёмно-красных полос в местах естественных сгибов, напри-

мер в локтевых, паховых (симптом Пастиа), подмышечных областях. Иногда обнаруживают обильные сливные мелкоточечные элементы, что создаёт картину сплошной эритемы. На лице сыпь расположена на ярких гиперемизированных щеках, в меньшей степени — на лбу и висках, в то время как носогубный треугольник свободен от элементов сыпи и бледен (симптом Филатова). При надавливании на кожу ладони сыпь в этом месте временно исчезает (симптом ладони). В связи с повышенной ломкостью сосудов можно обнаружить мелкие петехии в области суставных сгибов, а также в местах, где кожа подвергается трению или сдавлена одеждой. Помимо точечных, возникают отдельные милиарные элементы в виде мелких, с булавочную головку пузырьков, заполненных прозрачной или мутноватой жидкостью. Эндотелиальные симптомы (жгута Румпеля–Леёде, «резинки», симптом Кончаловского) положительные.

Наряду с типичной scarлатинозной сыпью можно отметить мелкие везикулы и макулопапулёзные элементы. Сыпь может возникать поздно, лишь на 3–4-й день болезни, или отсутствовать. К 3–5-м суткам самочувствие больного улучшается, температура начинает постепенно снижаться, сыпь бледнеет, постепенно исчезает и к концу 1–2-й недели сменяется мелкочешуйчатым (на ладонях и подошвах — крупнопластинчатым) шелушением кожи.

Интенсивность экзантемы и сроки её исчезновения различны. Иногда при лёгком течении scarлатины скудная сыпь исчезает через несколько часов после возникновения. Выраженность и длительность шелушения кожи прямо пропорциональны обилию предшествующей сыпи.

Токсико-септическую форму относят к типичным формам scarлатины. У взрослых больных её обнаруживают редко. Характерны бурное начало с гипертермией, быстрое развитие сосудистой недостаточности (глухие тоны сердца, падение АД, нитевидный пульс, холодные конечности), геморрагии на коже. В последующие дни возникают осложнения инфекционно-аллергического (поражения сердца, суставов, почек) или септического (лимфадениты, некротическая ангина, отиты и др.) типа.

**Экстрафарингеальная (экстрабуккальная) scarлатина.** Ворота инфекции — места поражения кожи (ожоги, ранения, родовые пути, очаги стрептодермии и др.). Сыпь имеет тенденцию к распространению от места внедрения возбудителя. При этой редкой форме заболевания воспалительные изменения со стороны ротоглотки и шейных лимфатических узлов отсутствуют. Лимфаденит возникает вблизи входных ворот инфекции.

**Стёртые формы scarлатины.** Часто обнаруживают у взрослых. Характерны слабая интоксикация, катаральное воспаление в ротоглотке, скудная, бледная, быстро исчезающая сыпь. У взрослых возможно тяжёлое течение заболевания — токсико-септическая форма.

### Осложнения

В основе патогенеза осложнений лежат три фактора: аллергия, реинфекция и суперинфекция. К наиболее частым осложнениям относят гнойный и некротический лимфаденит, гнойный отит, синусит, гнойный артрит, а также осложнения инфекционно-аллергического генеза, чаще встречающиеся у взрослых, — диффузный гломерулонефрит, миокардит, синовит.

### Показания к консультации других специалистов

- Отоларинголог (отит, синусит).
- Хирург (гнойный лимфаденит).
- Ревматолог (гнойный лимфаденит).

### Диагностика

- Клинические данные:
  - ✦ острое начало заболевания, лихорадка, интоксикация;

- ◇ острый катаральный, катарально-гнойный или некротический тонзиллит;
- ◇ обильная точечная сыпь в естественных складках кожи.
- Лабораторные данные:
  - ◇ нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, повышение СОЭ;
  - ◇ обильный рост  $\beta$ -гемолитических стрептококков при посеве материала из очага инфекции на кровяной агар;
  - ◇ нарастание титров антител к стрептококковым антигенам: М-протеину, А-полисахариду, стрептолизину О и др.

Чистую культуру возбудителя практически не выделяют в связи с характерной клинической картиной заболевания и широким распространением бактерий у здоровых лиц и больных с другими формами стрептококковой инфекции. Для экспресс-диагностики применяют РКА, определяющую антиген стрептококков.

### Дифференциальная диагностика

Скарлатину следует отличать от кори, краснухи, псевдотуберкулёза, лекарственных дерматитов.

Для кори характерны катаральный период (конъюнктивит, светобоязнь, сухой кашель), пятна Бельского–Филатова–Коплика, этапность возникновения высыпаний, крупная пятнисто-папулёзная сыпь на фоне бледной кожи.

При краснухе интоксикация выражена слабо или отсутствует; характерны увеличение заднешейных лимфатических узлов; мелкопятнистая сыпь на фоне бледной кожи, более обильная на спине и разгибательных поверхностях конечностей.

При лекарственной болезни сыпь более обильна вблизи суставов, на животе, ягодицах. Характерна полиморфность сыпи: наряду с точечными высыпаниями возникают папулёзные, уртикарные элементы. Отсутствуют другие клинические признаки скарлатины: ангина, лимфаденит, интоксикация, характерный вид языка и др. Часто возникает стоматит.

При псевдотуберкулёзе часто отмечают кишечную дисфункцию, боли в животе и суставах. Элементы сыпи более грубые, расположены на бледном фоне. Можно отметить сгущение сыпи на руках и стопах («перчатки», «носки»), на лице, включая носогубный треугольник. Печень и селезёнка часто увеличены.

При обнаружении фибринозных налётов и особенно при их выходе за пределы миндалин заболевание необходимо дифференцировать от дифтерии.

### ЛЕЧЕНИЕ

Лечение проводят на дому, исключая тяжёлые и осложнённые случаи. Больному необходимо соблюдать постельный режим в течение 7 сут. Препарат выбора — бензилпенициллин в дозе 15–20 тыс ЕД/кг в сутки (5–7 сут). Альтернативные препараты — макролиды (эритромицин по 250 мг четыре раза в сутки или по 500 мг два раза в сутки) и цефалоспорины I поколения (цефазолин по 50 мг/кг в сутки). Курс лечения 5–7 сут. При наличии противопоказаний к этим препаратам применяют полусинтетические пенициллины, линкозамины. В домашних условиях следует отдавать предпочтение таблетированным препаратам (феноксиметилпенициллин, эритромицин). Назначают полоскания горла раствором фурацилина 1:5000, настоями ромашки, календулы, эвкалипта. Показаны витамины и антигистаминные средства в обычных терапевтических дозах. Симптоматические средства применяют по показаниям.

Профилактику суперинфекции и реинфекции обеспечивают, соблюдая соответствующий противоэпидемический режим в отделении: больных госпитализируют в небольшие палаты или боксы, изолируют при возникновении осложнений; желательно одновременное заполнение палат.

### Прогноз

При своевременном лечении обычно благоприятный.

## Диспансеризация

Диспансерное наблюдение за переболевшими проводят в течение месяца после выписки из стационара. Через 7–10 дней проводят клиническое обследование и контрольные анализы мочи и крови, по показаниям — ЭКГ. Если выявлена патология, необходимо повторное обследование через 3 нед, после чего пациента снимают с диспансерного учёта. При обнаружении патологии переболевшего передают под наблюдение ревматолога или нефролога.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Брико Н.И., Цапкова Н.Н., Ходырева О.Е. и др. Профилактика стрептококковой (группы А) инфекции. Санитарно-эпидемиологические правила. — СП.3.1.2.1203-03. — М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2003. — 16 с.
- Брико Н.И., Журавлёв М.В., Малышев Н.А. Эпидемиология и профилактика стрептококковой (группы А) инфекции: Учебное пособие. — М.: Соверо-Принт, 2003. — 100 с.
- Покровский В.И., Брико Н.И., Ряпис Л.А. Стрептококки и стрептококкозы. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 544 с.
- Покровский В.И., Брико Н.И., Малышев Н.А. и др. Распространённость и клинико-эпидемиологическая характеристика генерализованных форм стрептококковой (группы А) инфекции // Эпидемиология и инфекц. болезни. — 2006. — № 4. — С. 26–31.
- Покровский В.И., Брико Н.И., Малышев Н.А. Клиническая характеристика скарлатины в настоящее время // Тер. арх. — 2004. — № 4. — С. 31–34.
- Baxter F., McChesney J. Severe group A streptococcal infection and streptococcal toxic shock syndrome // Can. J. Anaesth. — 2000. — Vol. 47. — N. 11. — P. 1129–1140.
- Jackson M.A., Colombo J., Boldrey A. Streptococcal fasciitis with toxic shock syndrome in the pediatric patient // Orthop. Nurs. — 2003. — Jan.–Feb. — P. 4–8.
- Stevens D.L. Invasive group A streptococcus infection // Clin. Infect. Dis. — 1992. — Vol. 14. — N. 1. — P. 2–11.
- Wedler V. et al. Necrotising fasciitis caused by streptococcal toxic shock syndrome // Handchir. Microchir. Plast. Chir. — 2002. — Vol. 34. — N. 2. — P. 108–114.

## Рожа

Рожа (англ. *erysipelas*) — инфекционная болезнь человека, вызываемая  $\beta$ -гемолитическим стрептококком группы А и протекающая в острой (первичной) или хронической (рецидивирующей) форме с выраженными симптомами интоксикации и очагового серозного или серозно-геморрагического воспаления кожи (слизистых оболочек).

## Код по МКБ-10

A46. Рожа.

## ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель —  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А (*Streptococcus pyogenes*).  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А — факультативный анаэроб, устойчивый к воздействию факторов внешней среды, но чувствительный к нагреванию до 56 °С в течение 30 мин, к воздействию основных дезинфекционных средств и антибиотиков.

Особенности штаммов  $\beta$ -гемолитического стрептококка группы А, вызывающих рожу, в настоящее время изучены не полностью. Предположение о том, что они продуцируют токсины, идентичные скарлатинозному, не подтвердилось: вакцинация эритрогенным токсином не даёт профилактического эффекта, а антитоксическая противоскарлатинозная сыворотка не влияет на развитие рожи.

В последние годы выдвинуто предположение об участии в развитии рожи других микроорганизмов. Например, при буллезно-геморрагических формах воспаления с обильным выпотом фибрина наряду с  $\beta$ -гемолитическим стрептококком группы А из раневого содержимого выделяют *Staphylococcus aureus*,  $\beta$ -гемолитические стрептококки групп В, С, G, грамотрицательные бактерии (эшерихии, протей).

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Рожа — широко распространённое спорадическое заболевание с низкой контагиозностью. Низкая контагиозность рожи связана с улучшением санитарно-гигиенических условий и соблюдением правил антисептики в медицинских учреждениях. Несмотря на то что больных рожей нередко госпитализируют в отделения общего профиля (терапия, хирургия), среди соседей по палате, в семьях больных повторные случаи рожи регистрируют редко. Примерно в 10% случаев отмечена наследственная предрасположенность к заболеванию. Раневую рожу в настоящее время встречают крайне редко. Практически отсутствует рожа новорождённых, для которой характерна высокая летальность.

Источник возбудителя инфекции обнаруживают редко, что связано с широким распространением стрептококков в окружающей среде. Источником возбудителя инфекции при экзогенном пути заражения могут быть больные стрептококковыми инфекциями и здоровые бактерионосители стрептококка. Наряду с основным, контактным механизмом передачи инфекции возможен аэрозольный механизм передачи (воздушно-капельный путь) с первичным инфицированием носоглотки и последующим заносом возбудителя на кожу руками, а также лимфогенным и гематогенным путём.

При первичной роже  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А проникает в кожу или слизистые оболочки через трещины, опрелости, различные микротравмы (экзогенный путь). При роже лица — через трещины в ноздрях или повреждения наружного слухового прохода, при роже нижних конечностей — через трещины в межпальцевых промежутках, на пятках или повреждения в нижней трети голени. К повреждениям относят незначительные трещины, царапины, точечные уколы и микротравмы.

По данным статистики, в настоящее время заболеваемость рожей в Европейской части России составляет 150–200 на 10 000 населения. В последние годы отмечен подъём заболеваемости рожей в США и ряде стран Европы.

В настоящее время у пациентов в возрасте до 18 лет регистрируют лишь единичные случаи рожи. С 20-летнего возраста заболеваемость возрастает, причём в возрастном интервале от 20 до 30 лет мужчины болеют чаще, чем женщины, что связано с преобладанием первичной рожи и профессиональным фактором. Основная масса больных — лица в возрасте 50 лет и старше (до 60–70% всех случаев). Среди работающих преобладают работники физического труда. Наибольшую заболеваемость отмечают среди слесарей, грузчиков, шофёров, каменщиков, плотников, уборщиц, кухонных рабочих и лиц других профессий, связанных с частой микротравматизацией и загрязнением кожи, а также резкими сменами температуры. Относительно часто болеют домохозяйки и пенсионеры, у которых обычно наблюдают рецидивирующие формы заболевания. Подъём заболеваемости отмечают в летне-осенний период.

Постинфекционный иммунитет непрочный. Почти у трети больных возникает повторное заболевание или рецидивирует форма болезни, обусловленная аутоинфекцией, реинфекцией или суперинфекцией штаммами  $\beta$ -гемолитического стрептококка группы А, которые содержат другие варианты М-протеина.

Специфической профилактики рожи не разработано. Неспецифические меры связаны с соблюдением правил асептики и антисептики в лечебных учреждениях, с соблюдением личной гигиены.

## ПАТОГЕНЕЗ

Рожа возникает на фоне предрасположенности, которая имеет, вероятно, врождённый характер и представляет собой один из вариантов генетически детерминированной реакции ГЗТ. Чаще рожей болеют люди с группой крови III(B). Очевидно, генетическая предрасположенность к роже обнаруживает себя лишь



в пожилом возрасте (чаще у женщин), на фоне повторной сенсибилизации к  $\beta$ -гемолитическому стрептококку группы А и его клеточным и внеклеточным продуктам (факторам вирулентности) при определённых патологических состояниях, в том числе связанных с инволюционными процессами.

При первичной и повторной роже основной путь заражения — экзогенный. При рецидивирующей роже возбудитель распространяется лимфогенно или гематогенно из очагов стрептококковой инфекции в организме. При частых рецидивах рожи в коже и регионарных лимфатических узлах возникает очаг хронической инфекции (L-формы  $\beta$ -гемолитического стрептококка группы А). Под влиянием различных провоцирующих факторов (переохлаждение, перегревание, травмы, эмоциональные стрессы) происходит реверсия L-форм в бактериальные формы стрептококка, которые вызывают рецидивы заболевания. При редких и поздних рецидивах рожи возможны реинфекция и суперинфекция новыми штаммами  $\beta$ -гемолитического стрептококка группы А (М-типы).

К провоцирующим факторам, способствующим развитию заболевания, относят нарушения целостности кожных покровов (ссадины, царапины, расчёсы, уколы, потёртости, трещины и др.), ушибы, резкую смену температуры (переохлаждение, перегревание), инсоляцию, эмоциональные стрессы.

Предрасполагающими факторами считают:

- фоновые (сопутствующие) заболевания: микозы стоп, сахарный диабет, ожирение, хроническую венозную недостаточность (варикозная болезнь вен), хроническую (приобретённая или врождённая) недостаточность лимфатических сосудов (лимфостаз), экзему и др.;
- наличие очагов хронической стрептококковой инфекции: тонзиллит, отит, синусит, кариес, пародонтоз, остеомиелит, тромбофлебит, трофические язвы (чаще при роже нижних конечностей);
- профессиональные вредности, связанные с повышенной травматизацией, загрязнением кожных покровов, ношением резиновой обуви и др.;
- хронические соматические заболевания, вследствие которых снижается противоинфекционный иммунитет (чаще в пожилом возрасте).

Таким образом, первый этап патологического процесса — внедрение  $\beta$ -гемолитического стрептококка группы А в участок кожи при её повреждении (первичная рожа) или инфицировании из очага дремлющей инфекции (рецидивирующая форма рожи) с развитием рожистого воспаления. Эндогенно инфекция может распространяться непосредственно из очага самостоятельного заболевания стрептококковой этиологии. Размножение и накопление возбудителя в лимфатических капиллярах дермы соответствует инкубационному периоду заболевания.

Следующий этап — развитие токсинемии, вызывающей интоксикацию (характерно острое начало болезни с повышения температуры и озноба).

В дальнейшем формируется местный очаг инфекционно-аллергического воспаления кожи с участием иммунных комплексов (формирование периваскулярно расположенных иммунных комплексов, содержащих С3-фракцию комплемента), нарушается капиллярное лимфо- и кровообращение в коже с формированием лимфостаза, образованием геморрагий и пузырей с серозным и геморрагическим содержимым.

В завершающей стадии процесса происходит элиминация бактериальных форм  $\beta$ -гемолитического стрептококка с помощью фагоцитоза, образуются иммунные комплексы, и больной выздоравливает.

Кроме того, возможно формирование очагов хронической стрептококковой инфекции в коже и регионарных лимфатических узлах с наличием бактериальных и L-форм стрептококка, что становится причиной хронического течения рожи у части больных.

Важными особенностями патогенеза часто рецидивирующей рожи считают образование стойкого очага стрептококковой инфекции в организме больного

(L-формы); изменение клеточного и гуморального иммунитета; высокий уровень аллергизации (гиперчувствительность IV типа) к  $\beta$ -гемолитическому стрептококку группы А и его клеточным и внеклеточным продуктам.

Необходимо подчеркнуть, что болезнь возникает лишь у лиц, имеющих к ней врождённую или приобретённую предрасположенность. Инфекционно-аллергический или иммунокомплексный механизм воспаления при роже определяет его серозный или серозно-геморрагический характер. Присоединение гнойного воспаления свидетельствует об осложнённом течении болезни.

При роже (особенно при геморрагических формах) важное патогенетическое значение приобретает активация различных звеньев гемостаза (сосудистотромбоцитарного, прокоагулянтного, фибринолиза) и калликреин-кининовой системы. Развитие внутрисосудистого свёртывания крови наряду с повреждающим действием имеет важное протективное значение: очаг воспаления отграничивается фибриновым барьером, препятствующим дальнейшему распространению инфекции.

При микроскопии местного очага рожистого воспаления отмечают серозное или серозно-геморрагическое воспаление (отёк; мелкоклеточная инфильтрация дермы, более выраженная вокруг капилляров). Экссудат содержит большое количество стрептококков, лимфоцитов, моноцитов и эритроцитов (при геморрагических формах). Морфологическим изменениям свойственна картина микрокапиллярного артериита, флебита и лимфангита.

При эритематозно-буллёзной и буллёзно-геморрагической формах воспаления происходит отслойка эпидермиса с образованием пузырей. При геморрагических формах рожи в местном очаге отмечают тромбоз мелких кровеносных сосудов, диapedез эритроцитов в межклеточное пространство, обильное отложение фибрина.

В периоде реконвалесценции при неосложнённом течении рожи отмечают крупно- или мелкопластинчатое шелушение кожи в области очага местного воспаления. При рецидивирующем течении рожи в дерме постепенно происходит разрастание соединительной ткани — в результате нарушается лимфоотток и развивается стойкий лимфостаз.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период при экзогенном заражении длится от нескольких часов до 3–5 дней. У подавляющего большинства больных отмечают острое начало заболевания.

Симптомы интоксикации в начальном периоде возникают раньше местных проявлений на несколько часов — 1–2 сут, что особенно характерно для рожи, локализующейся на нижних конечностях. Возникают головная боль, общая слабость, озноб, миалгия, тошнота и рвота (25–30% больных). Уже в первые часы болезни пациенты отмечают повышение температуры до 38–40 °С. На участках кожи, где впоследствии возникнут локальные поражения, некоторые больные ощущают парестезии, чувство распирания или жжения, болезненность. Нередко возникает болезненность при пальпации увеличенных регионарных лимфатических узлов.

Разгар заболевания наступает через несколько часов — 1–2 сут после появления первых признаков. При этом общетоксические проявления и лихорадка достигают своего максимума; возникают характерные местные симптомы рожи. Чаще всего воспалительный процесс локализуется на нижних конечностях (60–70%), лице (20–30%) и верхних конечностях (4–7% больных), редко — лишь на туловище, в области молочной железы, промежности, наружных половых органов. При своевременно начатом лечении и неосложнённом течении заболевания продолжительность лихорадки составляет не более 5 сут. У 10–15% больных её длительность превышает 7 сут, что свидетельствует о генерализации процесса и неэффективности этиотропной терапии. Самый длительный лихорадочный период наблюдают



при буллёзно-геморрагической роже. У 70% больных рожей обнаруживают регионарный лимфаденит (при всех формах болезни).

Температура нормализуется и интоксикация исчезает раньше, чем происходит регресс местных симптомов. Локальные признаки заболевания наблюдаются до 5–8-го дня, при геморрагических формах — до 12–18-го дня и более. К остаточным явлениям рожи, сохраняющимся на протяжении нескольких недель или месяцев, относят пастозность и пигментацию кожи, застойную гиперемию на месте угасшей эритемы, плотные сухие корки на месте булл, отёчный синдром. О неблагоприятном прогнозе и вероятности раннего рецидива свидетельствуют длительное увеличение и болезненность лимфатических узлов; инфильтративные изменения кожи в области угасшего очага воспаления; продолжительный субфебрилитет; длительное сохранение лимфостаза, который следует рассматривать как раннюю стадию вторичной слоновости. Гиперпигментация кожи нижних конечностей у больных, перенёсших буллёзно-геморрагическую рожу, может сохраняться всю жизнь.

### **Клиническая классификация рожи (Черкасов В.Л., 1986)**

- По характеру местных проявлений:
  - ✧ эритематозная;
  - ✧ эритематозно-буллёзная;
  - ✧ эритематозно-геморрагическая;
  - ✧ буллёзно-геморрагическая.
- По степени тяжести:
  - ✧ лёгкая (I);
  - ✧ среднетяжёлая (II);
  - ✧ тяжёлая (III).
- По кратности течения:
  - ✧ первичная;
  - ✧ повторная (при повторении заболевания через два года; иной локализации процесса);
  - ✧ рецидивирующая (при наличии не менее трёх рецидивов рожи в год целесообразно определение «часто рецидивирующая рожа»).
- По распространённости местных проявлений:
  - ✧ локализованная;
  - ✧ распространённая (мигрирующая);
  - ✧ метастатическая с возникновением отдалённых друг от друга очагов воспаления.
- Осложнения рожи:
  - ✧ местные (абсцесс, флегмона, некроз, флебит, периаденит и др.);
  - ✧ общие (сепсис, ИТШ, тромбоэмболия лёгочной артерии и др.).
- Последствия рожи:
  - ✧ стойкий лимфостаз (лимфатический отёк, лимфедема);
  - ✧ вторичная слоновость (фибредема).

*Эритематозная рожа* может быть самостоятельной клинической формой или начальной стадией других форм рожи. На коже появляется небольшое красное или розовое пятно, которое через несколько часов превращается в характерную рожистую эритему. Эритема — чётко отграниченный участок гиперемизированной кожи с неровными границами в виде зубцов, языков. Кожа в области эритемы напряжённая, отёчная, горячая на ощупь, она инфильтрирована, умеренно болезненна при пальпации (больше по периферии эритемы). В ряде случаев можно обнаружить «периферический валик» — инфильтрированные и возвышающиеся края эритемы. Характерны увеличение, болезненность бедренно-паховых лимфатических узлов и гиперемия кожи над ними («розовое облачко»).

*Эритематозно-буллёзная рожа* возникает через несколько часов — 2–5 сут на фоне рожистой эритемы. Развитие пузырей вызвано повышенной экссудацией в очаге воспаления и отслойкой эпидермиса от дермы, скопившейся жидкостью. При повреждении поверхности пузырей или их самопроизвольном разрыве из них истекает экссудат; на месте пузырей появляются эрозии; если пузыри остаются целыми, они постепенно ссыхаются с образованием жёлтых или коричневых корок.

*Эритематозно-геморрагическая рожа* возникает на фоне эритематозной рожи через 1–3 дня после начала заболевания: отмечают кровоизлияния различных размеров — от небольших петехий до обширных сливных экхимозов.

*Буллёзно-геморрагическая рожа* развивается из эритематозно-буллёзной или эритематозно-геморрагической формы в результате глубокого повреждения капилляров и кровеносных сосудов сетчатого и сосочкового слоёв дермы. Происходят обширные кровоизлияния в кожу в области эритемы. Буллёзные элементы заполнены геморрагическим и фибринозно-геморрагическим экссудатом. Они могут быть разных размеров; имеют тёмную окраску с просвечивающими жёлтыми включениями фибрина. Пузыри содержат преимущественно фибринозный экссудат. Возможно возникновение обширных, плотных при пальпации уплощённых пузырей вследствие значительного отложения в них фибрина. При активной репарации у больных на месте пузырей быстро образуются бурые корки. В остальных случаях можно наблюдать разрыв, отторжение покрывок пузырей вместе со сгустками фибринозно-геморрагического содержимого и обнажение эрозированной поверхности. У большинства больных она постепенно эпителизируется. При значительных кровоизлияниях в дно пузыря и толщу кожи возможен некроз (иногда с присоединением вторичной инфекции, образованием язв).

В последнее время чаще регистрируют геморрагические формы болезни: эритематозно-геморрагическую и буллёзно-геморрагическую.

Критериями тяжести рожи считают выраженность интоксикации и распространённость местного процесса. К лёгкой (I) форме относят случаи с незначительной интоксикацией, субфебрильной температурой, локализованным (чаще эритематозным) местным процессом.

Среднетяжёлой (II) форме свойственна выраженная интоксикация. Больные жалуются на общую слабость, головную боль, озноб, мышечные боли, иногда — на тошноту, рвоту, повышение температуры до 38–40 °С. При обследовании обнаруживают тахикардию; почти у половины больных — гипотензию. Местный процесс может иметь как локализованный, так и распространённый (захватывает две анатомические области и более) характер.

К тяжёлой (III) форме относят случаи с сильной интоксикацией: с интенсивной головной болью, повторной рвотой, гипертермией (свыше 40 °С), затемнением сознания (иногда), менингеальными симптомами, судорогами. Обнаруживают значительную тахикардию, гипотензию; у лиц пожилого и старческого возраста при поздно начатом лечении возможно развитие острой сердечно-сосудистой недостаточности. К тяжёлой форме также относят распространённую буллёзно-геморрагическую рожу с обширными пузырями при отсутствии резко выраженной интоксикации и гипертермии.

При различной локализации болезни её течение и прогноз имеют свои особенности. Нижние конечности — самая распространённая локализация рожи (60–75%). Характерны формы болезни с развитием обширных геморрагий, больших пузырей и последующим образованием эрозий, других дефектов кожи. Для данной локализации наиболее типичны поражения лимфатической системы в виде лимфангитов, периаденитов; хронически рецидивирующее течение.

Рожу лица (20–30%) обычно наблюдают при первичной и повторной форме болезни. При ней относительно редко отмечают рецидивирующее течение.

Своевременно начатое лечение облегчает течение болезни. Нередко возникновению рожи лица предшествуют ангина, ОРЗ, обострение хронического синусита, отита, кариес.

Рожа верхних конечностей (5–7%), как правило, бывает на фоне послеоперационного лимфостаза (слоновости) у женщин, оперированных по поводу опухоли молочной железы.

Одна из основных особенностей рожи как стрептококковой инфекции — тенденция к хронически рецидивирующему течению (25–35% случаев). Различают рецидивы поздние (спустя год и более после предыдущего заболевания с той же локализацией местного воспалительного процесса) и сезонные (ежегодные на протяжении многих лет, чаще всего в летне-осенний период). Поздние и сезонные рецидивы (результат реинфекции) по клиническому течению похожи на типичную первичную рожу, но развиваются обычно на фоне стойкого лимфостаза и других последствий предыдущих заболеваний.

Ранние и частые (три и более за год) рецидивы считают обострениями хронически протекающего заболевания. Более чем у 90% больных часто рецидивирующая рожа протекает на фоне различных сопутствующих заболеваний в сочетании с нарушениями трофики кожи, снижением её барьерных функций, местным иммунодефицитом.

У 5–10% больных наблюдают местные осложнения: абсцессы, флегмоны, некроз кожи, пустулизацию булл, флебит, тромбоз флебит, лимфангит, периаденит. Наиболее часто подобные осложнения возникают у больных с буллёзно-геморрагической рожей. При тромбозе поражаются подкожные и глубокие вены голени. Лечение таких осложнений проводят в отделениях гнойной хирургии.

К общим осложнениям (0,1–0,5% больных) относят сепсис, ИТШ, острую сердечно-сосудистую недостаточность, тромбоэмболию лёгочной артерии и др. Летальность при роже составляет 0,1–0,5%.

К последствиям рожи относят стойкий лимфостаз (лимфедему) и собственно вторичную слоновость (фибреду). Стойкий лимфостаз и слоновость в большинстве случаев появляются на фоне функциональной недостаточности лимфообращения кожи (врождённой, посттравматической и другой). Возникающая на этом фоне рецидивирующая рожа значительно усиливает нарушения лимфообращения (иногда субклинические), приводя к осложнениям.

Успешное противорецидивное лечение рожи (включая повторные курсы физиотерапии) значительно уменьшает лимфатический отёк. При уже сформировавшейся вторичной слоновости (фибреду) эффективно лишь хирургическое лечение.

## ДИАГНОСТИКА

Диагноз рожи основан на характерной клинической картине:

- острое начало с выраженными симптомами интоксикации;
- преимущественная локализация местного воспалительного процесса на нижних конечностях и лице;
- развитие типичных местных проявлений с характерной эритемой, возможным местным геморрагическим синдромом;
- развитие регионарного лимфаденита;
- отсутствие выраженных болей в очаге воспаления в покое.

У 40–60% больных в периферической крови отмечают умеренно выраженный нейтрофильный лейкоцитоз (до  $10\text{--}12 \times 10^9/\text{л}$ ). У отдельных пациентов с тяжёлым течением рожи наблюдают гиперлейкоцитоз, токсическую зернистость нейтрофилов. Умеренное повышение СОЭ (до 20–25 мм/ч) регистрируют у 50–60% больных с первичной рожей.

Вследствие редкого выделения  $\beta$ -гемолитического стрептококка из крови больных и очага воспаления проводить обычные бактериологические исследования

нецелесообразно. Определённое диагностическое значение имеют повышение титров антистрептолизина О и других противострептококковых антител, бактериальные антигены в крови, слюне больных, отделяемом из буллёзных элементов (РЛА, РКА, ИФА), что особенно важно при прогнозировании рецидивов у реконвалесцентов.

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику при роже проводят более чем с 50 хирургическими, кожными, инфекционными и внутренними заболеваниями. В первую очередь необходимо исключить абсцесс, флегмону, нагноение гематомы, тромбоз флебита (флебит), дерматит, экзему, опоясывающий лишай, эризипелоид, сибирскую язву, узловатую эритему (табл. 17-35).

**Таблица 17-35.** Дифференциальная диагностика рожи

Нозологическая форма	Общие симптомы	Дифференциальные симптомы
Флегмона	Эритема с отёком, лихорадка, воспалительная реакция крови	Возникновение лихорадки и интоксикации одновременно с местными изменениями или позже их. Тошнота, рвота, миалгия не характерны. Очаг гиперемии не имеет чётких границ, более яркий в центре. Характерны резкая болезненность при пальпации и самостоятельные боли
Тромбоз флебита (гнояный)	Эритема, лихорадка, локальная болезненность	Умеренная лихорадка и интоксикация. Часто — варикозная болезнь вен. Участки гиперемии по ходу вен, пальпируемых в виде болезненных тяжей
Опоясывающий лишай	Эритема, лихорадка	Возникновению эритемы и лихорадки предшествует невралгия. Эритема расположена на лице, туловище; всегда односторонняя, в пределах 1–2 дерматомов. Отёк не выражен. На 2–3-й день возникают характерные пузырьковые высыпания
Сибирская язва (рожисто-подобный вариант)	Лихорадка, интоксикация, эритема, отёк	Процесс локализуется чаще на руках и голове. Местные изменения предшествуют лихорадке; границы гиперемии и отёка нечёткие, отсутствует местная болезненность; в центре — характерный карбункул
Эризипелоид	Эритема	Отсутствие интоксикации. Эритема локализуется в области пальцев, кисти. Отёк слабо выражен; отсутствует местная гипертермия. Отдельные очаги сливаются между собой; часто поражаются межфаланговые суставы
Экзема, дерматит	Эритема, инфильтрация кожи	Лихорадка, интоксикация, болезненность очага, лимфаденит отсутствуют. Характерны зуд, мокнутие, шелушение кожи, мелкие пузырьки

### Показания к консультации других специалистов

Консультации терапевта, эндокринолога, отоларинголога, дерматолога, хирурга, офтальмолога проводят при наличии сопутствующих заболеваний и их обострений, а также при необходимости дифференциальной диагностики.

### Пример формулировки диагноза

А46. Эритематозная рожа лица средней тяжести, первичная.

### Показания к госпитализации

- Тяжёлое течение.
- Частые рецидивы.
- Тяжёлые сопутствующие заболевания.
- Возраст старше 70 лет.

При развитии рожи у больных, находящихся в терапевтических и хирургических стационарах, необходимо перевести их в специализированные (инфекционные) отделения. При нетранспортабельности пациента возможно лечение в боксе под контролем врача-инфекциониста.

### ЛЕЧЕНИЕ

#### Режим. Диета

Режим зависит от тяжести течения. Диета: общий стол (№ 15), обильное питьё. При наличии сопутствующей патологии (сахарный диабет, заболевание почек и др.) назначают соответствующую диету.

#### Медикаментозное лечение

##### Этиотропная терапия

При лечении больных в условиях поликлиники целесообразно назначать один из нижеперечисленных антибиотиков внутрь: азитромицин — в 1-й день по 0,5 г, затем в течение 4 дней — по 0,25 г один раз в день (или по 0,5 г в течение 5 дней); спирамицин — по 3 млн МЕ два раза в сутки; рокситромицин — по 0,15 г два раза в день; левофлоксацин — по 0,5 г (0,25 г) два раза в день; цефаклор — по 0,5 г три раза в день. Курс лечения 7–10 дней. При непереносимости антибиотиков применяют хлорохин по 0,25 г два раза в сутки в течение 10 дней.

В условиях стационара препарат выбора (при переносимости) — бензилпенициллин в суточной дозе 6 млн ЕД внутримышечно в течение 10 дней.

Препараты резерва — цефалоспорины I поколения (цефазолин в суточной дозе 3–6 г и более внутримышечно в течение 10 дней и клиндамицин в суточной дозе 1,2–2,4 г и более внутримышечно). Эти препараты обычно назначают при тяжёлом, осложнённом течении рожи.

При тяжёлом течении заболевания, развитии осложнений (абсцесс, флегмона и др.) возможно сочетание бензилпенициллина (в указанной дозе) и гентамицина (по 240 мг один раз в день внутримышечно), бензилпенициллина (в указанной дозировке) и ципрофлоксацина (800 мг внутривенно капельно), бензилпенициллина и клиндамицина (в указанных дозах). Оправдано назначение комбинированной антибактериальной терапии при буллёзно-геморрагической роже с обильным выпотом фибрина. При этих формах болезни из местного воспалительного очага часто выделяют и другие патогенные микроорганизмы (β-гемолитические стрептококки групп В, С, D, G; золотистый стафилококк, грамотрицательные бактерии).

##### Патогенетические средства

При выраженной инфильтрации кожи в очаге воспаления показан приём НПВС (диклофенак, индометацин) в течение 10–15 дней. При тяжёлом течении рожи проводят парентеральную дезинтоксикационную терапию (поливидон, декстран, 5% раствор глюкозы\*, полиионные растворы) с добавлением 5–10 мл 5% раствора аскорбиновой кислоты, 60–90 мг преднизолона. Назначают сердечно-сосудистые, мочегонные, жаропонижающие средства.

Патогенетическая терапия местного геморрагического синдрома эффективна при рано начатом (в первые 3–4 дня) лечения, когда она предупреждает развитие

обширных геморрагий и булл. Выбор препарата проводят с учётом данных коагулограммы. При выраженной гиперкоагуляции показано лечение гепарин-натрием (подкожное введение в дозе 10–20 тыс. ЕД или 5–7 процедур электрофореза) и пентоксифиллином по 0,2 г три раза в сутки в течение 2–3 нед. При отсутствии гиперкоагуляции рекомендуют введение непосредственно в очаг воспаления методом электрофореза ингибитора протеаз — апротинина (курс лечения 5–6 дней).

### **Лечение больных с рецидивирующей рожей**

Лечение этой формы заболевания проводят в условиях стационара. Обязательно назначение резервных антибиотиков, не применявшихся при лечении предыдущих рецидивов. Назначают цефалоспорины I поколения внутримышечно по 0,5–1 г 3–4 раза в сутки. Курс антибактериальной терапии — 10 дней. При часто рецидивирующей роже целесообразно 2-курсовое лечение. Сначала назначают антибиотики, оптимально действующие на бактериальные формы и L-формы стрептококка. Таким образом, для первого курса антибиотикотерапии используют цефалоспорины (10 дней), после 2–3-дневного перерыва проводят второй курс лечения линкомицином — по 0,6 г три раза в день внутримышечно или по 0,5 г внутрь три раза в день (7 дней). При рецидивирующей роже показана иммунокорригирующая терапия (метилурацил, нуклеинат натрия, продигиозан, тимуса экстракт, азоксимера бромид и др.). Целесообразно исследование иммунного статуса в динамике.

Местную терапию проводят при буллёзной форме с локализацией процесса на конечностях. Эритематозная форма не требует применения местных средств (повязки, мази), а многие из них противопоказаны (ихтаммол, мазь Вишневского, мази с антибиотиками). Неповреждённые пузыри осторожно надрезают у одного из краёв и после выхода экссудата накладывают повязки с 0,1% раствором этакридина или 0,02% раствором фурацилина, меняя их несколько раз в день. Тугое бинтование недопустимо. При обширных мокнущих эрозиях местное лечение начинают с марганцевых ванн для конечностей и в последующем накладывают перечисленные выше повязки. Для лечения местного геморрагического синдрома при эритематозно-геморрагической роже используют 5–10% линимент бутилгидрокситолуола (два раза в сутки) или 15% водный раствор димефосфона\* (пять раз в сутки) в виде аппликаций на протяжении 5–10 дней.

### **Дополнительные методы лечения**

В остром периоде рожи традиционно назначают субэритемные дозы ультрафиолетового облучения на область воспаления и воздействие токами ультравысокой частоты на область регионарных лимфатических узлов (5–10 процедур). Если в период реконвалесценции сохраняются инфильтрация кожи, отёчный синдром, регионарный лимфаденит, назначают аппликации озокерита или повязки с подогретой нафталанной мазью (на нижние конечности), аппликации парафина (на лицо), электрофорез лидазы (особенно в начальных стадиях формирования слоновости), кальция хлорида, радоновые ванны, магнитотерапию.

В последние годы установлена высокая эффективность низкоинтенсивной лазеротерапии в лечении местного воспалительного синдрома при различных клинических формах рожи. Отмечено нормализующее действие лазерного излучения на изменённые показатели гемостаза у больных с геморрагической рожей. Обычно в одной процедуре используют сочетание высокой и низкой частоты лазерного излучения. В острой стадии болезни (при выраженном воспалительном отёке, геморрагиях, буллёзных элементах) применяют лазерное излучение низкой частоты, в стадии реконвалесценции (для усиления репаративных процессов в коже) — лазерное излучение высокой частоты. Длительность воздействия на одно поле излучения составляет 1–2 мин, а длительность одной процедуры — 10–12 мин. При необходимости перед процедурой лазеротерапии (в первые дни лечения) обрабатывают очаг воспаления раствором перекиси водорода для удаления некро-



тизированных тканей. Курс лазеротерапии 5–10 процедур. Начиная со второй процедуры проводят лазерное воздействие (при использовании инфракрасной лазеротерапии) на проекцию крупных артерий, регионарные лимфатические узлы.

**Бициллинопрофилактика рецидивов рожи** — составная часть комплексного лечения больных, страдающих рецидивирующей формой заболевания. Профилактическое внутримышечное введение бициллина-5\* (1,5 млн ЕД) или бензатина бензилпенициллина (2,4 млн ЕД) предупреждает рецидивы болезни, связанные с реинфекцией стрептококком. При сохранении очагов эндогенной инфекции эти препараты предупреждают реверсию L-форм стрептококка в исходные бактериальные формы, что способствует предупреждению рецидивов. За 1 ч до введения бициллина-5\* или бензатина бензилпенициллина рекомендуют назначение антигистаминных препаратов (хлоропирамин и др.).

При частых рецидивах (не менее трёх за последний год) целесообразен метод непрерывной (круглогодичной) бициллинопрофилактики на протяжении одного года и более с 3-недельным интервалом введения препарата (в первые месяцы интервал может быть сокращён до 2 нед). При сезонных рецидивах препарат вводят за 1 мес до начала сезона заболеваемости у больного с 3-недельным интервалом на протяжении 3–4 мес ежегодно. При наличии значительных остаточных явлений после перенесённой рожи препарат вводят с интервалом 3 нед на протяжении 4–6 мес.

### Прогноз

Прогноз при роже обычно благоприятный, однако у лиц с тяжёлыми сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, сердечно-сосудистая недостаточность) возможен летальный исход.

### Примерные сроки нетрудоспособности

Продолжительность стационарного и амбулаторного лечения составляет 10–12 дней при первичной, неосложнённой роже и до 16–20 дней — при тяжёлой, рецидивирующей роже.

### Диспансеризация

Диспансеризацию проводят пациентам:

- с частыми, не менее трёх за последний год, рецидивами рожи;
- с выраженным сезонным характером рецидивов;
- имеющим прогностически неблагоприятные остаточные явления при выпiske из отделения (увеличенные регионарные лимфатические узлы, сохраняющиеся эрозии, инфильтрация, отёчность кожи в области очага и др.).

Сроки диспансеризации определяют индивидуально, но они должны составлять не менее одного года после перенесённого заболевания с периодичностью осмотра не менее одного раза в 3–6 мес.

Реабилитация больных, перенёвших рожу (особенно при рецидивирующем течении, наличии фоновых заболеваний), включает два этапа.

Первый этап — период ранней реконвалесценции (сразу после выписки из специализированного отделения). На этом этапе, в зависимости от состояния больного, рекомендуют:

- парафино- и озокеритолечение;
- лазеротерапию (преимущественно в инфракрасном диапазоне);
- магнитотерапию;
- высокочастотную и ультравысокочастотную электротерапию (по показаниям);
- местную дарсонвализацию;
- ультравысокочастотную терапию;
- электрофорез с лидазой, йодом, кальция хлоридом, гепарином натрия и др.;
- радоновые ванны.

Необходимые лечебные мероприятия проводят дифференцированно, учитывая возраст больных (60–70% всех случаев — люди старше 50 лет), наличие тяжёлых сопутствующих соматических заболеваний.

Важный фактор, который необходимо учитывать при проведении реабилитационных мероприятий, — наличие у больных грибковых заболеваний кожи (в большинстве случаев). В связи с этим существенный элемент комплексной реабилитации после перенесённой рожи — терапия грибковых заболеваний кожи.

Лечебные мероприятия можно проводить на фоне бициллинопрофилактики.

Второй этап — период поздней реконвалесценции.

В зависимости от состояния больного, наличия фоновых заболеваний в этом периоде можно использовать вышеописанный комплекс физиотерапевтических процедур. Периодичность проведения реабилитационных курсов (1–2 раза или более в год) определяет врач.

### ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТА

- Желательно изменить стиль жизни: избегать неблагоприятных условий работы, связанных с частым переохлаждением, резкой сменой температуры воздуха, сыростью, сквозняками; микротравмами кожи и другими профессиональными вредностями; избегать стрессов.
- Для профилактики рецидивов болезни (амбулаторно или в специализированных отделениях под контролем врача-специалиста) рекомендуется:
  - ✧ своевременная и полноценная антибиотикотерапия первичного заболевания и рецидивов;
  - ✧ лечение выраженных остаточных явлений (эрозий, сохраняющейся отёчности в области местного очага), последствий рожи (стойкий лимфостаз, слоновость);
  - ✧ лечение длительно и упорно протекающих хронических заболеваний кожи (микозы, экзема, дерматозы и др.), приводящих к нарушению её трофики и служащих входными воротами для инфекции;
  - ✧ лечение очагов хронической стрептококковой инфекции (хронический тонзиллит, синусит, отит и др.);
  - ✧ лечение нарушений лимфо- и кровообращения в коже, возникших в результате первичных и вторичных лимфостазов, хронических заболеваний периферических сосудов;
  - ✧ лечение ожирения, сахарного диабета (частую декомпенсацию которого наблюдают при роже).

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Диагностика, лечение и профилактика рожи в Москве: Методические рекомендации № 17 / Еровиченков А.А., Потекаева С.А., Алленов М.Н. и др. — Правительство Москвы. Департамент здравоохранения, 2008. — 19 с.

Еровиченков А.А., Брико Н.И., Горобченко А.Н. Особенности современной клиники рожи как варианта течения стрептококковой инфекции // Врач. — 2004. — № 2. — С. 32–34.

Еровиченков А.А. Рожа. Стрептококки и стрептококкозы / Под ред. В.И. Покровского, Н.И. Брико, Л.А. Ряписа. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — С. 195–213.

Лазертерапия геморрагической рожи: Методическое пособие для врачей / Под общ. ред. А.А. Еровиченкова. — М.: МИЛТА-ПКП ГИТ, 2001. — 23 с.

Черкасов В.Л. Рожа // Руководство по внутренним болезням / Под общ. ред. В.И. Покровского. — М., 1996. — С. 135–150.

Черкасов В.Л. Рожа. — Л.: Медицина, 1986. — 200 с.



## ПНЕВМОКОККОВЫЕ ИНФЕКЦИИ

Пневмококковые инфекции — антропонозные болезни с воздушно-капельным путём передачи возбудителя, характеризуются наиболее частым поражением ЛОР-органов, лёгких и ЦНС.

### КОД ПО МКБ-10

A40.3. Септицемия, вызванная *Streptococcus pneumoniae*.

### ЭТИОЛОГИЯ

Пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*) — грамположительный диплококк овальной или ланцетовидной формы, окружённый полисахаридной капсулой. Относится к роду *Streptococcus* семейства *Streptococcaceae*. В зависимости от структуры капсульного антигена выделено 85 серотипов. Основные факторы патогенности: капсула, подавляющая фагоцитоз, и тейхоевые кислоты клеточной стенки, реагирующие с СРБ. Пневмококк растёт на питательных средах, содержащих белок, в окружающей среде устойчив, чувствителен к действию дезинфицирующих сред. Пневмококк чувствителен к антибактериальным препаратам различных групп. В последние годы на территории РФ зарегистрированы штаммы, устойчивые к β-лактамам антибиотикам.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источник инфекции — здоровые носители и больные пневмонией, а также пневмококковым ринитом. Основной путь передачи — воздушно-капельный, возможен контактный. Восприимчивость низкая. Пневмококковые инфекции имеют широкое распространение (80% внебольничных пневмоний, отит, синусит, 30% бактериальных менингитов). При заражении обычно развивается здоровое носительство или ринит. Длительность здорового носительства у детей 3–4 нед, у взрослых — до 2 нед. Частота носительства больше в детских коллективах, в зимнее время выше, чем летом. У детей чаще обнаруживают серотипы 6, 14, 19 и 23, у взрослых — серотипы 1, 3, 4, 7–9 и 12. В результате носительства формируется типоспецифический иммунитет. Длительность и напряжённость его не установлены.

### ПРОФИЛАКТИКА

Включает неспецифические мероприятия (закаливание, профилактика и лечение ОРЗ) и вакцинацию полисахаридной поливалентной пневмококковой вакциной «Пневмо-23»<sup>\*</sup> (Франция), содержащей полисахариды 23 актуальных серотипов пневмококка. Вакцину вводят в дозе 0,5 мл однократно подкожно или внутримышечно детям с двухлетнего возраста. Доказана эпидемиологическая эффективность вакцины.

### ПАТОГЕНЕЗ

Зависит от клинической формы пневмококковой инфекции. В развитии манифестных форм болезни имеют значение вирулентность штамма возбудителя и снижение резистентности слизистой оболочки верхних дыхательных путей, неспецифических и специфических факторов защиты. Благодаря наличию капсулы пневмококк защищён от фагоцитоза. Тейхоевые кислоты активизируют комплементарный каскад и инициируют освобождение медиаторов острой фазы воспаления, что приводит к повреждению тканей. Из верхних дыхательных путей возбудитель по контакту проникает в придаточные пазухи носа, по евстахиевой трубе — в среднее ухо; по контакту и лимфогенно из среднего уха, основных, решётчатых и лобных пазух достигает оболочек и вещества мозга. Возможно также гематогенное распространение пневмококка с развитием пневмонии, септицемии (пневмококкемии), эндокардита и первичного менингита.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период неизвестен. Генерализованные (инвазивные) формы инфекции при наличии ринита развиваются через 1–3 сут. Общепринятой классификации пневмококковой инфекции нет. Целесообразно выделить следующие формы:

- здоровое носительство;
- локализованные формы:
  - ✧ ринит,
  - ✧ острый средний отит,
  - ✧ острый синусит;
- генерализованные формы:
  - ✧ острая пневмония (крупозная, очаговая),
  - ✧ пневмоккемия (септицемия),
  - ✧ менингит — первичный, вторичный (включая поздний посттравматический),
  - ✧ эндокардит.

Возможны другие (редкие) формы: перитонит, артрит.

Локализованные формы пневмококковой инфекции не имеют клинической специфики и диагностируются с помощью микробиологических методов. Пневмококкемия чаще наблюдается у детей до 3 лет и характеризуется гипертермией, часто необильной геморрагической сыпью и развитием очаговых поражений (эндокардит, менингит). У иммунологически скомпрометированных пациентов возможно молниеносное течение болезни с развитием полиорганной недостаточности.

Пневмококковый менингит занимает 2–3-е место по частоте среди бактериальных гнойных менингитов. Чаще всего наблюдается у детей до года и лиц старше 50 лет. Может развиваться первично (без наличия гнойно-воспалительных очагов) и вторично на фоне отита, синусита, пневмонии. Реже наблюдаются поздние посттравматические формы менингита у лиц с переломами основания черепа, пирамиды височной кости; после операций по поводу аденомы гипофиза, фронтита, при которых формируется фистула субарахноидального пространства, часто наблюдается назальная ликворея или оторрея. Клиническая картина может быть типичной (острое начало, гипертермия, менингеальные симптомы на 1–2-й день болезни) и атипичной, когда в первые дни наблюдается умеренная лихорадка, а на 3–4-й день возникают резкая головная боль, рвота, менингеальные симптомы, быстро нарастающие расстройства сознания, судороги. Поздний посттравматический менингит развивается бурно, характеризуется ранней потерей сознания, резко выраженным менингеальным синдромом. В целом для пневмококкового менингита характерны тяжёлое течение, глубокие нарушения сознания, синдром дислокации ствола мозга, грубая очаговая симптоматика, высокая летальность (15–25%) даже при проведении антибактериальной терапии. В СМЖ — умеренный нейтрофильный плеоцитоз с большим количеством белка, длительное и стойкое снижение концентрации глюкозы и повышение уровня лактата.

Наиболее высока летальность при пневмококковом менингите (отёк мозга с дислокацией), сепсисе (шок, полиорганная недостаточность), пневмонии (ОДН, шок, внелёгочные осложнения), эндокардите (тромбоэмболии, острая сердечная недостаточность). При отите и синусите летальный исход возможен при развитии внутричерепных осложнений (менингит, абсцесс мозга).

## ДИАГНОСТИКА

Клиническая диагностика достоверна лишь при крупозной пневмонии, однако вероятность пневмококковой этиологии внебольничной пневмонии, отита, сину-

сита составляет 60–80%. Верифицировать диагноз можно только на основании результатов микробиологического исследования соответствующего биосубстрата: при рините — отделяемого носовых ходов (мазок), при отите, синусите — гнойного экссудата, при пневмонии — мокроты, при менингите — СМЖ. При всех генерализованных формах пневмококковой инфекции производят посев крови. Бактериологическое исследование крови также целесообразно при обследовании высоколихорадящих детей в возрасте до 3 лет для выявления криптогенной бактериемии, возбудителем которой более чем в 80% случаев является пневмококк.

При менингите также производят бактериоскопию СМЖ, РЛА и ПЦР СМЖ.

Для диагностики эндокардита применяют трансэзофагальное УЗИ сердца.

### **Дифференциальная диагностика**

Определяется клинической формой пневмококковой инфекции.

### **Показания к консультации других специалистов**

Консультации других специалистов показаны при сочетанных формах пневмококковой инфекции. При наличии менингеальной и другой неврологической симптоматики необходима консультация невролога и инфекциониста. Больным с клинической картиной отита, синусита показана консультация отоларинголога.

### **Пример формулировки диагноза**

Диагноз при пневмококковой инфекции формулируется в зависимости от клинической формы болезни: «острый средний отит пневмококковой этиологии». При сочетанных поражениях в структуру диагноза вводят термин пневмококковой инфекции: «пневмококковая инфекция, пневмония, пневмококкемия, гнойный менингит».

### **Показания к госпитализации**

Больных с пневмококковой инфекцией госпитализируют только по клиническим показаниям. В инфекционный стационар направляют больных с подозрением на первичный бактериальный менингит, пневмонию, осложнённую вторичным менингитом, сепсисом, эндокардитом. Больные синуситом, отитом, осложнённым менингитом нуждаются в экстренной операции, поэтому госпитализируются в ЛОР-отделение.

## **ЛЕЧЕНИЕ**

### **Режим. Диета**

Режим определяется клиническим состоянием больного. Специальной диеты не требуется.

### **Медикаментозная терапия**

Выбор схемы антимикробной терапии зависит от клинической формы пневмококковой инфекции и тяжести состояния больного (см. «Руководство по пульмонологии», «Руководство по отоларингологии»).

При менингите до уточнения диагноза лечение проводят по схеме эмпирической терапии бактериальных менингитов, после подтверждения диагноза — по схеме лечения пневмококкового менингита (табл. 17-36).

Дезинтоксикационную терапию пневмококковой инфекции проводят по общим принципам. При менингите применяют осмотические и петлевые диуретики, дексаметазон по 0,15 мг четыре раза в сутки, по показаниям — противосудорожные препараты, ноотропные ЛС, антиоксиданты.

Таблица 17-36. Схемы этиотропной терапии пневмококкового менингита

Штамм пневмококка	Препарат	Суточная доза	Кратность введения за сутки	Путь введения
Пенициллин-чувствительный	Бензилпенициллин (ЛС выбора)	300–400 тыс. ед/кг	6	Внутримышечно
		400–500 тыс. ед/кг	8	Внутривенно
	Цефотаксим (альтернативное ЛС)	200 мг/кг	4	Внутривенно
	Цефтриаксон (альтернативное ЛС)	100 мг/кг (не более 4 г)	1	Внутривенно
С промежуточной резистентностью к пенициллину	Цефотаксим (ЛС выбора)	200 мг/кг	4	Внутривенно
	Цефтриаксон (ЛС выбора)	100 мг/кг (не более 4 г)	1	Внутривенно
	Ванкомицин (альтернативное ЛС) + ванкомицин	3 г, детям 40 мг/кг 5–20 мг	2 1	Внутривенно Внутривенно Эндолюмбально
	Меропенем (альтернативное ЛС)	3 г, детям 40 мг/кг	3 3	Внутривенно Внутривенно
Резистентный к пенициллину	Ванкомицин (ЛС выбора) + ванкомицин	3 г, детям 40 мг/кг 5–20 мг	3 1	Внутривенно Внутривенно Эндолюмбально
	Цефтриаксон (ЛС выбора)	4 г, детям 100 мг/кг	1	Внутривенно
	Цефотаксим (ЛС выбора)	12 г, детям 200 мг/кг	4	Внутривенно
	Ванкомицин	5–20 мг	1	Эндолюмбально
	Меропенем (альтернативное ЛС)	3 г, детям 40 мг/кг	3	Внутривенно Внутривенно
	Линезолид (альтернативное ЛС)	12 г	2	Внутривенно

### ПРИМЕРНЫЕ СРОКИ НЕТРУДОСПОСОБНОСТИ

Сроки нетрудоспособности определяют с учётом клинической формы пневмококковой инфекции и тяжести течения болезни. При менингите средняя продолжительность нетрудоспособности — 2 мес, при сохранении резидуальных явлений устанавливают группу инвалидности.

### Диспансеризация

Диспансеризацию проводит невролог не менее 1 года.

Пациентам, перенёвшим генерализованные формы пневмококковой инфекции, рекомендуется исследовать иммунный статус, избегать переохлаждения, прово-

дить профилактику гриппа и ОРВИ, по рекомендации врача — закаливающие процедуры.

После перенесённого менингита противопоказаны инсоляция, употребление продуктов с большим содержанием соли (селёдка, солёные огурцы), обильное питьё, спиртные напитки.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Инфекционные болезни у детей: Пер. с англ. / Под ред. Д.Л. Мари. — М.: Практика, 2006. — 928 с.

Клинические рекомендации. Пульмонология / Под ред. А.Г. Чучалина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 226 с.

Рациональная антимикробная фармакотерапия. Руководство для практического врача / Под ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. — М.: Литтерра, 2003. — 1008 с.

Руководство по инфекционным болезням / Под общ. ред. Ю.В. Лобзина. — СПб.: Фолиант, 2003. — 1036 с.

Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. Инфекционные болезни и вакцинопрофилактика у детей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 688 с.

## СТАФИЛОКОККОВЫЕ ИНФЕКЦИИ

Стафилококковые инфекции — широко распространённые антропозоонозные бактериальные инфекционные болезни с многообразными механизмами передачи возбудителя. Характеризуются развитием гнойного воспаления в очагах поражения, интоксикацией и нередкой генерализацией патологического процесса с развитием сепсиса.

### КОДЫ ПО МКБ-10

A05.0. Стафилококковое пищевое отравление.

A41.0. Септицемия, вызванная *Staphylococcus aureus*.

A41.1. Септицемия, вызванная другим уточнённым стафилококком.

A41.2. Септицемия, вызванная неуточнённым стафилококком.

A48.3. Синдром токсического шока.

### ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель — представители рода *Staphylococcus* семейства *Micrococcaceae*. По наличию коагулазы стафилококки разделяют на коагулазоположительные и коагулазоотрицательные. На коже человека обитает 14 из 27 известных видов стафилококка. Из них в патологии человека играют роль три вида: *S. aureus* (коагулазоположительный), *S. epidermidis* и *S. saprophyticus* (коагулазоотрицательные). Этиологическим фактором у человека чаще всего становится *S. aureus*. Стафилококки — шаровидные неподвижные грамположительные микроорганизмы, располагающиеся группами, которые напоминают гроздь винограда (греч. *staphyle* — гроздь, *coccus* — зерно).

Из факторов патогенности наиболее значимы **поверхностные белки** — адгезины, которые обеспечивают прилипание (адгезию) стафилококка к клеточной мембране; **капсула**, защищающая стафилококк от комплементопосредованного фагоцитоза; компоненты микробной клетки, инициирующие воспалительную реакцию, в частности тейхоевые кислоты (активируют по альтернативному пути систему комплемента, систему гемостаза, калликреин-кининовую систему), белок А (активирует комплемент, естественные киллеры, обладает свойствами суперантигена); ферменты: каталаза, β-лактамазы, липазы, коагулаза; **токсины** (стафилолизины, гемолизины, эксфолианты, токсин СТШ, лейкоцидин, энтеротоксины А, В, C<sub>1-3</sub>, D, E, G, H).

Стафилококки устойчивы в окружающей среде, хорошо переносят высушивание, однако чувствительны к средствам дезинфекции, растут на простых питатель-

ных средах. Быстро вырабатывают устойчивость к антимикробным средствам. При температуре 70–80 °С они погибают в течение 30 мин.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источник возбудителя — здоровые носители и больные любой формой стафилококковой инфекции. Особую опасность представляют медицинские работники — носители госпитальных штаммов, обладающих повышенной вирулентностью и полирезистентностью к антимикробным средствам. В медицинских учреждениях, где сосредоточены больные с повышенной восприимчивостью к стафилококку, возможны вспышки внутрибольничных стафилококковых инфекций (родильные дома, отделения неонатологии, онкогематологии и др.). Золотистые стафилококки являются также облигатными паразитами крупного рогатого скота, лошадей, свиней, собак, обезьян, изредка птиц. Известны случаи инфицирования молока при стафилококковом мастите у коров с последующей вспышкой пищевого отравления у людей.

Пути передачи возбудителя — воздушно-капельный, контактный и пищевой. Воздушно-капельный путь возможен, если источник возбудителя — больной ангиной, ринитом; контактный и пищевой — если источником возбудителя инфекции становятся больные гнойничковыми заболеваниями кожи, в том числе, медицинский персонал. Эта же группа служит источником при пищевом пути заражения, где факторами передачи могут быть молоко и молочные продукты, кондитерские изделия.

Стафилококковые инфекции распространены повсеместно. Заболевания возникают в течение всего года. Регистрируют как спорадические случаи, так и эпидемические вспышки.

Восприимчивость к стафилококковым инфекциям низкая, однако постоянно действующий риск заражения способствует тому, что у большинства взрослых (до 40%) вырабатываются антитела против стафилококка и его токсинов. Группы риска инфицирования — новорождённые и дети до года, больные с иммунодефицитными состояниями (ВИЧ-инфицированные, внутривенные наркоманы, больные сахарным диабетом и др.).

### ПРОФИЛАКТИКА

Цель профилактических мероприятий — предупредить возникновение стафилококковой инфекции в быту, на производстве; стафилококковые пищевые отравления, внутрибольничную стафилококковую инфекцию. Для санации носителей и повышения невосприимчивости к стафилококковой инфекции иммунизируют очищенным адсорбированным стафилококковым  $\alpha$ -анатоксином беременных и больных, подлежащих плановому хирургическому вмешательству.

### ПАТОГЕНЕЗ

Стафилококковая инфекция развивается в результате экзогенного инфицирования или аутоинфекции, когда возбудитель с участков колонизации переносится на травмированную поверхность или проникает во внутреннюю среду организма в результате инвазивных процедур (катетеризация, эндоскопия и др.). Несмотря на обилие факторов патогенности, стафилококк относят к условно-патогенным микроорганизмам, поскольку он входит в состав нормальной микрофлоры наружных покровов человека. Патогенные свойства он проявляет при наличии дополнительных факторов: повреждении наружных покровов с формированием местного гнойно-воспалительного процесса, снижении местной резистентности органов и тканей и общей резистентности с развитием генерализованной инфекции, причём в нормальных условиях проникновение стафилококка в кровь не приводит к развитию сепсиса. Стафилококковая бактериемия наблюдается при многих тяжёлых инфекционных болезнях. Токсическое действие стафилококка проявляется при

накоплении большой микробной массы и токсина в пищевых продуктах (пищевое отравление), вагинальных тампонах (СТШ). Воспалительная местная реакция при стафилококковых инфекциях всегда протекает при участии полиморфно-ядерных лейкоцитов и носит гнойный характер. Основные причины смерти при стафилококковой инфекции — поражение жизненно важных органов: сердца (эндокардит), лёгких (деструктивная пневмония), головного мозга (менингит, абсцесс), септический шок, тромбогеморрагический синдром, в частности тромбоэмболия магистральных сосудов.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период длится обычно от 4 до 16 дней, при пищевом отравлении стафилококковой этиологии — 2–4 ч, иногда сокращается до 30 мин и редко увеличивается до 6 ч, при СТШ — от 12 до 48 ч, при других формах, включая раневую, инфекции глаз и ЦНС — от 48 до 72 ч, у новорождённых — до 4–5 дней, у недоношенных — до 3 нед. Общепринятой классификации нет. Целесообразно дифференцировать местную стафилококковую инфекцию (с указанием локализации), генерализованную стафилококковую инфекцию и стафилококковые интоксикации.

- Локализованная (местная) стафилококковая инфекция:
  - ✧ кожи и мягких тканей (фурункул, пиодермия, абсцесс, флегмона, гидраденит);
  - ✧ ЛОР-органов (ангина, отит, синусит);
  - ✧ органа зрения (ячмень, мейбомит, дакриоцистит);
  - ✧ мочеполовых органов (пиелонефрит, цистит);
  - ✧ артрит, остеомиелит;
  - ✧ колит, энтероколит.
- Генерализованная стафилококковая инфекция:
  - ✧ сепсис;
  - ✧ пневмония, плеврит;
  - ✧ эндокардит;
  - ✧ менингит, абсцесс мозга.
- Стафилококковые интоксикации:
  - ✧ стафилококковое пищевое отравление;
  - ✧ стафилококковый ожогоподобный синдром, включая болезнь Риттера;
  - ✧ СТШ.

Основные клинические формы стафилококковой инфекции описаны в руководствах по соответствующим клиническим дисциплинам («Дерматология», «Пульмонология», «Офтальмология», «Оториноларингология», «Кардиология», «Хирургия», «Педиатрия»); стафилококковое пищевое отравление — в главе «Пищевые токсикоинфекции».

СТШ описан в 1978 г. у женщин, использующих вагинальные тампоны из синтетической ваты, которая является благоприятной средой для размножения стафилококка, продуцирующего особый токсин — токсин СТШ (*toxic shock syndrome toxin*, TSST). Развитие СТШ возможно при тампонировании ран, носовых ходов, при локализованных патологических процессах, которые вызваны штаммами золотистого стафилококка, продуцирующего TSST. СТШ характеризуется внезапным началом, выраженным ознобом, гипертермией, головной болью, миалгией, тошнотой и рвотой, диареей, болью в горле. Характерны диффузная гиперемия кожи, обильная пятнистая, пятнисто-папулёзная, петехиальная сыпь с последующим шелушением кожи. Отмечают диффузную гиперемию слизистой оболочки ротоглотки, языка, инъекцию конъюнктив. Тяжесть состояния обусловлена выраженным падением АД, развитием РДС взрослых, ОПН, поражением печени. В крови отмечают нейтрофильный гиперлейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ.



## ДИАГНОСТИКА

Диагностика стафилококковой инфекции основана на результатах микробиологического исследования, так как клинические проявления неспецифичны и не позволяют в большинстве случаев провести дифференциальную диагностику с аналогичными клиническими формами, вызванными другой условно-патогенной флорой.

Для исследования используют соответствующие биосубстраты (гной, мокрота, плевральный экссудат, кровь, СМЖ, моча и др.). Выделенную культуру исследуют на наличие коагулазы (коагулазный тест), на способность к ферментативному расщеплению маннита, на способность синтезировать термостабильную ДНКазу, агглютинировать сенсibilизированные эритроциты барана; проводят фаготипирование выделенного штамма. Для экспресс-диагностики применяют РЛА. Обязательно определяют чувствительность выделенного штамма к антибактериальным препаратам (методом дисков или серийных разведений).

## Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят на основании результатов микробиологического исследования. СГШ дифференцируют от септического и стрептококкового токсического шока, скарлатины, менингококкемии, риккетсиозной пятнистой лихорадки, лептоспироза, кори, медикаментозной токсикодермии.

## ПРИМЕР ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА

A48.3. Синдром токсического шока, респираторный дистресс-синдром взрослых, тяжёлое течение (культура *S. aureus*, продуцирующая TSST-1 из вагинального тампона, чувствительная к метициллину).

## ПОКАЗАНИЯ К ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

Госпитализация обязательна в отношении больных с тяжёлой и среднетяжёлой формой заболевания, в том числе больных, которым невозможно обеспечить изоляцию и правильный уход в домашних условиях. Режим зависит от клинической формы болезни. Диета не требуется.

## МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Лечение стафилококковой инфекции проводят в четырёх направлениях:

- этиотропная терапия;
- санация очагов инфекции;
- иммунотерапия;
- патогенетическая терапия.

Этиотропную терапию проводят, ориентируясь на результаты тестирования чувствительности к антимикробным средствам.

При выделении штаммов, чувствительных к метициллину, применяют оксациллин, цефалоспорины I поколения; при выделении устойчивых штаммов — ванкомицин, препараты пенициллинов, защищённые ингибиторами бета-лактамаз (сальбутамол, тазобактам, амоксициллин + клавулановая кислота). Применяют также рифампицин, линезолид, фузидовую кислоту, клиндамицин, фторхинолоны (левофлоксацин, пефлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин), стафилококковый бактериофаг (местно, перорально).

Обязательное условие эффективной терапии — хирургическая санация гнойных очагов (вскрытие, эвакуация гноя, иссечение нежизнеспособных тканей, дренирование).

Специфическую иммунотерапию проводят антистафилококковым иммуноглобулином. Вводят внутримышечно в дозе 5 МЕ на 1 кг массы тела антиальфа-стафилолизин, 3–5 инъекций ежедневно или через день. В ряде случаев вводят подкожно в нарастающих дозах: 0,1; 0,3; 0,5; 0,7; 0,9; 1,2; 1,5 мл через день ста-



филококковый анатоксин, очищенный жидкий. Применяют также препараты нормального человеческого иммуноглобулина, например иммуноглобулин нормальный человеческий для внутривенного введения (пентаглобин\*; интраглобин\*; октагам\*; эндобулин С/Д\*). Для иммуностимуляции используют левамизол, имунофан\*, азоксимер.

### Диспансерное наблюдение

Диспансерное наблюдение за переболевшими не требуется.

## МЕНИНГОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ

Менингококковая инфекция — острая антропонозная инфекционная болезнь с аэрозольным механизмом передачи возбудителя, которая характеризуется лихорадкой, интоксикацией, геморрагической сыпью и гнойным воспалением оболочек мозга.

### коды по МКБ-10

A39. Менингококковая инфекция.

A39.1. Синдром Уотерхауса–Фридериксена, менингококковый адrenaлит, менингококковый адреналовый синдром.

A39.2. Острая менингококкемия.

A39.3. Хроническая менингококкемия.

A39.4. Менингококкемия неуточнённая.

A39.5. Менингококковая болезнь сердца.

Менингококковый:

кардит БДУ;

эндокардит;

миокардит;

перикардит.

A39.8. Другие менингококковые инфекции.

Менингококковый:

артрит;

конъюнктивит;

энцефалит;

неврит ретробульбарный.

Постменингококковый артрит.

A39.9. Менингококковая инфекция неуточнённая.

Менингококковая болезнь БДУ.

### ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель — менингококк *Neisseria meningitidis*, рода *Neisseria* семейства *Neisseriaceae*. Это бобовидный кокк, располагающийся попарно (диплококк). В мазках СМЖ у больных менингококковым менингитом он локализуется преимущественно внутриклеточно в цитоплазме полиморфно-ядерных нейтрофилов. Аналогично он расположен и в мазках крови, но при фульминантных формах менингококкемии — преимущественно внеклеточно. Менингококк грамотрицателен, имеет полисахаридную капсулу и выросты — пили. Для культивирования используют специальные среды, содержащие белок или набор аминокислот (среда Мюллера–Хинтона и др.).

Менингококки неоднородны по антигенной структуре: различаются полисахаридными антигенами капсулы и белковыми антигенами. В соответствии с антигенной структурой полисахаридов капсулы менингококки подразделяют на серогруппы A, B, C, H, I, K, L, X, Y, Z, 29E, W-135.

Менингококк малоустойчив в окружающей среде. При 55 °C погибает через 5 мин, при 100 °C — через 30 с. Плохо переносит низкие температуры. Несколько

дольше, до 5 сут, может сохранять жизнеспособность при 5–6 °С. Специальные эксперименты показали, что при температуре 18–20 °С менингококк сохраняется в распылённом состоянии не более 10 мин, однако при влажности 70–80% отмечали 5-дневную выживаемость.

Под действием дезинфектантов (0,01% раствор хлорамина, 1% фенола, 0,1% раствор пероксида водорода) менингококк погибает через 2–3 мин.

В патологии человека наибольшую роль играют менингококки серогрупп А, В и С. К факторам патогенности относят капсулу, пили, ЛПС и IgA-протеазы. ЛПС (эндотоксин) менингококка по своим токсическим свойствам превосходит ЛПС энтеробактерий, так как отличается высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот, инициирующих в организме человека каскад биохимических процессов. Менингококки одной серогруппы различаются генетически, в частности, по гену, кодирующему активность IgA-протеазы; эпидемические штаммы имеют высокую протеазную активность.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Резервуар и источник возбудителя — больной человек или бактерионоситель. Существуют три группы источников инфекции, различных по своей значимости: носители менингококка, больные менингококковым назофарингитом и больные с генерализованной формой менингококковой инфекции.

Носительство менингококка широко распространено, чаще бывает острым и длится не более месяца. Носители ведут активный образ жизни, однако в связи с отсутствием катаральных проявлений их значимость в качестве источника инфекции невелика.

Больные менингококковым назофарингитом — наиболее важный источник возбудителя менингококковой инфекции и эпидемического процесса, поскольку лёгкое течение болезни и активный образ жизни позволяют им иметь множество контактов. Наличие катаральных симптомов активизирует механизм передачи возбудителя.

Больные генерализованной формой менингококковой инфекции — наиболее интенсивный источник высоковирулентных штаммов менингококка, однако они обездвижены, мало контактируют и число их по сравнению с больными назофарингитом в десятки и сотни раз меньше.

Механизм передачи возбудителя — аэрозольный, путь передачи — воздушно-капельный. Однако по сравнению с другими воздушно-капельными инфекциями этот механизм «вялый», так как менингококк локализуется преимущественно на слизистой оболочке носоглотки, т.е. на пути вдыхаемого, а не выдыхаемого воздуха. Именно поэтому важное значение для передачи возбудителя имеют длительность, близость (70% заражений происходит при контакте на расстоянии менее 0,5 м), а также условия контакта. Особенно опасны длительные тесные контакты в замкнутом тёплом помещении при высокой влажности воздуха.

Интенсивные вспышки менингококковой инфекции, встречавшиеся среди экипажей подводных лодок, приводили даже к полной утрате боеспособности.

Восприимчивость к менингококку всеобщая. Полагают, что во время вспышек в коллективах инфицируются все его члены, однако в подавляющем большинстве случаев инфекционный процесс протекает в форме носительства или назофарингита. Вновь пришедшие в коллектив, как правило, инфицируются и нередко заболевают генерализованными формами. Это хорошо прослеживается в воинских частях: каждое пополнение во время призывов, особенно осеннего, сопровождается случаями генерализованной формы менингококковой инфекции среди новобранцев.

Восприимчивость индивидуума зависит от наличия предшествующего специфического иммунитета, который приобретается путём «проэпидемичивания», т.е. повторных контактов с носителями менингококка или больными назофаринги-

том. Возрастная структура заболеваемости зависит от демографических факторов, социально-бытовых условий. В развитых странах с низким уровнем рождаемости и заболеваемости до 40% заболевших — взрослые. Напротив, в странах с высокой рождаемостью, скученностью населения, взрослые составляют не более 10% больных.

Распространение инфекции носит убиквитарный характер. Регистрируют спорадическую, групповую и эпидемическую заболеваемость, в основном обусловленную менингококками серогрупп А, В и С.

Уровень заболеваемости в отдельных регионах мира варьирует. В большинстве европейских стран, расположенных в умеренных широтах, показатели заболеваемости колеблются от 0,01–0,02 до 3–5 на 100 тыс. населения, причём этот уровень считают высоким. В то же время в странах Африки (Бенин, Буркина-Фасо, Северный Камерун, Чад, Эфиопия, Гамбия, Гана, Мали, Нигер, Северная Нигерия, Сенегал и Судан), входящих, по определению Л. Лапейсонни, в зону «менингитного пояса», которая тянется на 4200 км к югу от Сахары и к северу от экватора (имеет ширину 600 км), эндемический уровень заболеваемости колеблется в пределах 20–25 случаев на 100 тыс. населения, а в периоды эпидемических подъёмов может достигать 200–800 случаев на 100 тыс. населения.

Анализ периодических подъёмов заболеваемости менингококковой инфекцией в различных странах мира позволил выделить три основных типа:

- частые и нерегулярные подъёмы заболеваемости, характерные для африканских стран;
- подъёмы с небольшой амплитудой, но с явной тенденцией к росту заболеваемости;
- периодические подъёмы (через 8–30 лет) — в развитых странах.

При этом 30-летнюю периодичность с выраженным пиком заболеваемости связывают с распространением менингококка серогруппы А, а подъёмы заболеваемости с периодичностью около 8 лет — с менингококками серогрупп В и С.

В странах с умеренным климатом рост заболеваемости начинается осенью и достигает пика в феврале–марте, а во время эпидемий — в апреле–мае, т.е. позже, чем при других воздушно-капельных инфекциях. В мегаполисах отмечают осенний подъём, связанный с усилением контактов между детьми в дошкольных учреждениях, школах, интернатах и др. В воинских частях возможны вспышки, связанные с поступлением призывников.

## ПРОФИЛАКТИКА

Больных генерализованной формой менингококковой инфекции госпитализируют. Выявленных в окружении больного носителей изолируют и saniруют. По эпидемиологическим показаниям вводят вакцины для профилактики менингококковых инфекций:

- вакцину менингококковую группы А полисахаридную сухую\* в дозе 0,25 мл — детям от 1 до 8 лет и 0,5 мл — детям 9 лет, подросткам и взрослым (подкожно однократно);
- полисахаридную менингококковую вакцину групп А и С\* в дозе 0,5 мл — детям от 18 мес (по показаниям — от 3 мес) и взрослым подкожно (или внутримышечно) однократно;
- менцевакс ACWY\* в дозе 0,5 мл — детям от 2 лет и взрослым подкожно однократно.

## ПАТОГЕНЕЗ

Обусловлен особенностями возбудителя, условиями заражения, иммуногенетическими факторами.

Менингококк имеет двойственную природу: с одной стороны, это гноеродный кокк, вызывающий гнойный менингит, артрит; с другой — он содержит (как и

другие грамотрицательные микроорганизмы) ЛПС, т.е. эндотоксин, вызывающий развитие интоксикационного синдрома.

Защитные механизмы при менингококковой инфекции связаны с барьерными функциями эпителия носоглотки, действием секреторных IgA, системой комплемента, фагоцитарной активностью полиморфно-ядерных нейтрофилов, специфическими бактерицидными антителами.

При бактерионосительстве паразитирование менингококка на слизистой оболочке носоглотки не сопровождается субъективными нарушениями здоровья, но при осмотре в большинстве случаев обнаруживают картину *острого фолликулярного фарингита* (местная воспалительная реакция).

При назофарингите аналогичные местные изменения сопровождаются катаральными явлениями, в части случаев — лихорадочной реакцией, что обусловлено токсинемией. Механизм генерализации инфекции изучен не до конца, однако ряд факторов, способствующих генерализации, известен: высокая IgA-протеазная активность эпидемического штамма, высокая инфицирующая доза при тесном контакте. Важное значение имеет состояние слизистой оболочки носоглотки. Предшествующая респираторная инфекция, особенно грипп, способствует генерализации менингококковой инфекции. Существенное значение имеет возрастная реактивность организма. При врождённом дефиците терминальных компонентов системы комплемента (C7–C9) частота встречаемости генерализованных форм болезни возрастает в 100 раз.

Важнейшее звено патогенеза генерализованной формы менингококковой инфекции — бактериемия. При этом течение инфекционного процесса зависит от соотношения патогенных свойств возбудителя и защитных механизмов. В оптимальных случаях (лёгкие формы менингококкемии) гибель менингококка сопровождается высвобождением небольших количеств ЛПС, обладающего мощным активизирующим действием на все защитные системы организма, благодаря чему организм быстро освобождается от возбудителя. Однако чаще, в связи с интенсивной бактериемией, нейтрофилы вырабатывают свой ресурс миелопероксидазы, и фагоцитоз становится незавершённым. Нейтрофилы, содержащие жизнеспособные менингококки, преодолевают гистогематические барьеры и заносят возбудитель в субарахноидальное пространство и полость суставов, где развивается гнойное воспаление.

При более высоких уровнях бактериемии и токсинемии усиливается потребление комплемента, подавляется фагоцитоз, снижается бактерицидная активность крови, происходит размножение возбудителя и накопление высоких доз ЛПС, которые подавляют фагоцитоз и функциональную активность тромбоцитов. Нарушаются окислительно-восстановительные процессы в клеточных мембранах. Нерегулируемый выброс биологически активных веществ (кинины, катехоламины, ИЛ, белки ранней фазы), инициирующих генерализованную воспалительную реакцию, клинически выражается в картине ИТШ. Шок развивается при концентрации ЛПС в крови более 800–1000 нг в 1 мкл, а при концентрации свыше 8000 нг в 1 мкл, как правило, становится необратимым. Из патогенетических механизмов развития ИТШ, связанных с действием ЛПС, наиболее значимы:

- нарушение энергетических процессов в клеточных мембранах, прежде всего в форменных элементах крови и эндотелии сосудов;
- расстройства микроциркуляции, внутрисосудистое свёртывание крови, которые уже на ранних этапах развития ИТШ приводят к развитию полиорганных нарушений.

Центральное кровообращение нарушается позже. Всё это объясняет высокую летальность при fulminантной менингококкемии.

Проникновение возбудителя в субарахноидальное пространство приводит к развитию гнойного менингита. Раньше всего выявляют признаки повы-

шенной проницаемости гематоликворного барьера и продукции СМЖ, что сопровождается повышением ЛД и увеличением содержания глюкозы в СМЖ до 3–4 ммоль/л и более. Затем очень быстро (в течение нескольких часов) развивается картина разлитого гнойного менингита. Тяжесть течения и исход менингита в ранние сроки определяется степенью выраженности острого отёка-набухания головного мозга, а в поздние сроки при отсутствии адекватной терапии — прогрессированием гнойно-воспалительного процесса, вовлечением в него вещества и желудочков мозга, нарушением ликвородинамики и развитием водянки головного мозга.

В патогенезе острого отёка-набухания головного мозга ведущую роль играют два компонента — токсический и воспалительный. Токсическое поражение сосудов мозга, микроциркуляторные расстройства, воспалительный процесс приводят к гипоксии мозга, повышению проницаемости ГЭБ. Увеличение объёма мозга связано с проникновением жидкости во внеклеточное пространство и увеличением объёма нейроцитов и глиальных элементов вследствие выхода из строя ионного насоса и поступления в клетки натрия и воды. Увеличение объёма мозга в замкнутом пространстве ведёт к дислокации продолговатого мозга с опущением миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие, что приводит к сдавлению, ишемии, а затем к демиелинизации и гибели клеток ствола мозга и сопровождается нарушением жизненно важных функций. В целом более 90% летальных исходов при менингококковой инфекции обусловлено ИТШ, острым отёком-набуханием головного мозга или их сочетанием. Около 10% летальных исходов связано с прогрессирующим менингоэнцефалитом.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период при генерализованных формах длится от 1 до 10, чаще 2–4 сут. Клиническая картина многообразна. Разработана отечественная классификация, приближённая к международной.

### Менингококковая инфекция

- Локализованные формы:
  - ✧ носительство;
  - ✧ менингококковый назофарингит.
- Генерализованные формы:
  - ✧ менингококкемия:
    - острая неосложнённая,
    - острая осложнённая ИТШ (синдром Уотерхауса–Фридериксена),
    - хроническая;
  - ✧ менингококковый менингит:
    - неосложнённый,
    - осложнённый ОНГМ с дислокацией,
    - менингоэнцефалит;
  - ✧ сочетанная (смешанная форма):
    - неосложнённая,
    - осложнённая ИТШ,
    - осложнённая ОНГМ с дислокацией;
  - ✧ другие формы:
    - артрит,
    - иридоциклит,
    - пневмония,
    - эндокардит.

*Менингококковое носительство* протекает бессимптомно, но при осмотре можно обнаружить картину острого фолликулярного фарингита.

*Менингококковый назофарингит* — наиболее частое проявление менингококковой инфекции. Он может предшествовать генерализованной форме менингокок-

ковой инфекции, но в большинстве случаев это самостоятельная форма болезни. Больные жалуются на затруднение носового дыхания, скудные выделения из носа, небольшой кашель, боли в горле, головную боль. Лихорадку (чаще субфебрильную) продолжительностью до четырёх суток отмечает половина больных. В более тяжёлых случаях температура достигает 38,5–39,5 °C, что сопровождается ознобом, болями в мышцах и суставах. При осмотре — бледность кожных покровов, инъекция сосудов склер и конъюнктив. Слизистая оболочка передних отделов зева без патологических изменений. Слизистая оболочка задней стенки глотки гиперемирована, отёчна, часто видны наложения слизи. На 2–3-й день появляется гиперплазия лимфоидных фолликулов. Особенно выражены воспалительные изменения в носоглотке, они распространяются на заднюю часть носовых ходов и хоан, приводя к нарушению носового дыхания. Через несколько дней воспалительные изменения стихают, но гиперплазия фолликулов сохраняется до 2 нед. У детей в возрасте до 3 лет выражены насморк, кашель, воспалительные изменения распространяются на миндалины, нёбные дужки и мягкое нёбо.

Изменения картины крови для назофарингита малохарактерны, в более тяжёлых случаях — нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом формулы влево и увеличение СОЭ.

*Менингококкемия* характеризуется сочетанием лихорадочно-интоксикационного синдрома с поражением кожных покровов и широким диапазоном тяжести течения. В типичных случаях начало внезапное или на фоне назофарингита. Появляются озноб, боли в пояснице, суставах, мышцах, головная боль, иногда рвота, резкая слабость, температура повышается в течение нескольких часов до 39 °C и выше. Через 6–24 ч после начала озноба появляется кардинальный симптом менингококкемии — полиморфная геморрагическая сыпь. Элементы сыпи имеют неправильную, часто звездчатую форму, размеры варьируют от петехий до крупных экхимозов диаметром 2–3 см и более. Крупные элементы плотноваты на ощупь, чувствительны при пальпации, возвышаются над поверхностью кожи. Сыпь локализуется преимущественно в дистальных отделах конечностей, на латеральной поверхности бёдер и ягодиц. В течение суток она может стать обильнее; в дальнейшем новые элементы не появляются. Мелкие элементы пигментируются и через несколько дней исчезают; крупные подвергаются некрозу, покрываются коркой, после отпадения которой остаются эрозивно-язвенные дефекты с последующим формированием рубцов. Чем раньше появляется сыпь и чем крупнее элементы, тем тяжелее протекает болезнь. До появления геморрагических элементов возможно возникновение не обильных папулёзных или розеолёзных высыпаний, которые быстро исчезают или трансформируются в геморрагии. Возможны также геморрагии на конъюнктивах и слизистой оболочке ротоглотки, носовые кровотечения.

*Лёгкие формы менингококкемии* часто не диагностируются или диагностируются уже при развитии осложнений (артрит, иридоциклит). Для них характерны кратковременная лихорадка, длящаяся несколько часов–суток, типичная, но мелкая и не обильная сыпь или только розеолёзные и папулёзные элементы.

Совершенно иначе протекает *фульминантная менингококкемия*. Начало бурное, с потрясающего озноба. Характерен резко выраженный токсикоз с первых часов болезни, проявляющийся интенсивной головной болью и рвотой, головокружением, болями в пояснице, конечностях, суставах, тахикардией, одышкой. Температура в течение нескольких часов достигает 40 °C и более. Сыпь появляется, как правило, в течение первых 12 ч после начала озноба. Элементы крупные, быстро некротизируются и приобретают багрово-синюшную окраску, локализуются не только в типичных местах, но и на лице, шее, животе, передней поверхности грудной клетки, причём в этих местах часто бывают обильнее. Возможны геморрагические некрозы кончика носа, мочек ушей, гангрена ногтевых фаланг и даже кистей и стоп. Появлению сыпи предшествуют обильные кровоизлияния в конъюнктивы и склеры глаз, слизистые оболочки ротоглотки.



На этом фоне развивается картина ИТШ.

*Симптомы первой фазы шока:* двигательное беспокойство, тревога, снижение критики к своему состоянию; гиперестезия, бледность кожных покровов, похолодание конечностей, цианоз губ и ногтевых фаланг, одышка. В это время АД ещё в пределах нормы, иногда даже повышено. *Вторая фаза шока* развивается через несколько часов. На фоне вновь появляющихся элементов сыпи снижается температура тела, АД падает до 50% нормы (особенно диастолическое), тоны сердца становятся приглушёнными, нарастает одышка, снижается диурез, усиливается цианоз. Переход в *третью фазу шока* характеризуется падением АД менее 50% нормы. Часто давление на локтевой артерии определить невозможно, хотя пульсация сонных и бедренных артерий сохраняется. Температура тела снижается до 35–36 °С, цианоз становится разлитым. На коже появляются багрово-синюшные пятна. Развиваются носовые, желудочно-кишечные, почечные, маточные кровотечения, олигоанурия. У больных часто сохраняется сознание, но они находятся в состоянии прострации, безучастны, испытывают ощущение холода; гиперестезия сменяется анестезией. У части больных возможны потеря сознания, судороги. Тоны сердца глухие, аритмичны. В лёгких дыхание ослаблено, особенно в нижних отделах. Прогностически наиболее тяжело протекают случаи, когда сыпь возникает в первые 6 ч болезни или симптомы шока появляются раньше кожных высыпаний, а также случаи с выраженными диспепсическими расстройствами.

Больные умирают от остановки сердца, реже дыхания (при сопутствующем отёке мозга).

На фоне лечения у части больных в течении шока доминируют проявления тромбгеморрагического синдрома, у других — шокового лёгкого или ОПН. У лиц пожилого возраста причиной летального исхода в поздние сроки становятся прогрессирующая сердечная недостаточность (снижение сократительной способности миокарда по данным УЗИ), отёк мозга с дислокацией, а также вторичные бактериальные пневмонии.

Картина крови у больных менингококкемией характеризуется резко выраженным нейтрофильным лейкоцитозом до 30–40 тыс. клеток в 1 мкл, сдвигом лейкоцитарной формулы влево, появлением в крови миелоцитов и промиелоцитов, нередко отмечают умеренную тромбоцитопению. При тяжёлых формах менингококкемии, осложнённых шоком, лейкоцитоз часто отсутствует, возможны лейкопения и нейтропения, а также тромбоцитопения до 40–50 тыс. и ниже. Тромбоцитопения сочетается с резким снижением функциональной активности тромбоцитов. Лейкопения и тромбоцитопения — неблагоприятные прогностические признаки.

Изменения в моче малохарактерны, однако в тяжёлых случаях отмечают протеинурию, гематурию, снижение плотности. Изменения в системе гемостаза зависят от тяжести течения болезни. При неосложнённых формах преобладает тенденция к гиперкоагуляции за счёт повышения уровня фибриногена и угнетения фибринолиза. В тяжёлых случаях развивается коагулопатия потребления с резким снижением уровня фибриногена, активности тромбоцитарных и плазменных факторов свёртывания и появлением в крови продуктов деградации не только фибрина, но и фибриногена.

Изменения кислотно-основного состояния сводятся в тяжёлых случаях к метаболическому ацидозу (при развитии шока — декомпенсированному), гипоксемии, уменьшению артериально-венозного соотношения по кислороду за счёт шунтирования крови в малом круге. При развитии шока, как правило, наблюдают гипокалиемию, которая при развитии ОПН сменяется гиперкалиемией, сочетающейся с повышением содержания креатинина.

При микроскопии мазка крови часто обнаруживают характерные диплококки, расположенные чаще внеклеточно, иногда скоплениями.

*Менингит*, также как и менингококкемия, начинается остро, но не столь бурно. Появляются познабливание, головная боль, температура в течение первых суток достигает 38,5–39,5 °С. Головная боль быстро усиливается и к концу суток становится труднопереносимой, приобретает распирающий характер. Она обычно бывает диффузной, но может локализоваться преимущественно в лобно-теменной или затылочной области. Головная боль усиливается при резких движениях, под воздействием яркого света и громких звуков. Несколько позже присоединяется тошнота, а затем рвота, часто «фонтаном». Одновременно появляется гиперестезия кожи конечностей, живота. Во второй половине суток или на второй день болезни при осмотре чётко определяются менингеальные симптомы, которые могут сочетаться с симптомами натяжения (симптомы Нери, Ласега). Степень выраженности менингеального синдрома по мере развития менингита прогрессирует. С 3–4-го дня болезни больные (особенно дети) занимают вынужденную менингеальную позу: на боку с запрокинутой головой и поджатыми к туловищу ногами (поза «легавой собаки»). У детей раннего возраста первыми симптомами менингококкового менингита могут быть монотонный крик, отказ от еды, срыгивание, выбухание и прекращение пульсации родничка, симптом Лесажа (подвешивания), симптом «треножника». Со вторых суток нарастает общемозговой синдром: заторможенность, сопор, психомоторное возбуждение. На 2–3-й дни также возможно появление очаговых симптомов: парезы черепных нервов (чаще лицевого и глазодвигательных), пирамидные знаки, иногда парезы конечностей, тазовые расстройства. Особенно серьёзно развитие гнойного лабиринтита или кохлеарного неврита VIII пары черепных нервов. При этом появляется шум в ухе (ушах), затем сразу развивается глухота (больные говорят «отключён слух»). Со стороны внутренних органов существенной патологии не отмечают. Возможны относительная брадикардия, повышение АД, особенно систолического.

Картина крови при менингококковом менингите аналогична таковой при менингококкемии, но лейкоцитоз менее выражен, в пределах 15–25 тыс. в 1 мкл. Изменения в моче отсутствуют. При исследовании кислотно-основного состояния отмечают тенденцию к респираторному алкалозу. Наиболее информативны изменения в СМЖ. При спинномозговой пункции жидкость уже с первых часов болезни вытекает под повышенным давлением, однако при частой рвоте возможна и ликворная гипотензия. Раньше всего отмечают повышение уровня глюкозы до 3,5–4,5 ммоль/л. В дальнейшем этот уровень падает, а на 3–4-й день глюкоза может не определяться. Далее в СМЖ при нормальном цитозе появляются нейтрофилы. В это время, фактически до развития воспаления, возбудитель можно обнаружить в субарахноидальном пространстве всеми доступными методами. Затем в течение нескольких часов СМЖ приобретает гнойный характер, становится мутной, нейтрофилов содержит до 3–10 тыс. в 1 мкл (причём они составляют более 90% всех клеток), количество белка повышается до 1,5–6,0 г/л и более. Содержание лактата увеличивается до 10–25 ммоль/л. Становятся резко положительными осадочные пробы, pH СМЖ снижается до 7–7,1 (ацидоз). При исследовании СМЖ важно обращать внимание на наличие ксантохромии и примеси эритроцитов, указывающих на субарахноидальное кровоизлияние на фоне менингита.

Наиболее частое осложнение менингококкового менингита — ОНГМ той или иной степени. Тяжёлый, жизнеугрожающий ОНГМ с синдромом дислокации и ущемлением ствола мозга наблюдается у 10–20% больных генерализованной формой менингококковой инфекции. ОНГМ может развиваться с первых часов болезни (молниеносная форма менингита), когда ещё не сформировался гнойный экссудат в оболочках мозга, а у больных старше 70 лет с исходно сниженным мозговым кровотоком — до 3–5-го дня лечения.

Симптомы тяжёлого прогрессирующего ОНГМ — спутанное сознание, психомоторное возбуждение с быстрым развитием комы, генерализованные клонико-тонические судороги.



Решающее диагностическое значение имеют нарушения дыхания: тахипноэ, аритмия (как по частоте, так и по глубине дыхательных движений), появление шумного паралитического дыхания с участием вспомогательных мышц при малой экскурсии диафрагмы. Подобный тип дыхания сопровождается нарастанием гипоксемии и гипокapнии, способствует угнетению дыхательного центра, гиповентиляции нижних отделов лёгких, а в дальнейшем — развитию пневмонии. У части больных регистрируют дыхание типа Чейна–Стокса, затем наступает апноэ (сердечная деятельность, как правило, сохраняется ещё несколько минут). Довольно показательны изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. Брадикардию наблюдают редко, чаще тахикардию с быстрым изменением частоты сердечных сокращений в пределах 120–160 в минуту (в два раза чаще возрастной нормы). АД повышено за счёт систолического до 140–180 мм рт.ст., нестабильно. У части больных, особенно у детей, наоборот, наблюдают выраженную гипотензию. Характерны *вегетативные нарушения*: багово-синюшная (при гипотензии — пепельно-серая) окраска лица, усиленное пото- и салоотделение. При исследовании крови — гипергликемия, тенденция к гипонатриемии, гипоксемия, гипокapния со снижением  $p_a\text{CO}_2$  до 25 мм и ниже, декомпенсированный респираторный алкалоз.

Чаще всего встречается *сочетанная* (смешанная) *форма* менингококковой инфекции. При этом всегда менингококкемия предшествует возникновению менингококкового менингита, который может развиваться после кратковременной (несколько часов) ремиссии после появления сыпи. Вновь повышается температура, нарастает головная боль и появляются менингеальные симптомы. Сочетанной форме, также как и менингококкемии, часто предшествует менингококковый назофарингит.

Менингококковую пневмонию, как правило, клинически не дифференцируют от пневмококковой, поэтому достоверных данных о её частоте нет. Менингококковый артрит и иридоциклит обычно являются следствием недиагностированной менингококкемии.

Хроническая менингококкемия протекает с периодическими подъёмами температуры, сопровождающимися высыпаниями на коже, артритом или полиартритом. После нескольких приступов появляется систолический шум в области сердца, свидетельствующий о развитии эндокардита. Больные попадают в поле зрения врача обычно в результате развития менингококкового менингита.

Помимо описанных выше, наиболее частое осложнение генерализованной формы менингококковой инфекции — *полиартрит*. Он развивается обычно у больных менингококкемией и сочетанной формой болезни и очень редко при менингококковом менингите. Полиартрит может развиваться в первые дни болезни. В этих случаях поражаются преимущественно мелкие суставы кисти. На 2–3-й неделе чаще наблюдаются артриты и полиартриты с поражением крупных и средних суставов (коленного, голеностопного, плечевого, локтевых). При поздних артритях в полости сустава накапливается серозный или гнойный экссудат. Возможно также развитие миокардита или миоперикардита, протекающего по типу инфекционно-аллергического. При тяжёлых формах болезни, осложнённых шоком или отёком мозга, часто развиваются пневмонии, вызванные стафилококком, синегнойной палочкой, клебсиеллой. Они могут носить деструктивный характер и существенно отягощают прогноз. После перенесённого шока, особенно при применении массивных доз глюкокортикоидов, возможно развитие сепсиса.

## ДИАГНОСТИКА

Клинический диагноз единичных случаев менингококкового назофарингита маловероятен в связи с отсутствием патогномичных симптомов и всегда требует бактериологического подтверждения, т.е. получения и типирования культуры менингококка из носоглоточной слизи.

Клиническая диагностика менингококкемии и сочетанной формы менингококковой инфекции в типичных случаях не представляет трудностей, однако возможно большое сходство с целым рядом болезней, протекающих с геморрагическими высыпаниями и поражением ЦНС. Менингококковый менингит клинически трудноотличим от других гнойных первичных менингитов, поэтому важно лабораторно подтвердить диагноз генерализованной менингококковой инфекции. Особое значение для дифференциальной диагностики с вирусными инфекциями имеют островоспалительные изменения в крови. Для диагностики менингококкового менингита решающее значение имеет исследование СМЖ.

Из лабораторных способов диагностики наиболее значимы микробиологические методы, РЛА и ПЦР. Бактериоскопически менингококк можно обнаружить в крови и СМЖ, однако данные бактериоскопии ориентировочны. Выделение культуры менингококка — наиболее достоверный метод, но его результаты зависят от многих факторов.

- Применение антибиотиков до забора СМЖ и крови уменьшает частоту посева в 2–3 раза.
- Важно доставить материал в лабораторию сразу после забора (без охлаждения).
- При использовании качественных питательных сред частота положительных результатов на практике составляет 30–60%.

РЛА, применяемая для выявления антигена менингококка в СМЖ, увеличивает частоту положительных результатов до 45–70%, наконец ПЦР позволяет подтвердить диагноз более чем у 90% больных, причём антибиотики не влияют на частоту положительных результатов.

Получение культуры возбудителя позволяет определить его чувствительность к антимикробным препаратам и при необходимости провести коррекцию этиотропной терапии.

Иммунологическая диагностика (РПГА) имеет вспомогательное значение, так как антитела выявляются не ранее 3–5-го дня болезни. Достоверное значение имеет исследование парных сывороток крови, причём 4-кратное нарастание титров выявляется у 40–60% больных, а у детей в возрасте до трёх лет — не более чем у 20–30%.

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят, основываясь на клинической форме болезни. Менингококковый назофарингит дифференцируют от ОРЗ, гриппа, ангины. Менингококкемию в ряде случаев приходится дифференцировать от других инфекционных болезней, для которых характерны лихорадочно-интоксикационный синдром и геморрагическая сыпь (риккетсиозы, ГЛ, лептоспироз), сепсиса, геморрагической формы гриппа, токсико-аллергических (медикаментозных) дерматитов, геморрагического диатеза, острого лейкоза. Сочетанную форму болезни также дифференцируют от сепсиса, лептоспироза, риккетсиозов.

Дифференциальную диагностику менингококкового менингита проводят с другими первичными и вторичными гнойными менингитами, серозными вирусными менингитами, туберкулёзным менингитом; менингизмом при острых лихорадочных заболеваниях, экзогенных и эндогенных интоксикациях, нарушениях мозгового кровообращения, объёмных процессах в ЦНС.

Главная особенность менингококкемии состоит в появлении *геморрагической сыпи* в течение первых суток болезни, при других инфекциях — не ранее 2–4-го дня болезни. При сепсисе, чаще вызванном грамотрицательными микроорганизмами, сыпь может быть внешне сходна с коккемической, возможно развитие ИТШ, но в большинстве случаев имеются входные ворота (например, гениталии) и

первичный очаг (мочевыводящие, желчевыводящие пути и др.). Характерные признаки — увеличение селезёнки, полиорганность поражений, более поздние сроки появления сыпи (на 3–5-й день). До настоящего времени встречаются случаи, когда на догоспитальном этапе диагностируют геморрагическую форму гриппа. Следует подчеркнуть, что сыпь, в том числе геморрагическая, при гриппе не возникает, однако возможны мелкие петехии в местах трения одежды, при сильном кашле у детей — кровоизлияния в склеры, веки, на лбу, на шее.

*Токсико-аллергическая сыпь* может в редких случаях носить геморрагический характер или приобретать геморрагический характер на 2–4-й день, однако при этом отсутствуют лихорадка, озноб и другие проявления токсикоза. Сыпь обильная, часто сливная, особенно в области суставов, на щеках, животе, выпуклой части ягодич. Наблюдаются стоматит, глоссит. Для геморрагического васкулита лихорадка и интоксикация не характерны, элементы сыпи располагаются вблизи крупных суставов, имеют вид бляшек, папул правильной округлой формы, которые на 2–3-й день приобретают геморрагический характер. Описанной в литературе молниеносной формы капилляротоксикоза не существует, по всем клиническим и лабораторным критериям она соответствует фульминантной менингококкемии. Тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Верльгофа) характеризуется повышенной кровоточивостью слизистых оболочек, правильной формы кровоизлияниями в кожу, отсутствием лихорадочно-интоксикационного синдрома.

При остром лейкозе возможно появление геморрагической сыпи на фоне других проявлений болезни (общей слабости, носовых кровотечений, бледности кожи, некротической ангины, лихорадки), которые предшествуют появлению сыпи на 2–3-й неделе и далее.

Большие трудности представляет дифференциальная диагностика сочетанной формы менингококковой инфекции с острым сепсисом, чаще всего стафилококковым, протекающим с эндокардитом и тромбоэмболиями мозга. В этих случаях сыпь может появиться на 2–3-й день болезни, но часто наряду с геморрагиями имеются пустулёзные и пустулёзно-геморрагические элементы. Особенно характерны геморрагические высыпания в области ладоней, стоп, на пальцах. Часто выслушиваются шумы в области сердца. Помимо менингеальной, обнаруживают грубую очаговую симптоматику. Исследования СМЖ выявляют 2–3-значный нейтрофильный или смешанный плеоцитоз. Следует отметить, что в ранние сроки УЗИ сердца не позволяет обнаружить наложения на клапанах.

Важно подчеркнуть, что, помимо менингококкового, первичными (без наличия гнойно-воспалительного очага) могут быть *пневмококковый* и *гемофильный менингиты*. При этом клинические различия носят количественный характер и не позволяют провести дифференциальную диагностику без бактериологического подтверждения. Важное значение имеет выявление пневмонии, отита, синусита, свойственных вторичному пневмококковому менингиту. Кроме того, пневмококковый менингит может быть проявлением пневмококкового сепсиса (пневмококкемии), для которого характерна мелкая геморрагическая сыпь, локализующаяся преимущественно на боковых поверхностях грудной клетки. Вторичные формы гнойного менингита развиваются при наличии гнойного очага или сепсиса, поэтому дифференциальная диагностика не представляет трудностей.

Дифференциальная диагностика с серозным вирусным менингитом часто возможна на догоспитальном этапе на основании:

- клинических симптомов вирусной инфекции (катарально-респираторный или диспепсический синдром, паротит);
- появления признаков менингита на 3–5-й дни болезни и позже;
- доброкачественной картины болезни (умеренно или слабо выраженный менингеальный синдром, лихорадка в пределах 37,5–39 °С, отсутствие расстройств сознания).

Определённые трудности возникают при исследовании СМЖ на ранних этапах развития болезни. В этих случаях часто выражен нейтрофильный плеоцитоз (до 90% нейтрофилов). При этом, как правило, СМЖ прозрачная, количество клеток не превышает 200 в 1 мкл, содержание глюкозы соответствует верхней границе нормы или повышено. В сомнительных случаях следует сделать повторную пункцию через 24–48 ч. Если цитоз станет лимфоцитарным, то речь идёт о вирусном менингите, если же менингит бактериальный, в СМЖ обнаруживают гной или сохраняется нейтрофильный цитоз. В последние годы чаще, в связи с ростом заболеваемости туберкулёзом, встречается *туберкулёзный менингит*. В поле зрения инфекциониста попадают, как правило, больные, у которых туберкулёз не диагностирован либо менингит — единственное клиническое проявление болезни. При этом характерны выраженная лихорадка, постепенное, в течение нескольких дней, нарастание головной боли, затем присоединение рвоты и появление менингеальных симптомов на 5–7-й день болезни, ранние парезы черепных нервов. При исследовании СМЖ характерны невысокий (до 200–300 в 1 мкл) лимфоцитарный или смешанный плеоцитоз, снижение уровня глюкозы со 2-й недели болезни, повышенное содержание белка. При малейшем подозрении на туберкулёзную этиологию менингита необходимы микробиологические исследования на микобактерию туберкулёза, исследование СМЖ методами ИФА и ПЦР, рентгенологическое исследование лёгких и осмотр глазного дна (милиарный туберкулёз!). Если клинически нельзя исключить туберкулёзную этиологию менингита, специфическое лечение следует начинать, не дожидаясь лабораторного подтверждения диагноза.

При многих лихорадочных заболеваниях (грипп, пневмония, сальмонеллёз, рожа и др.) может развиваться менингеальный синдром. В этих случаях больных следует экстренно госпитализировать в инфекционный стационар. Окончательный диагноз устанавливают на основании исследования СМЖ. Менингизм возможен при некоторых отравлениях (например, суррогатами алкоголя), комах (диабетической, уремической, печёночной). Во всех этих случаях отсутствует выраженная лихорадка, доминирует общемозговой синдром, присутствуют признаки соответствующей патологии.

При субарахноидальных кровоизлияниях на 3–4-й день болезни часто развивается картина асептического менингита, сопровождающаяся лихорадкой, нарастанием менингеальных симптомов. СМЖ, полученная при спинномозговой пункции, окрашена кровью, причём после центрифугирования выявляется её ксантохромия. При микроскопическом исследовании обнаруживают эритроциты, количество лейкоцитов составляет 100–400 в 1 мкл, значительно повышен уровень белка. Главная трудность состоит в том, что при менингококковом менингите воспаление оболочек также может носить гнойно-геморрагический характер. Именно поэтому очень важны анамнестические данные: для субарахноидального кровоизлияния характерны внезапная головная боль («удар в голову»), рвота, раннее появление менингеальных симптомов. Лихорадка присоединяется позднее, на 2–3-й день болезни. В сомнительных случаях необходимо дополнительное обследование (эхозенцефалография, КТ, МРТ).

### ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИЯМ СПЕЦИАЛИСТОВ

Консультация невролога — для уточнения характера поражения ЦНС, при подозрении на внутричерепные осложнения, для уточнения диагноза в сомнительных случаях.

Консультация нейрохирурга — при необходимости дифференциальной диагностики с объёмными процессами головного мозга (абсцесс, эпидурит, опухоль и др.).

Консультация офтальмолога — при подозрении на поражение органа зрения или объёмные образования в ЦНС (осмотр глазного дна).

Консультация отоневролога — при поражении слухового анализатора (неврит VIII пары черепных нервов, лабиринтит).

Консультация кардиолога — при наличии клинических и электрокардиографических признаков тяжёлого поражения сердца (эндокардит, миокардит, перикардит).

Консультация реаниматолога — при признаках нарушения жизненно важных функций, при необходимости катетеризации центральной вены.

### **ПРИМЕР КЛИНИЧЕСКОГО ДИАГНОЗА**

А39.0. Менингококковая инфекция, менингит (выделена культура менингококка серогруппы А из СМЖ). Сопутствующее заболевание — ИБС. Осложнения: ОНГМ.

### **ПОКАЗАНИЯ К ГОСПИТАЛИЗАЦИИ**

Клинические — подозрение на генерализованную форму менингококковой инфекции.

Эпидемиологические: менингококковый назофарингит (подтверждённый бактериологически или обнаруженный в очаге инфекции).

### **РЕЖИМ И ДИЕТА**

При генерализованной форме менингококковой инфекции режим вначале строгий постельный, в дальнейшем — постельный и палатный. Специальной диеты не требуется. При коме, проведении ИВЛ — зондовое и/или парентеральное питание.

### **МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ**

Лечение менингококковой инфекции зависит от клинической формы болезни. При назофарингите терапия симптоматическая. Если диагноз подтверждён бактериологически, применяют бензилпенициллин, ампициллин, цефалоспорины I–II поколения, хлорамфеникол, пefлоксацин в средних терапевтических дозах в течение 3 сут. Не следует использовать ко-тримоксазол, аминогликозиды, к которым большинство ныне существующих штаммов менингококка устойчивы.

Больные или лица с предположительным диагнозом генерализованной формой менингококковой инфекции подлежат экстренной госпитализации в специализированные отделения инфекционных стационаров.

Препаратом выбора для лечения генерализованных форм менингококковой инфекции остаётся бензилпенициллин, к которому чувствительны почти все штаммы менингококка, встречающиеся на территории РФ. Пенициллин назначают в суточной дозе 200–300 тыс. ЕД/кг, разовые дозы вводят с интервалом 4 ч. При внутривенном введении суточную дозу повышают до 300–400 тыс. ЕД/кг. При позднем поступлении, менингоэнцефалите целесообразно повысить дозу до 400–500 тыс. ЕД/кг.

Высокоэффективен цефтриаксон, обладающий выраженной антимикробной активностью и удовлетворительным пассажем через ГЭБ. Взрослым его назначают в дозе 4 г однократно, детям — 100 мг/кг, но не более 4 г/сут. Эффективен также цефотаксим в дозе 200 мг/кг (не более 12 г/сут).

Применяют также хлорамфеникол в дозе 80–100 мг/кг в сутки в 2–3 приёма, фторхинолоны III поколения. Антибиотики проникают в субарахноидальное пространство только при наличии воспалительного процесса, поэтому в период лечения возможны ситуации, когда концентрация этих препаратов может снижаться ниже терапевтической и бактерицидного эффекта достичь не удаётся. В этом плане пенициллин имеет преимущество в связи с очень низкой токсичностью, отсутствием нефротоксического и гепатотоксического действия, дозу можно увеличивать до 500 тыс. ЕД/кг и более.

Длительность антимикробной терапии зависит от сроков санации СМЖ и составляет от 5 до 10 сут. Установлено, что при снижении цитоза ниже 100 в 1 мкл

(а у детей в возрасте до года — ниже 50 в 1 мкл) и количестве нейтрофилов менее 30% при менингококковом менингите СМЖ стерильна.

Дезинтоксикационную терапию неосложнённых генерализованных форм болезни проводят по общим правилам. В патогенетической терапии важное место занимают анальгетики и седативные препараты.

При менингококковом менингите главное направление патогенетической терапии — дегидратация, цель которой — уменьшить отёк мозга и внутричерепную гипертензию путём мобилизации жидкости из субарахноидального пространства и вещества мозга. Наиболее эффективен фуросемид в суточной дозе 20–40 мг, максимум — 80 мг, детям — до 6 мг/кг. Интенсивную дегидратацию в режиме нормоволемии проводят в первые 5–7 сут, затем используют более слабые диуретики, в частности ацетазоламид. Потери жидкости восполняют введением полиионных растворов.

При развитии ИТШ на ранних этапах основными направлениями медикаментозной терапии становятся:

- **дезинтоксикация** (режим форсированного диуреза — до 6 л жидкости в сутки, детям — до 100 мл/кг). Применяют криоплазму, 5–10% раствор альбумина, декстран, полиионные растворы, глюкозо-калиевую смесь. Одновременно вводят фуросемид под контролем уровня гематокрита и ЦВД. Оптimalен режим умеренной гемодилюции (гематокрит приблизительно составляет 35%);
- **стабилизация гемодинамики**, борьба с микроциркуляторными нарушениями (допамин в минимальных дозах, преднизолон — 3–5 мг/кг);
- **борьба с гипоксией** путём ингаляций кислорода через маску или назальные катетеры — до 6 л/мин;
- **коррекция метаболического ацидоза и электролитных нарушений** (по индивидуальным показаниям).

При наличии артериальной гипотензии для стабилизации АД показано введениенорадреналина\* в дозе 0,5–1 мкг/кг в минуту. В дальнейшем переходят на введение допамина или добутамина в индивидуальных дозах, необходимых для поддержания АД у нижних границ физиологической нормы. Обязательна коррекция декомпенсированного метаболического ацидоза с использованием гидрокарбоната натрия и других буферных растворов. При недостаточной эффективности оксигенотерапии больных переводят на ИВЛ. При развитии ОПН проводят коррекцию объёмов вводимой жидкости и доз медикаментов, выводимых почками. При прогрессировании ОНГМ назначают дексаметазон в дозе 0,15–0,25 мг/кг в сутки до восстановления сознания; проводят оксигенотерапию, а при нарастании дыхательных расстройств и развитии комы больных переводят на ИВЛ в режиме умеренной гипервентиляции ( $p_a\text{CO}_2 > 25$  мм рт.ст.). При возбуждении, а также судорогах назначают диазепам, оксигат натрия, пиридоксин, магния сульфат. Если судороги купировать не удаётся, используют тиопентал натрия или гексобарбитал. Проводят также коррекцию водно-электролитных и метаболических нарушений, при этом наиболее опасна гипернатриемия, которую корректируют путём замены натрийсодержащих препаратов (оксигат натрия, бензилпенициллин и др.).

Важное значение имеют уход, полноценное энтерально-парентеральное питание, профилактика внутрибольничной инфекции и трофических нарушений.

## Прогноз

Летальность при генерализованной формойенингококковой инфекции составляет 5–10% (до 25% в непрофильных стационарах). Максимальная летальность (до 20–30%) у детей в возрасте до года и лиц старше 60 лет. При ИТШ — 30–40%, при ОНГМ — 20–30%. При своевременной диагностике и лечении неблагоприятно-



ятные последствия (инвалидизация) редки. Самые частые причины инвалидизации — снижение слуха, гидроцефально-гипертензивный синдром.

### Диспансеризация

Диспансеризацию осуществляют участковый терапевт (педиатр) и невролог в течение 1 года с явкой через 1, 3, 6 и 12 мес после выписки из стационара.

### ПАМЯТКА ПАЦИЕНТУ

Пациенты, перенёвшие менингококковую инфекцию, должны посещать врача в рекомендуемые сроки в течение не менее 1–3 мес, максимально ограничивать физическую и умственную нагрузку, в течение 1 года избегать инсоляций (**не загорать!**), употребления алкоголя, солёной пищи (селёдка, солёные огурцы). Детям дошкольного возраста не рекомендуется посещать детские учреждения не протяжении 3–6 мес, школьникам — занятия в школе в течение 1–3 мес после выписки, занятия физкультурой — до 1 года. Отпуска, каникулы следует проводить в своей климатической зоне.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Покровский В.И., Фаворова Л.А. Костюкова Н.Н. Менингококковая инфекция. — М.: Медицина, 1976.

Рациональная антимикробная фармакотерапия / Под ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. — М.: Литтерра, 2003.

Сорокина М.Н., Ианова В.В., Скрипченко Н.В. Бактериальные менингиты у детей. — М.: Медицина, 2003.

Юшук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. — М.: Медицина, 2007. — 1032 с.

## ДИФТЕРИЯ

Дифтерия (diphtheria, удушающая болезнь) — острая антропонозная инфекционная болезнь с аэрозольным механизмом передачи возбудителя, характеризующаяся преимущественным поражением ротоглотки и дыхательных путей с развитием фибринозного воспаления в месте внедрения возбудителя и токсическим поражением сердечно-сосудистой системы, нервной системы и почек.

### КОДЫ ПО МКБ-10

- A36. Дифтерия.
- A36.0. Дифтерия глотки.
- A36.1. Дифтерия носоглотки.
- A36.2. Дифтерия гортани.
- A36.3. Дифтерия кожи.
- A36.8. Другая дифтерия.
- A36.9. Дифтерия неуточнённая.

### ЭТИОЛОГИЯ

*Corynebacterium diphtheriae* (род *Corynebacterium*, семейство *Corynebacteriaceae*) — не образующая спор грамположительная палочка булавовидной формы.

*Corynebacterium diphtheriae* растёт только на специальных питательных средах (наиболее распространена теллуритовая среда). По своим биологическим свойствам коринебактерии дифтерии разделяются на три биовара: *mitis* (40 сероваров), *gravis* (14 сероваров) и близкий к нему *intermedius* (4 серовара). Основной фактор патогенности возбудителя — токсинообразование. Нетоксигенные штаммы заболевания не вызывают. Дифтерийный токсин обладает всеми свойствами экзотоксина: термолабильностью, высокой токсичностью (уступает только ботулотоксину и столбнячному токсину), иммуногенностью, нейтрализацией антитоксической сывороткой.

Дифтерийная палочка устойчива в окружающей среде: в дифтерийных плёнках, на предметах домашнего обихода, в трупах сохраняется около 2 нед; в воде, молоке — до 3 нед. Под воздействием дезинфицирующих средств в обычных концентрациях гибнет в течение 1–2 мин, при кипячении — мгновенно.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источник возбудителя — больные любой клинической формой дифтерии, а также бактерионосители токсигенных штаммов. Основной путь передачи возбудителя — воздушно-капельный, возможен контактно-бытовой (например, при дифтерии кожи), в редких случаях алиментарный (молоко). Восприимчивость к дифтерии всеобщая, но у части людей инфекционный процесс протекает в форме бессимптомного носительства.

Иммунитет при дифтерии антитоксический, а не антибактериальный. Возможны повторные заболевания и заболевания у вакцинированных, протекающие чаще в лёгкой форме.

Наиболее активный источник инфекции — больные люди. Сроки заразности индивидуальны, определяются результатами бактериологического исследования. Носители опасны в связи с их большей по сравнению с больными численностью, отсутствием клинических симптомов, активным образом жизни. Особенно опасны носители, страдающие респираторными инфекциями, при которых активизируется механизм передачи возбудителя. Средняя продолжительность носительства около 50 дней (иногда больше). Число носителей токсигенных коринебактерий в сотни раз превышает количество больных дифтерией. В очагах дифтерии носителями могут быть до 10% и более внешне здоровых лиц. Дифтерию относят к управляемым инфекциям, т.е. заболеваемость высока в том случае, если не проводилась массовая вакцинация населения. В прошлом и во время последней эпидемии была отмечена осенне-зимняя сезонность. До начала плановой вакцинации дифтерии была свойственна периодичность: подъёмы заболеваемости возникали каждые 5–8 лет и длились 2–4 года. 90% больных составляли дети, во время последней эпидемии среди заболевших преобладали взрослые.

## МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

### Специфические

Иммунопрофилактика — основной метод борьбы с дифтерией. Плановую вакцинацию и ревакцинацию населения, согласно национальному календарю прививок, проводят вакцинами, содержащими адсорбированный дифтерийный анатоксин (АКДС\*, АКДС-М\*, АДС-М\*, АД-М\*, а также импортные вакцины — тетракок\*, имовакс полио\*).

### Неспецифические

Важное значение имеют раннее выявление и изоляция больных и носителей токсигенных коринебактерий, выписка их после двукратного отрицательного результата бактериологического исследования отделяемого ротоглотки. В коллективе после изоляции больного в течение 7 сут проводят термометрию и ежедневный врачебный осмотр. Контактных с больными и носителями однократно обследуют бактериологически. В очаге после изоляции больного или носителя проводят заключительную дезинфекцию.

## ПАТОГЕНЕЗ

Общепризнано, что дифтерийный экзотоксин — первичный поражающий фактор при дифтерии. Тяжёлые формы дифтерии у отдельного индивидуума развиваются только при отсутствии или низком титре антитоксических антител. Проникший в кровь токсин взаимодействует с клеткой посредством связывания с цитоплазматическими рецепторами.



Дифтерийный токсин может повреждать любые клетки, особенно при высокой его концентрации, но наиболее часто поражает клетки-мишени: кардиомиоциты, олигодендроглиоциты, лейкоциты.

В эксперименте показано, что экзотоксин блокирует карнитин-челночный механизм, который имеет универсальное значение в системе метаболизма. Эта концепция получила подтверждение и в клинической практике. Есть данные о высокой эффективности применения карнитина для лечения и профилактики миокардита при дифтерии. Вследствие блокады карнитин-челночного механизма токсином нарушаются магистральные пути обмена белков (аминокислот), жиров и углеводов в силу того, что ацетил-КоА не может пройти через цитоплазматическую мембрану митохондрий и вступить в цикл Кребса. Клетка начинает испытывать энергетический «голод», вследствие чего изменяются основные метаболические пути. В результате при тяжёлом поражении клетки в цитозоле прогрессирует увеличение концентрации восстановленных форм никотинамидадениндинуклеотида, лактата и ионов водорода, ингибируется гликолиз, что может привести к декомпенсированному внутриклеточному ацидозу и гибели клетки. Внутриклеточный ацидоз и высокое содержание жирных кислот вызывают активацию перекисного окисления липидов. При выраженной интенсификации перекисного окисления липидов деструктивные изменения мембранных структур влекут за собой необратимые сдвиги гомеостаза. Это один из универсальных механизмов дезорганизации и гибели клетки. Вследствие поражения клеток-мишеней при тяжёлой дифтерии возникают следующие патофизиологические изменения.

- В первые дни болезни наибольшее значение имеет развитие гиповолемии и ДВС-синдрома.
- Поражение экзотоксином кардиомиоцитов (у больных тяжёлой дифтерией уже с первых дней болезни).
- Поражение нейронов возникает при всех формах дифтерии, но при тяжёлой дифтерии характер этих изменений всегда массивный и выраженный. Помимо черепных и соматических нервов, при тяжёлой дифтерии также поражается парасимпатический отдел вегетативной нервной системы.

Многофакторность поражения различных органов и систем (действие токсина, цитокиновый каскад, перекисное окисление липидов, развитие различных видов гипоксии, аутоиммунные процессы и др.) в клинической практике проявляется развитием ряда синдромов.

Основные причины смерти при дифтерии — поражение сердца, паралич дыхательной мускулатуры, асфиксия при дифтерии дыхательных путей, ДВС-синдром с развитием ОПН и/или РДС взрослых и вторичная бактериальная инфекция (пневмония, сепсис).

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период 2–12 (чаще 5–7) сут.

### Классификация

Дифтерию классифицируют по локализации процесса и тяжести течения болезни. Самые частые формы — дифтерия ротоглотки (зева) и дыхательных путей. Возможна также дифтерия носа, глаз, уха, половых органов. Эти формы обычно сочетаются с дифтерией ротоглотки. Дифтерия кожи и ран встречается главным образом в тропических странах.

### Основные симптомы и динамика их развития

Дифтерия ротоглотки характеризуется наличием на миндалинах плёнчатых налётов, которые могут распространяться за пределы миндалин на нёбную занавеску, язычок, мягкое и твёрдое нёбо. Налёты имеют равномерную белую или серую окраску, расположены на поверхности миндалин («плюс ткань»), с усилием снима-

ются шпателем, при этом обнажается эрозированная кровоточащая поверхность. Налёты не растираются, не тонут и не растворяются в воде. **Катаральная форма** дифтерии ротоглотки диагностируется очень редко на основании эпидемиологических, клинических и бактериологических данных, когда налёты отсутствуют, есть лишь лёгкая гиперемия и отёчность миндалин. Дифтерию ротоглотки в зависимости от характера налётов разделяют на следующие формы:

- **локализованная** (островчатая, плёнчатая) — налёты не выходят за пределы миндалин;
- **распространённая** — налёты переходят на мягкое и твёрдое нёбо, дёсны.

Возможно формирование налётов на слизистой оболочке щёк после химического ожога, на ранке после экстракции зуба и прикуса языка. По тяжести течения эти формы относят к лёгкой дифтерии. Для лёгкой формы дифтерии ротоглотки характерны острое начало с повышения температуры тела до 37,5–38,5 °С, общего недомогания, боли в горле (незначительной или умеренной). Налёты появляются через сутки, на 2-й день приобретают характерный вид. При осмотре отмечают бледность лица, умеренную гиперемию миндалин с синюшным оттенком. Поднижнечелюстные лимфатические узлы, как правило, не увеличены, безболезненны при пальпации. Лихорадка длится до 3 сут. Без лечения налёты сохраняются до 6–7 дней. При лёгких формах дифтерии ротоглотки (локализованная и распространённая) возможен отёк миндалин.

#### **Токсические формы дифтерии**

Наличие отёка ротоглотки даёт основание диагностировать токсическую форму дифтерии, которая протекает в среднетяжёлой и тяжёлой форме. Тяжесть течения обусловлена степенью выраженности основных синдромов, прежде всего степенью функциональных изменений различных органов и систем во все периоды болезни. Выраженность отёка слизистой ротоглотки и шейной клетчатки — лишь один из многих признаков, характеризующих тяжесть течения дифтерии, зачастую не самый важный.

Субтоксическая и токсическая дифтерия ротоглотки I степени чаще имеет среднетяжёлое течение. Эти формы отличаются более выраженной общей интоксикацией, более высокой (до 39 °С) и длительной лихорадкой, выраженной астенией, тахикардией, более сильными болями в горле. Налёты на миндалинах распространённые, иногда поражена только одна миндалина. Миндалины отёчны, ярко гиперемированы. Отёк шейной клетчатки локализуется при субтоксическом варианте в подчелюстной области, а при токсической дифтерии I степени распространяется до середины шеи.

Токсическая дифтерия II, III степени и гипертоксическая дифтерия характеризуются быстрым развитием общей интоксикации, ознобом, повышением температуры тела до 40 °С и выше, резкой мышечной слабостью, головной болью, сильными болями в горле. При осмотре выявляют бледность кожи, выраженный отёк шейной клетчатки, распространяющийся при токсической дифтерии II степени до ключиц, при III степени — ниже ключиц на грудную клетку. Отёк тестоватой консистенции, безболезненный. Поднижнечелюстные лимфатические узлы умеренно болезненны, значительно увеличены, контуры их из-за отёка и периаденита нечёткие. При осмотре слизистой ротоглотки обнаруживают диффузную гиперемию и резкую отёчность миндалин, которые могут смыкаться по средней линии, что затрудняет дыхание, глотание, придаёт голосу носовой оттенок. Налёты в первые сутки могут иметь вид белесоватой паутины, на 2–3-й день болезни приобретают характерный вид, причём у этой категории больных плёнки плотные, распространённые, выходят за пределы миндалин, образуют складки.

При гипертоксической дифтерии на 2–3-й день болезни развиваются ИТШ и полиорганная недостаточность. Для геморрагического варианта характерно пропитывание налётов кровью, из-за чего они приобретают багровую окраску.

Наблюдают также кровоизлияния в зоне отёка, носовые кровотечения и другие проявления геморрагического синдрома.

При тяжёлом течении болезни лихорадка и интоксикация сохраняются до 7–10 сут, налёты отторгаются ещё в более поздние сроки, оставляя после себя эрозированную поверхность.

**Дифтерия дыхательных путей** (дифтерийный круп) — частая форма болезни. Дифтерийный круп может быть локализованным (дифтерия гортани), распространённым (дифтерия гортани и трахеи) и нисходящим, когда процесс распространяется на бронхи и бронхиолы. Тяжесть течения этой формы болезни определяется степенью стеноза (т.е. выраженностью ДН).

Болезнь начинается с небольшого повышения температуры тела, появления сухого, «лающего» кашля, охриплости голоса, переходящей в афонию. В течение 1–3 сут процесс прогрессирует, появляются признаки стеноза гортани: шумный вдох, сопровождающийся втяжением эпигастральной области, межреберий, над- и подключичных ямок, яремной ямки. Через несколько часов — 2–3 сут присоединяются признаки ДН: двигательное беспокойство, бессонница, цианоз, бледность кожи, тахикардия, повышение АД, сменяющиеся заторможенностью, судорогами, артериальной гипотензией. При исследовании крови выявляют нарастающую гипоксемию, гиперкапнию, респираторный ацидоз. У взрослых из-за широкого просвета гортани такие симптомы, как афония и стенотическое дыхание, могут отсутствовать, процесс развивается медленно. Признаки ДН проявляются на 5–6-й день болезни при развитии нисходящего крупа: возникают чувство нехватки воздуха, тахикардия, бледность кожных покровов, цианоз, аускультативно — ослабление дыхания. Локализованный и распространённый круп часто выявляют только при ларингоскопии — обнаруживают дифтерийные плёнки на голосовых связках. Плёнки легко снимаются и могут быть удалены электроотсосом.

**Дифтерия носа** — третья по частоте форма болезни. Начинается постепенно. Температура тела нормальная или субфебрильная. Отмечают сукровичные или слизисто-гнойные выделения, чаще односторонние, появляется мацерация кожи у входа в нос, при риноскопии выявляют эрозии, корки, фибринозные плёнки в носовых ходах, которые могут распространяться на кожу, слизистую оболочку гайморовых пазух. В редких случаях возникает отёк лица.

**Дифтерия глаз.** Процесс обычно односторонний. Характерен отёк век, сужение глазной щели, гнойно-сукровичное отделяемое. На переходной складке конъюнктивы появляется фибринозная плёнка, которая может распространяться на глазное яблоко. Возможен отёк мягких тканей в области глазницы.

**Дифтерия половых органов** встречается у девочек. Характерны отёчность вульвы, выделения. Фибринозные плёнки локализуются в области малых губ и входа во влагалище.

**Дифтерия кожи и ран** встречается преимущественно в тропиках, характеризуется наличием поверхностной малоболлезненной язвы, покрытой фибринозной плёнкой. Общее состояние нарушается мало; течение вялое, до 1 мес.

**Комбинированная дифтерия.** Чаще всего наблюдается сочетание дифтерии ротоглотки с дифтерией дыхательных путей и носа, реже глаза и половых органов.

Для тяжёлых токсических форм дифтерии характерно поражение различных органов и систем. В клинической практике целесообразно выделять несколько клинических синдромов.

**Синдром местных проявлений** (отёк подкожной клетчатки шеи, ротоглотки, распространённые фибринозные налёты и др.) описан выше. В абсолютном большинстве случаев именно на основании этого синдрома врач может диагностировать дифтерию.

**Интоксикационный синдром** наблюдают у всех больных с токсическими формами дифтерии. Характерны резкая слабость, лихорадка, артериальная

гипотензия, жажда, тахикардия, снижение диуреза, анорексия и бессонница. Выраженность интоксикационного синдрома в острый период болезни — один из критериев тяжести течения.

**Синдром токсико-метаболического шока.** При особо тяжёлом течении дифтерии (фульминантная форма) и выраженной интоксикации у 3–7% больных развивается токсико-метаболический шок. Он характеризуется тяжёлым ДВС-синдромом (проявляющимся не только лабораторными изменениями, но и клиническими симптомами), выраженной гиповолемией, ОДН и ОПН, нарушением функции миокарда (нарушение сократимости и проводимости) и поражением черепных нервов. При синдроме токсико-метаболического шока происходит быстрое и выраженное поражение клеток-мишеней, и в последующем декомпенсируются нарушения функций многих органов и систем. При развитии синдрома токсико-метаболического шока летальный исход наблюдается практически в 100% случаев.

**Синдром ДН** при тяжёлой дифтерии может быть обусловлен следующими основными причинами: ИТШ, стенозом гортани, частичной непроходимостью верхних дыхательных путей (отёк надгортанника, выраженный отёк ротоглотки с дисфункцией мягкого нёба, западение корня языка, преимущественно у алкоголиков, аспирация плёнки в трахею), нисходящим крупом, быстрым внутривенным введением больших доз ПДС с развитием РДС, обструктивным бронхитом и тяжёлой пневмонией, полинейропатией с поражением диафрагмы и вспомогательных дыхательных мышц.

Синдром ДН в период своего проявления практически всегда определяет тяжесть течения болезни, при тяжёлом течении дифтерии наблюдается в 20% случаев.

Наиболее частые признаки ДН — одышка, цианоз (акроцианоз), угнетение сознания различной степени, нестабильная гемодинамика (артериальная гипертензия, тахи- и брадиаритмии), снижение диуреза, гипоксемия, гипер- или гипокания.

Стеноз гортани и нисходящий круп — наиболее частые причины летального исхода при дифтерии (особенно в первые 10 дней болезни). В отдалённые сроки болезни (после 40-го дня) синдром ДН также часто приводит к гибели больных; развивается он прежде всего из-за нарушения иннервации дыхательной мускулатуры и присоединения пневмонии.

**Синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови** (ДВС-синдром) наблюдают при всех формах токсической дифтерии. Клинические признаки ДВС-синдрома при тяжёлых формах регистрируют в 15% случаев. Развитие сывороточной болезни усугубляет течение ДВС-синдрома.

#### **Синдром поражения миокарда**

Сердце страдает в результате непосредственного действия экзотоксина. При тяжёлых формах дифтерии действуют дополнительные поражающие факторы: гипоксические состояния различного генеза (ДВС-синдром, ДН, анемия), объёмные перегрузки при ОПН, электролитные нарушения. Поражение сердца в большинстве случаев определяет тяжесть состояния больного, особенно с 10-го и по 40-й день болезни.

Клинические проявления синдрома складываются из кардиальных жалоб, синдрома сердечной недостаточности и физикальных данных. Кардиальные жалобы при дифтерии непостоянны и не отражают тяжести поражения сердца. При обследовании наибольшее значение имеет выявление аритмии и дефицита пульса, бледности или цианоза. Для более точной и ранней оценки состояния миокарда необходимы данные ЭКГ, ЭхоКГ исследований, а также результаты исследования активности кардиоспецифических ферментов.

Критерии, определяющие тяжёлое поражение миокарда с неблагоприятным прогнозом:

- прогрессирующая сердечная недостаточность преимущественно по правожелудочковому типу (по клиническим данным);
- выраженные нарушения проводимости, такие, как атриовентрикулярная диссоциация с идиовентрикулярным ритмом, АВ-блокада II степени 2-го типа по Мобитцу, сочетающиеся с ди- и трифасцикулярными блокадами ножек пучка Гиса (по данным ЭКГ);
- снижение сократимости, т.е. уменьшение фракции выброса левого желудочка менее чем на 40% (по данным ЭхоКГ);
- выраженное повышение или, наоборот, относительно низкие показатели активности кардиоспецифических ферментов в сочетании с перечисленными выше признаками;
- развитие в поздние сроки болезни электрической нестабильности миокарда в виде частых тахикардий и фибрилляции желудочков.

Синдром поражения миокарда при тяжёлой дифтерии выявляют постоянно, в сочетании с другими синдромами это наиболее частая причина летального исхода при тяжёлых формах дифтерии ротоглотки.

**Синдром поражения периферической нервной системы** связан с прямым действием экзотоксина на нервные волокна и аутоиммунными процессами, проявляясь в виде бульбарного пареза (паралич) и полинейропатии.

Бульбарный парез (паралич) при токсических формах дифтерии выявляют в 30% наблюдений. Возникают гнусавость голоса и поперхивание при приёме жидкой пищи. Эти изменения регистрируют как в начальном периоде (3–16-е сутки), так и в более поздние сроки (после 30-х суток) болезни. Поражение других пар черепных нервов (III, VII, X, XII) встречается реже, возникает парез (паралич) мышц глотки, языка, мимической мускулатуры, нарушается кожная чувствительность.

Полинейропатия возникает в 18% случаев, проявляется нарушением функции (парез или паралич) конечностей, диафрагмы, межребёрных нервов. Полинейропатия возникает, как правило, после 30-го дня болезни. Выявляют периферический парез (или паралич) с угнетением или отсутствием сухожильных рефлексов, уменьшением мышечной силы, нарушениями чувствительности, ограничением подвижности диафрагмы (определяют рентгенологически или по экскурсиям нижнего края лёгких). Больные предъявляют жалобы на мышечную слабость, нарушение чувствительности, онемение пальцев, нарушение походки или невозможность ходьбы, чувство нехватки воздуха, одышку. Поражение конечностей всегда возникает раньше дыхательных расстройств, а восстанавливается раньше функция дыхательной мускулатуры.

Степень тяжести полинейропатии оценивают на основании жалоб больного и результатов общепринятых методов клинического обследования (определение рефлексов, кожной чувствительности, частоты дыхательных движений и др.). Методом ЭНМГ можно выявить значительную диссоциацию между темпом развития и выраженностью клинических признаков и степенью электрофизиологических нарушений. ЭНМГ-исследования выявляют сниженную скорость проведения импульса по нервам и уменьшение амплитуды М-ответа не только при явных клинических признаках, но и в их отсутствие. Изменения ЭНМГ возникают за 2–3 нед до клинических проявлений. Наиболее часто и тяжело полинейропатия протекает у лиц, злоупотребляющих алкоголем.

#### **Синдром поражения почек**

Поражение почек при дифтерии принято характеризовать термином «токсический нефроз». При тяжёлом течении заболевания поражение почек проявляется микрогематурией, лейкоцитурией, цилиндрурией, протеинурией.

Прямое поражающее действие экзотоксина на паренхиму почек минимально, не приводит к клиническим проявлениям почечной недостаточности и не влияет

на тяжесть течения. Развитие ОПН при дифтерии определяется только вторичными факторами воздействия:

- развитием выраженного ДВС-синдрома и гиповолемии на 5–20-е сутки болезни;
- развитием полиорганной (септической) недостаточности после 40-х суток;
- ятрогенными причинами (передозировка ПДС, назначение аминогликозидов).

При развитии ОПН у больных наблюдают олигоанурию, повышение уровня мочевины, в меньшей степени креатинина и калия в плазме крови. Большее повышение уровня мочевины по сравнению с уровнем креатинина связано с высокой активностью катаболических процессов. При повышении концентрации калия в плазме возможны асистолия и летальный исход.

### Осложнения

Все вышеперечисленные синдромы связаны с действием токсина, местным процессом. Они определяют тяжесть, течение и исход болезни, поэтому рассматриваются как характерные проявления, а не осложнения. При тяжёлой дифтерии возможны осложнения неспецифического характера, которые могут превалировать в клинической картине и даже быть непосредственной причиной летального исхода.

#### Синдром неспецифических инфекционных осложнений

Выраженность данного синдрома зависит от тяжести течения дифтерии и поражения иммунной системы. Синдром неспецифических инфекционных осложнений может возникнуть как в первую неделю заболевания, так и в более отдалённые сроки (после 30-го дня болезни). Чаще всего регистрируют пневмонию, бронхит, инфекцию мочевыводящих путей; возможно развитие абсцесса миндалин, перитонзиллярного абсцесса.

Данные осложнения значительно чаще наблюдают у лиц, злоупотребляющих алкоголем. Их возникновению способствуют неадекватная санация трахеобронхиального дерева при длительной ИВЛ, аспирация секрета ротовой полости или желудочного содержимого в дыхательные пути и катетеризация мочевого пузыря, центральных вен. Развитие сепсиса возможно даже в поздние сроки заболевания.

#### Ятрогенные осложнения

Возможны следующие виды ятрогенных осложнений.

- Осложнения, связанные с развитием сывороточной болезни вследствие введения ПДС: экзантема, миокардит, полиартрит, «обострение» ДВС-синдрома, поражение почек, ДН; возможен анафилактический шок.
- Осложнения, обусловленные длительным назначением глюкокортикоидов, что приводит к угнетению иммунитета, гипокалиемии (с развитием мышечной слабости, экстрасистолии, вялой перистальтики кишечника, со вздутием живота), эрозивному гастриту, трофическим нарушениям.
- Поражение почек вследствие приёма аминогликозидов.

### Летальность и причины смерти

При тяжёлых формах дифтерии летальность составляет 10–70%. Основные причины смерти — поражение сердца, паралич дыхательной мускулатуры, асфиксия при дифтерии дыхательных путей, ИТШ, а также вторичные бактериальные осложнения.

### ДИАГНОСТИКА

Диагноз дифтерии, независимо от локализации процесса, устанавливают на основании наличия на слизистых оболочках или коже фибринозной плёнки, обладающей характерными свойствами. При распространённой и токсических формах большое диагностическое значение имеет распространение налётов за



пределы миндалин, отёк миндалин, а при токсических формах — отёк мягких тканей шеи.

Для подтверждения диагноза важны данные микробиологического исследования мазков с поражённой поверхности (слизистая оболочка миндалин, носа и др.). После выделения культуры возбудителя определяют её токсигенные и биологические свойства.

### **Дифференциальная диагностика**

Локализованную дифтерию ротоглотки дифференцируют от всех болезней, протекающих с синдромом острого тонзиллита.

В практике наиболее трудна дифференциальная диагностика между лакунарной ангиной и локализованной дифтерией ротоглотки.

Основные дифференциально-диагностические критерии:

- для лакунарной ангины характерно острое развитие синдрома интоксикации, при локализованной дифтерии ротоглотки интоксикация выражена слабо;
- при лакунарной ангине выявляют более выраженную реакцию тонзиллярных лимфатических узлов;
- фибринозный налёт на миндалинах значительно чаще встречается при дифтерии;
- при ангине боль в гортань более интенсивна, особенно при глотании;
- при ангине слизистая ротоглотки ярко гиперемирована, при локализованной дифтерии ротоглотки тусклая, с сероватым или синюшным оттенком;
- длительно сохраняющиеся (3–8 сут) налёты после нормализации самочувствия и температуры тела характерны для локализованной дифтерии ротоглотки.

Помимо стрептококковой и стафилококковой ангины, следует иметь в виду инфекционный мононуклеоз, язвенно-некротическую ангину Симановского–Плаута–Венсана, ангинозно-бубонную туляремию, сифилитическую ангину, грибковые поражения ротоглотки.

При токсической дифтерии дифференциальную диагностику проводят с паратонзиллярным абсцессом, эпидемическим паротитом, флегмоной дна полости рта (флегмона Людвига), химическими ожогами, некротической ангиной при агранулоцитозе и остром лейкозе.

Дифтерию дыхательных путей дифференцируют от крупы при ОРВИ: характерны катаральные явления, отсутствие афонии. У взрослых часто ошибочно диагностируют бронхит, пневмонию, астматическое состояние, инородное тело в гортани. Важна своевременная ларингоскопия.

### **Показания к консультации других специалистов**

При необходимости показаны консультации следующих специалистов:

- невролога (парезы черепных нервов, периферическая полинейропатия);
- кардиолога (синдром поражения миокарда);
- реаниматолога (дыхательные нарушения, полиорганная недостаточность);
- оториноларинголога (дифтерия гортани, дифтерийный круп).

### **Пример формулировки диагноза**

А36. Дифтерия ротоглотки, токсическая, степень II, тяжёлое течение (поражение миокарда, полинейропатия). Осложнения: ДН, пневмония.

### **Показания к госпитализации**

Все больные с подозрением на дифтерию подлежат госпитализации и изоляции.

**ЛЕЧЕНИЕ****Режим и диета**

В остром периоде болезни и в более поздние сроки при наличии признаков поражения сердца и нервной системы показан постельный режим. В зависимости от состояния больного используют стол № 10, зондовое или парентеральное питание.

**Медикаментозная терапия**

Основное средство лечения — ПДС, которая нейтрализует дифтерийный токсин, циркулирующий в крови (поэтому она эффективна только в ранние сроки болезни — в первые 2 сут). После 3-х суток болезни введение ПДС малоэффективно, а в ряде случаев даже вредно. При лёгком течении заболевания (локализованная, распространённая форма) сыворотку вводят только при отрицательных результатах кожной пробы. Если результат положительный, от введения сыворотки следует воздержаться. При среднетяжёлой и тяжёлой форме дифтерии ротоглотки, а также при дифтерии дыхательных путей сыворотку вводят обязательно, хотя при дифтерии дыхательных путей эффект менее явный. При положительной кожной пробе сыворотку вводят в условиях отделения реанимации после предварительного введения глюкокортикоидов и антигистаминных препаратов. Доза сыворотки и путь введения зависят от тяжести течения болезни (табл. 17-37). Сыворотку вводят однократно внутримышечно и внутривенно. При комбинированных формах дозу увеличивают на 20–30 тыс. МЕ.

**Таблица 17-37.** Доза сыворотки при различных формах дифтерии

Форма дифтерии	Доза сыворотки, тыс. МЕ
Локализованная дифтерия ротоглотки, носа, глаза, кожи, половых органов	10–20
Распространённая дифтерия ротоглотки	20–30
Субтоксическая дифтерия ротоглотки	30–40
Токсическая дифтерия I степени	30–50
Токсическая дифтерия II степени	50–60
Токсическая дифтерия III степени, гипертоксическая дифтерия	60–80
Локализованная дифтерия органов дыхания	10–20
Распространённая нисходящая дифтерия органов дыхания	20–30

Повторное введение сыворотки и повышение дозы приводит к учащению и утяжелению поражения сердца и нервной системы, а также к сывороточной болезни. Чрезвычайно отрицательно сказывается на состоянии больных введение массивных доз сыворотки (1 млн МЕ и более), так как при этом в организм попадает огромное количество чужеродного белка, который блокирует почки, провоцирует развитие РДС и ИТШ, ДВС-синдрома.

При средней тяжести и тяжёлых формах, а также при дифтерии дыхательных путей для скорейшего подавления возбудителя назначают антибиотики: пенициллины, цефалоспорины, препараты тетрациклинового ряда, макролиды, комбинированные препараты (ампиокс\*) — в средних терапевтических дозах в течение 5–8 сут. Проводят дезинтоксикационную терапию. В тяжёлых случаях показан плазмаферез. Кратковременное применение глюкокортикоидов целесообразно



только по экстренным показаниям (ИТШ, стеноз гортани), так как у больных тяжёлыми формами болезни выражена иммуносупрессия и существует высокая вероятность развития бактериальных осложнений.

При дифтерии дыхательных путей показаны тепловые и отвлекающие процедуры, ингаляция, антигистаминные препараты, глюкокортикоиды, оксигенотерапия. При прогрессировании стеноза — интубация трахеи или трахеотомия. При нисходящем крупе оперативное лечение малоэффективно, его необходимо дополнять санационной бронхоскопией для удаления плёнок.

При миокардите необходим полный покой. Применяют триметазидин, мельдоний, пентоксифиллин. При полинейропатии назначают постельный режим, полноценное питание, при дыхательных расстройствах — ИВЛ, профилактика вторичной инфекции.

При лечении тяжёлой дифтерии необходимо решить следующие задачи:

- доза и способ введения ПДС;
- лечение гиповолемии и ДВС-синдрома;
- антимедиаторное воздействие;
- нормализация метаболизма;
- устранение различных видов гипоксии (ИВЛ);
- дезинтоксикационная терапия;
- обеспечение энерготрат (полноценное питание);
- рациональная антимикробная терапия;
- иммунокорригирующая терапия.

## Прогноз

Прогноз при раннем введении ПДС благоприятный. Летальный исход чаще возникает при поздней госпитализации и у лиц с отягощённым преморбидным фоном (алкоголизм, иммунопатии).

## Примерные сроки нетрудоспособности

Примерные сроки нетрудоспособности сильно варьируют, их определяют индивидуально.

## Диспансеризация

Сроки наблюдения за больным определяют индивидуально (но не менее 6 мес).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Турьянов М.Х., Беляева Н.М., Царегородцев А.Д. и др. Дифтерия. — М.: Медицина, 1996. — 254 с.

Фаворова Л.А., Астафьева Н.В. Дифтерия. — М.: Медицина, 1988. — 208 с.

# ГЕМОФИЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Гемофильная инфекция — острая антропонозная инфекционная болезнь с аэрозольным механизмом передачи возбудителя, которая характеризуется преимущественным поражением респираторного тракта и оболочек мозга.

## КОДЫ ПО МКБ-10

A41.3. Септицемия, вызванная *Haemophilus influenzae* (палочка Афанасьева–Пфейффера).

A49.3. Инфекция, вызванная *Haemophilus influenzae*, неуточнённая.

B96.3. *Haemophilus influenzae* как причина болезни, классифицируемая в других рубриках.

J14. Пневмония, вызванная *Haemophilus influenzae*.

## ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель — бактерия *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*, син. — палочка Пфейффера). Гемофильная палочка рода *Haemophilus* (семейства *Pasteurellaceae*) — мелкая коккобацилла, может иметь полисахаридную капсулу. В окружающей среде неустойчива. Имеет К- и О-антигены. По капсульному антигену выделяют шесть сероваров (a, b, c, d, e, f). Из представителей *Haemophilus* для человека патогенен только *H. influenzae* типа b (Hib). Основные факторы патогенности — капсула и пили. Капсула подавляет фагоцитарную активность лейкоцитов, пили обеспечивают адгезию возбудителя к клеткам эпителия. Дополнительные факторы патогенности — IgA-протеазы, расщепляющие секреторные иммуноглобулины. Возбудитель также содержит липополисахаридный и гликопротеиновый комплекс. Имеются данные о существенной роли ЛПС в патогенезе ИТШ у больных Hib-инфекцией. *H. influenzae* малоустойчива в окружающей среде. Гибнет в течение 30 мин при температуре 55 °С, под воздействием солнечных лучей и при высыхании. Дезинфицирующие растворы в обычно применяемых на практике концентрациях убивают *H. influenzae* через несколько минут.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источник инфекции — больные любой клинической формой Hib-инфекции, а также здоровые носители. Частота носоглоточного носительства гемофилов может достигать 90%, но капсульные штаммы Hib, с которыми связаны почти все случаи болезни, обнаруживают только у 3–5% обследованных. Основной путь передачи возбудителя — воздушно-капельный; возможен также контактный путь. Восприимчивость человека изучена плохо. Известно, что вероятность заражения у детей от 3 мес до 5 лет в 6000 раз выше, чем в других возрастных группах. По-видимому, высокая восприимчивость детей в возрасте до 5 лет (более 90% больных) обусловлена не только отсутствием иммунитета, но и анатомо-физиологическими особенностями.

## ПРОФИЛАКТИКА

Специфическую профилактику проводят по индивидуальным показаниям (частые ОРВИ, патология беременности и родов у матери, поражения ЦНС у ребёнка). Применяют вакцины:

- Акт-ХИБ\* (Франция) в дозе 0,5 мл внутримышечно или подкожно (с 2–3 до 6 мес — троекратно с интервалом 1–2 мес с однократной ревакцинацией через 1 год; от 6 до 12 мес — двукратно с интервалом 1 мес и ревакцинацией через 18 мес; от 1 года до 5 лет — однократно);
- Хиберикс\* (Бельгия) в дозе 0,5 мл подкожно или внутримышечно (от 3 нед до 6 мес — троекратно с интервалом 1–2 мес и ревакцинацией через 1 год; от 6 мес до 1 года — двукратно с интервалом 1 мес и однократной ревакцинацией через 18 мес; от 1 года до 5 лет — однократно).

## ПАТОГЕНЕЗ

Входные ворота инфекции — слизистая оболочка верхних дыхательных путей, где возбудитель может длительно бессимптомно персистировать. С этой локализацией возбудителя связаны ОРЗ, вызванное Hib, эпиглоттит, отит, синусит. Механизм развития гемофильной пневмонии неизвестен. При нарушении или неполноценности механизмов защиты возбудитель преодолевает барьер слизистой оболочки и попадает в кровь. Бактериемия приводит к развитию септицемии (может осложняться ИТШ), артрита, остеомиелита и менингита в результате проникновения возбудителя через ГЭБ. При этом защитные ресурсы организма ограничиваются фагоцитозом, что и объясняет высокую летальность (свыше 50%) в отсутствие адекватной терапии. Гемофильный менингит (Hib-менингит) — наиболее типичная и частая форма Hib-инфекции. В развитии болезни выявляют три фазы:

- фазу респираторной инфекции;
- бактериемию (частота выделения гемокультуры свыше 60%);
- фазу менингита.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период Hib-инфекции составляет, по-видимому, от двух до четырёх дней. Единой классификации Hib-инфекции нет. Целесообразно выделять бессимптомное носительство, локализованные [ОРЗ (ринофарингит), ОРЗ, осложнённое синуситом, отитом; флегмона, целлюлит] и генерализованные (инвазивные) формы болезни (эпиглоттит, пневмония, септицемия, менингит, остеомиелит, артрит).

ОРЗ, вызванные *Haemophilus influenzae*, существенно не отличаются от ОРЗ другой этиологии, но часто осложняются отитом и синуситом.

**Эпиглоттит** — воспаление надгортанника, тяжёлая форма Hib-инфекции. Чаще наблюдают у детей 2–7 лет. Начало острое: озноб, высокая лихорадка, слюнотечение. В течение нескольких часов нарастают симптомы ДН (инспираторная одышка, тахикардия, стрidor, цианоз, втяжение податливых участков грудной клетки). Больные занимают вынужденное положение. Возможно развитие септицемии, менингита.

**Флегмона.** Наблюдают у детей до 1 года, наиболее частая локализация — голова и шея. Клинической картиной может напоминать рожу. Возможны бактериемия и менингит.

**Целлюлит** также наблюдают у детей до 1 года; чаще локализуется на лице и шее. Часто развивается на фоне ринофарингита. В области щеки или вокруг глазницы, на шее появляются гиперемия с синюшным оттенком и отёчность кожи. Общая интоксикация не выражена, но могут присоединиться отит, менингит и пневмония.

**Пневмония.** Клиническая картина не отличается от таковой при пневмококковой пневмонии. Может осложняться менингитом, плевритом, септициемией.

**Септицемия.** Чаще наблюдают у детей до 1 года. Характеризуется гипертермией, часто геморрагической сыпью, развитием ИТШ.

**Остеомиелит, артрит** обычно развиваются на фоне септицемии.

**Менингит**, вызванный гемофильной палочкой типа b (Hib-менингит), занимает 3-е место по частоте встречаемости в этиологической структуре бактериальных менингитов, составляя от 5 до 25%, а у детей в возрасте до 5 лет — 2-е место (10–50%).

Имея много общих черт с другими видами бактериального менингита, Hib-менингит отличается рядом существенных клинико-патогенетических особенностей, которые необходимо учитывать при ранней диагностике и выборе оптимальной тактики этиотропной и патогенетической терапии.

Hib-менингит поражает преимущественно детей в возрасте до 5 лет (85–90%). Часто (10–30%) болеют и дети до 1 года, включая первый месяц жизни. На долю детей старше 5 лет и взрослых приходится 5–10% заболевших. У большинства больных Hib-менингитом развивается на отягощённом преморбидном фоне (органические поражения ЦНС, отягощённое течение второй половины беременности и родов, частые респираторные инфекции в анамнезе, нарушения в иммунной системе). У детей старше 5 лет и взрослых существенное значение имеют анатомические дефекты (spina bifida). Эти больные, как правило, неоднократно болеют бактериальным менингитом различной этиологии.

Болезнь чаще начинается подостро: с кашля, насморка, повышения температуры тела до 38–39 °С. У некоторых больных в начальном периоде могут доминировать диспепсические расстройства. Этот период длится от нескольких часов до 2–4 сут, затем состояние ребёнка ухудшается: усиливаются симптомы

интоксикации, температура достигает 39–41 °С, усиливается головная боль, присоединяются рвота, менингеальные симптомы, расстройства сознания, судороги, а через 1–2 дня — очаговые симптомы. При остром начале болезни катаральные явления могут отсутствовать. Болезнь в этих случаях начинается с быстрого повышения температуры тела до 39–40 °С, головной боли, рвоты. Отчётливые менингеальные синдромы появляются на 1–2-й день болезни. В среднем отчётливые признаки поражения ЦНС при Hib-менингите отмечают на 2 дня позже, чем при менингококковом менингите, и на сутки позже, чем при пневмококковом менингите. Это часто приводит к поздней диагностике и позднему началу этиотропной терапии.

Лихорадка при Hib-менингите чаще ремиттирующая или неправильная, регистрируется даже на фоне антибактериальной терапии, длительностью от 3–5 до 20 (в среднем 10–14) сут и более. Уровень лихорадки выше, чем при бактериальных менингитах другой этиологии. Сыпь возможна в отдельных случаях. Катаральные явления в форме фарингита обнаруживают более чем у 80% больных, ринита — более чем у 50% больных. Реже отмечают явления бронхита, у отдельных больных — пневмонию. Часто увеличены селезёнка и печень; аппетит отсутствует, возникают рвота, срыгивание пищи, задержка стула (но возможна диарея). Заторможенность сознания, адинамия, быстрая истощаемость характерны для большинства больных. Реже развивается сопор, в отдельных случаях — кома. На фоне дегидратационной и адекватной антибактериальной терапии сознание полностью восстанавливается в сроки от 4–6 ч до 2–3 сут. Выраженную картину отёка мозга наблюдают примерно у 25% больных, но признаки дислокации мозга (кома, генерализованные судороги, расстройства дыхания) обнаруживают значительно реже.

В то же время очаговую неврологическую симптоматику обнаруживают не менее чем у 50% больных. Чаще отмечают парезы черепных нервов, ухудшение слуха, фокальные судороги, атаксию, нарушения мышечного тонуса по экстрапирамидному типу, реже парезы конечностей.

Менингеальный синдром (в частности, выбухание родничка), симптом подвешивания выражены умеренно. Ригидность мышц затылка, как правило, характерна для детей старше 1 года, а симптомы Брудзинского и Кернига у части больных слабо выражены или отсутствуют. Картина ликвора характеризуется умеренным нейтрофильным или смешанным плеоцитозом, небольшим повышением уровня белка. Мутность ликвора может быть обусловлена огромным количеством гемофильной палочки, которая при микроскопии занимает всё поле зрения. Содержание глюкозы в первые 1–2 дня варьирует от резкого снижения до повышения уровня, после 3-го дня — менее 1 ммоль/л или глюкоза не определяется.

Картина крови отличается слабо или умеренно выраженным лейкоцитозом: почти у половины больных лейкоцитоз, у остальных — нормоцитоз или лейкопения. У большинства больных — абсолютная лимфопения (до 300–500 клеток в 1 мкл), а также тенденция к уменьшению количества эритроцитов и гемоглобина.

## ДИАГНОСТИКА

Клиническая диагностика любых форм Hib-инфекции, кроме эпиглоттита, ориентировочная, так как Hib — наиболее частый его возбудитель. Диагноз Hib-инфекции устанавливают на основании выделения гемокультуры возбудителя и культуры из патологических секретов (СМЖ, гной, плевральный выпот, мокрота, мазки из носоглотки). В последнем случае диагностическое значение имеет только выделение капсульных штаммов. Для посева используют шоколадный агар с факторами роста. Для диагностики менингита применяют также бактериоскопию, ПЦР и реакцию РЛА СМЖ.

## Дифференциальная диагностика

Эпиглоттит дифференцируют от дифтерии верхних дыхательных путей, круп при ОРВИ и инородного тела в гортани (табл. 17-38). Другие формы Нib-инфекции отличают на основании результатов лабораторных исследований.

Нib-менингит дифференцируют от других видов бактериального, вирусного менингита, менингизма при острых лихорадочных заболеваниях.

**Таблица 17-38.** Дифференциальная диагностика острого эпиглоттита

Симптомы	Нозологическая форма			Инородное тело в гортани
	острый эпиглоттит	дифтерийный круп	круп при ОРВИ	
Начало	Бурное	Постепенное	Острое	Внезапное
Лихорадка	Высокая	Субфебрильная	Субфебрильная, до 38–39 °С	Отсутствует
Инттоксикация	Резко выражена	Не характерна	Не выражена	Отсутствует
Афония	Охриплость голоса	Афония	Охриплость голоса	Охриплость голоса
Стридор	Наблюдается	Не наблюдается	Наблюдается	Наблюдается
Катаральные явления	Слабо выражены	Отсутствуют	Характерны	Отсутствуют
Саливация	Характерна	Отсутствует	Отсутствует	Не характерна
Затруднение при глотании	Характерно	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
Кашель	Возможен	Сухой	Приступообразный лающий	Приступообразный
Боли при глотании	Характерны	Отсутствуют	Возможны	Возможны
Степень стеноза гортани	III–IV	III–IV	I–II	I–II
Ларингоскопия	Резкий отёк и гиперемия надгортанника, отёк мягких тканей	Налёты на голосовых связках	Гиперемия, отёк подвязочного пространства	Инородное тело в просвете или стенке гортани

## Показания к консультации других специалистов

При признаках поражения ЦНС показана консультация невролога, при местных гнойно-воспалительных очагах — хирурга; при признаках стеноза гортани — отоларинголога.

## Показания к госпитализации

Клинические: наличие менингеального синдрома, ДН, стеноза гортани, местных гнойно-воспалительных процессов (флегмона, целлюлит, артрит, остеомиелит).

**Режим в стационаре** — постельный.

### Диета

Стол № 13. При эпиглоттитте — стол № 1А, парентеральное или зондовое питание.

## Медикаментозная терапия

Этиотропная терапия генерализованных форм болезни представлена в табл. 17-39.

Таблица 17-39. Этиотропная терапия генерализованных форм Hіb-инфекции

Препарат	Суточная доза, мг/кг	Кратность введения, раз	Путь введения
<i>Препараты первого ряда</i>			
Хлорамфеникол	25–50, при менингите — 80–100	3–4	Внутривенно, внутримышечно
Амоксициллин-клавулановая кислота	30	3–4	Перорально, внутривенно
Цефотаксим	50–100, при менингите — 200	4	Внутривенно, внутримышечно
Цефтриаксон	20–80, при менингите — 100	1–2	Внутривенно, внутримышечно
<i>Препараты второго ряда</i>			
Меропенем	30, при менингите — 120	3	Внутривенно
Ципрофлоксацин	20, при менингите — 30	2	Перорально, внутривенно

### Пример формулировки диагноза

A41.3. Септицемия, вызванная Hіb, гнойный менингит, ОНГМ.

Длительность лечения не менее 7–10 сут.

Для лечения локализованных форм также применяют:

- азитромицин в дозе 10 мг/кг перорально однократно;
- рокситромицин — по 5–8 мг/кг два раза в сутки перорально;
- ко-тримоксазол — по 120 мг два раза в сутки перорально в течение 3 сут.

Патогенетическую терапию назначают, основываясь на клинических показаниях, и проводят по общим правилам. При менингите показана дегидратационная терапия (фуросемид, ацетазоламид в средних терапевтических дозах; дексаметазон в дозе 0,5 г/кг в сутки внутривенно или внутримышечно).

При ОНГМ применяют ИВЛ, оксигенотерапию, противосудорожные средства.

При остром эпиглоттите показаны интубация трахеи, петлевые диуретики, глюкокортикоиды, антигистаминные препараты.

При местных нагноительных процессах (флегмона, остеомиелит) используют хирургические методы лечения.

### Прогноз

При менингите, септицемии, эпиглоттите — серьёзный, при остальных формах Hіb-инфекции — благоприятный. После менингита возможны стойкая тугоухость, гидроцефально-гипертензивный синдром.

Сроки нетрудоспособности при менингите составляют 1–2 мес после выписки из стационара.

### Диспансерное наблюдение

При Hіb-менингите показано. Осуществляет невролог, продолжительность не менее 1 года.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Смит А., Шляйсе М. Инфекции, вызываемые *Haemophilus influenzae* // Инфекционные болезни у детей: Пер. с англ. / Под ред. Д. Марри. — М.: Практика, 2006. — С. 224–236.

Учайкин В.Ф. Гемофилус инфлюэнца-инфекция: Руководство по инфекционным болезням у детей. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — С. 617–621.

Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. — М.: Медицина, 2007. — 1032 с.

Jalie K., Singelton R., Levine O.S. et al. Reemergence of invasive *Haemophilus influenzae* type b disease in a well-vaccinated population in remote Alaska // J. Infect. Dis. — 1999. — Vol. 179. — P. 101–106.

Wenger J.D. Epidemiology of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines in the United States and Canada // Pediatr. Infect. Dis. J. — 1998. — Vol. 17. — P. 132–136.

## ЛЕГИОНЕЛЛЁЗЫ

Легионеллёзы (питтсбургская пневмония, лихорадка Понтиак, лихорадка Форт-Брагг) — группа заболеваний, вызываемых бактериями рода легионелла, с аэрозольным механизмом передачи возбудителя, характеризующихся лихорадкой, интоксикацией, поражением респираторного тракта, почек и ЦНС.

### КОДЫ ПО МКБ-10

A48.1. Болезнь легионеров.

A48.2. Болезнь легионеров без пневмонии (лихорадка Понтиак).

### ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель рода *Legionella* семейства *Legionellaceae* был открыт в 1977 г. Д. Мак-Дейдом и С. Шепардом. Легионеллы — грамотрицательные, подвижные коккобациллярные бактерии, имеющие жгутики и фимбрии. Спор не образуют. Имеют внутриклеточные вакуоли и множество рибосом. Характерно наличие внутренней и внешней мембран. Нуклеоид диффузно распределён в цитоплазме. Геномное ДНК имеет молекулярную массу  $2,5 \times 10^9$  Да. Легионеллы — факультативные внутриклеточные паразиты со сложной ферментативной системой, активность которой зависит от среды культивирования и условий обитания. Антигенная структура сложная, основные антигены тип- и группоспецифичны. По антигенам у легионелл выделяют не менее восьми серогрупп. Имеют антигенное родство между *L. pneumophilla* и *Chlamydia psittaci*. Факторы патогенности — термостабильный, белково-полисахаридный эндотоксин, обладающий гемолитической активностью, и цитолизин с цитотоксическим и протеолитическим действием.

Легионеллы устойчивы к действию физических и химических факторов, чувствительны к ультрафиолетовому облучению, к антибиотикам (макролидам, рифампицину, фторхинолонам, хлорамфиниколу). Пенициллин и цефалоспорины на возбудитель не действуют.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Легионеллёзы распространены повсеместно. Заболевание регистрируют как в виде вспышек, так и спорадических случаев на всех континентах земного шара. По некоторым данным, в этиологической структуре пневмоний на долю легионелл приходится 10%, а среди атипичных пневмоний — около 25%. Носительство возбудителей у птиц, грызунов, членистоногих не установлено. Легионеллы — естественные обитатели водоёмов, способны существовать в различных условиях внешней среды. Их можно выделить из воздуха и природных вод, где бактерии растут в ассоциации с сине-зелёными водорослями (предположительно они способны обитать внутри морских водорослей и свободноживущих амёб). В нехлорированной питьевой воде сохраняются более 1 года. Определённую эпидемическую опасность представляют оросительные системы, дождевальные установки, душевые головки, кондиционеры, ингаляторы, земляные работы.



В настоящее время единственно подтверждённый путь передачи инфекции — аэрогенный. Факторы передачи инфекции — вода и почва в эндемичных районах, вода в системах кондиционирования воздуха рециркуляторного типа, а также в системах водоснабжения.

Легионеллёзы характеризуются чётко выраженной сезонностью (лето–осень). Более частая регистрация инфекции в летние месяцы может объяснить более интенсивное использование систем кондиционирования воздуха, нередко служащих резервуаром возбудителя.

Мужчины болеют в два раза чаще, чем женщины. Чаще это заболевание встречается у лиц среднего возраста и пожилых людей.

Инфекцию без пневмонии по типу ОРЗ чаще диагностируют у лиц более молодого возраста. Факторы риска, предрасполагающие к возникновению заболевания, — иммунодефицитные состояния, курение, злоупотребление алкоголем, проживание вблизи мест земляных работ.

В последние годы особое значение придает проблеме так называемого travel-associate легионеллёза. Создана единая Международная система эпидемиологического контроля за случаями легионеллёза, связанного с туристическими и деловыми поездками.

### МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Поскольку не существует достоверных данных о контагиозности инфекции и возможности передачи её от человека человеку, считают нецелесообразным проведение карантинных мероприятий. Специфическую профилактику не проводят. Особенно важно своевременно обнаружить водный резервуар возбудителя, пути образования водного аэрозоля и провести дезинфекцию (обеззараживание ванных комнат, душевых сеток формалином и хлорсодержащими препаратами, обеззараживание и замена кондиционеров и т.д.). На промышленных предприятиях, электростанциях, в больницах и гостиницах замкнутые водные системы необходимо чистить и обеззараживать не менее двух раз в год. На смену хлорированию и термообработке приходит широкое применение дезинфектантов, не содержащих хлора (приборы для ультрафиолетового облучения, приспособления, обогащающие воду ионами серебра и меди).

### ПАТОГЕНЕЗ

Входные ворота возбудителя инфекции — слизистая оболочка дыхательных путей, в том числе ткань лёгких. Размеры частиц аэрозолей, аэродинамические характеристики потока воздуха, а также особенности внешнего дыхания больного определяют различную вероятность заражения. Существуют данные о возможности попадания возбудителя в кровь, тканевую жидкость с последующим развитием инфекции при медицинских манипуляциях, оперативных вмешательствах у лиц с иммунодефицитным состоянием.

Наиболее тяжёлое течение легионеллёза в виде острого альвеолита наблюдают в случаях, когда инфицирующая доза высока и диаметр частиц аэрозоля не превышает 2–2,5 мкм (это позволяет им достигать альвеол). Легионеллы, преодолев барьер реснитчатого эпителия, заносятся в бронхиолы и альвеолярные протоки, могут непосредственно внедряться в клетки альвеолярного эпителия. Однако в большинстве случаев наблюдают мобилизацию защитного клеточного вала вокруг внедрившихся легионелл. В этом случае микроорганизмы выявляются в альвеолярных макрофагах, моноцитах и полиморфно-ядерных нейтрофилах. При электронной микроскопии легионеллы можно обнаружить как внутри-, так и внеклеточно.

Легионеллёзные поражения лёгких сопровождаются вовлечением в процесс сосудов. Это вызывает нарушения микроциркуляции вплоть до развития РДС. При



легионеллёзе, протекающем в виде ОРЗ-подобного синдрома, острого трахеита или бронхита, основное количество микроорганизмов не проходит барьер цилиарной системы или длительно задерживается в слизистой оболочке трахеи и бронхов. Это активирует защитные механизмы, в том числе макрофаги. Отдельные микроорганизмы, достигаящие терминальных бронхиол и альвеолярных протоков, подвергаются активному фагоцитозу, при этом отсутствует выраженная инфильтрация, характерная для воспалительного процесса. Патология лёгких начинается с бронхита и бронхиолита с быстрым образованием лобулярных очагов воспаления, часто сливающихся. Это приводит к долевым, нередко двусторонним поражениям лёгких в виде плевропневмоний, макроскопически сходных с серым и красным опеченением лёгкого при пневмококковой пневмонии. Поражение лёгких при тяжёлом течении заболевания часто заканчивается абсцедированием. Диссеминация возбудителя происходит лимфогенно по септальным лимфатическим сосудам. Через региональные лимфатические узлы микроорганизмы поступают в кровь, в результате чего развивается бактериемия.

Легионеллы могут гематогенно разноситься по органам и вовлекать их в патологический процесс. Эндотоксин обуславливает системные поражения. В тяжёлых случаях развивается ИТШ с острой полиорганной, прежде всего ДН, почечно-печёночной недостаточностью и ОПЭ. Поражение ЦНС обусловлено поступлением токсинов в кровь при быстрой гибели микроорганизма в очаге поражения. К токсическому воздействию легионелл чувствительны клетки почечных канальцев, которые нередко некротизируются. Токсическое действие на гепатоцит повышает активность аминотрансфераз и концентрацию билирубина в крови. Под действием токсина в результате поражения костного мозга угнетаются процессы кроветворения.

Таким образом, патогенез легионеллёза включает фазы бронхогенного, лимфогенного и гематогенного развития инфекционного процесса. Внелёгочные поражения возникают гематогенно. При этом возможно развитие генерализованных септических форм, в частности септического эндокардита.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические проявления легионеллёза характеризуются широким спектром. Инфекционный процесс может протекать субклинически, бессимптомно (по некоторым данным, более 20% лиц старшего возраста серопозитивны). Болезнь может проявляться по типу ОРЗ, пневмонии, бронхита, альвеолита, а может характеризоваться тяжёлым состоянием, полиорганными поражениями с развитием сепсиса.

## Классификация

Различают острый респираторный легионеллёз (лихорадка Понтиак), пневмонию (болезнь легионеров, острый альвеолит), лихорадку с экзантемой (лихорадка Форт-Брагг).

### Острый респираторный легионеллёз

Во многом напоминает ОРЗ. Длительность инкубационного периода составляет от 6 ч до 3 сут. Заболевание начинается с прогрессирующего недомогания, диффузных мышечных болей. С первых дней болезни характерно повышение температуры тела от 37,9 до 40 °С. Это сопровождается ознобом, головной болью, мышечными болями. Часто отмечают неврологические симптомы: головокружение, светобоязнь, бессонницу, нарушение сознания различной степени и координации.

Респираторный синдром характеризуется сухим кашлем, возможна боль в грудной клетке при дыхании. Некоторые больные жалуются на боль в горле и сухость в ротоглотке. Симптомы интоксикации, респираторный синдром нередко сочетаются с болями в животе, рвотой. Как правило, признаков поражения почек и печени у этих больных нет. Изменения гемограммы заключаются в умеренном

лейкоцитозе. Острое заболевание заканчивается без лечения в течение 2–5 дней. В период реконвалесценции длительно сохраняется астеновегетативный синдром.

### **Пневмония**

Инкубационный период длится от 2 до 10 (чаще до 5) дней. Болезнь начинается подостро с продромального периода, который длится 1–2 дня. В этот период больные жалуются на повышенную утомляемость, снижение аппетита, умеренную головную боль. Довольно часто в продромальном периоде развивается диарейный синдром. Период разгара характеризуется повышением температуры до 39–40 °С. Лихорадка (наиболее постоянный признак легионеллёзной инфекции) может продолжаться до 2 нед. Она носит ремиттирующий или неправильный характер, заканчивается лизисом. Для периода разгара характерны профузный пот, выраженная астения, интенсивные боли в грудной клетке, связанные с дыханием. Плевральные боли типичны для большинства больных. У трети больных локализация и интенсивность болей точно соответствует развивающемуся парапневмоническому фибринозному плевриту, усугубляющему ДН. Со 2-го или 3-го дня болезни появляется сухой кашель. Мокрота скудная, вязкая, слизисто-гнойная. У трети больных отмечают кровохарканье. Пневмонию определяют как физикально, так и рентгенологически. Над поражённым участком лёгкого определяют укорочение перкуторного звука, при аускультации — влажные мелкопузырчатые хрипы. У половины больных выслушивают сухие хрипы, указывающие на развитие бронхиальной обструкции. Легионеллёзную пневмонию отличают от других пневмоний разнообразие локализации патологического процесса и значительная частота тотальных и субтотальных поражений лёгкого (у каждого пятого больного). Рентгенологически чаще определяют одностороннюю плевропневмонию, для которой характерны длительное сохранение инфильтрации, плевральных изменений и их медленная инволюция. У больных с иммунодефицитом различного генеза определяют деструкцию лёгочной ткани.

У больных легионеллёзом быстро развиваются симптомы лёгочной недостаточности. Типичны выраженная одышка, многих больных уже в ранние сроки приходится переводить на ИВЛ.

Наряду с поражением органов дыхания часто наблюдают признаки патологии в других органах и системах. Так, у большинства больных в остром периоде болезни отмечают артериальную гипотензию, относительную брадикардию, сменяющуюся тахикардией. Тоны сердца приглушены. Более чем у трети больных на 4–5-й день болезни появляется жидкий водянистый стул. Диарея продолжается в среднем около 7 дней и сопровождается болями в животе различной локализации и метеоризмом. Приблизительно у 30% больных поражение печени проявляется повышением активности аминотрансфераз, возможна желтуха. Функция печени восстанавливается в течение первых 2 нед заболевания, и в дальнейшем печёночную недостаточность не наблюдают. В процессе болезни часто нарушается функция почек, главным образом вследствие очагового нефрита. Возможно развитие почечной недостаточности, которая может длительно сохраняться после острой фазы заболевания (до 9 мес).

Поражения ЦНС в той или иной степени характерны для большинства больных. В основном они проявляются головной болью, энцефалопатией. Наиболее часто поражаются структуры мозжечка и ствола мозга. Это проявляется дизартрией, атаксией, нистагмом, параличом глазодвигательных мышц. Характерны депрессия, эмоциональная лабильность. Возможен менингоэнцефалит. В период реконвалесценции многие больные жалуются на ухудшение памяти, некоторые из них не могут вспомнить события, происходившие с ними в острой фазе болезни.

В периферической крови отмечают увеличение лейкоцитов до  $10\text{--}15 \times 10^9/\text{л}$ . Часто наблюдают сдвиг лейкоцитарной формулы влево, в тяжёлых случаях возможны тромбоцитопения и лимфопения. СОЭ может повышаться до 80 мм/ч.

При благоприятном течении заболевания со 2-й недели состояние больных улучшается. В периоде реконвалесценции длительно сохраняются слабость, головокружение, раздражительность. Рентгенологические изменения в лёгких могут сохраняться в течение 10 нед. В единичных случаях заболевание осложняется абсцессом лёгких и эмпиемой плевры. Более частое осложнение болезни — развитие ИТШ.

### **Острый альвеолит**

Характерно острое начало с повышением температуры тела до 39–40 °С. Больные жалуются на головную, мышечные боли. С первых дней болезни появляется сухой кашель. В дальнейшем нарастает одышка, появляется кашель с отделением скудной (слизистой или слизисто-гнойной) мокроты. При аускультации лёгких определяют распространённую двустороннюю обильную длительно сохраняющуюся крепитацию. При затяжном прогрессирующем течении развивается фиброзирующий альвеолит.

### **Острое лихорадочное заболевание**

Инкубационный период составляет от нескольких часов до 10 сут. Основные симптомы: лихорадка до 38 °С, озноб, головная боль, полиморфная сыпь. Длительность болезни — 3–7 сут. Течение благоприятное.

### **Осложнения**

Самые грозные осложнения — ОДН, ОПН, ИТШ. Могут развиваться кровотечения (носовые, желудочно-кишечные и маточные) и тромбоэмболия. Редко регистрируют острую печёночную недостаточность и нагноительные процессы в лёгких (абсцесс лёгкого, эмпиема плевры).

### **Летальность**

При пневмонической форме легионеллёза достигает 15–20%, чаще наблюдают у лиц с хроническими заболеваниями лёгких, иммунодефицитом. Причины смерти — развитие ИТШ, лёгочно-сердечной недостаточности или суперинфекции.

### **ДИАГНОСТИКА**

Верификация диагноза основана на выделении культуры *L. pneumophilla* из крови, мокроты, промывных вод бронхов, плевральной жидкости. Серологическую диагностику проводят методами РИФ и ИФА. Диагностическое значение имеет исследование парных сывороток в динамике болезни. Диагностический титр при однократном исследовании сыворотки 1:128. Применяют генодиагностику методом ПЦР.

### **Дифференциальная диагностика**

Диагноз легионеллёза по клиническим данным в настоящее время можно установить только с учётом эпидемиологических данных. Пневмонию легионеллёзной этиологии следует дифференцировать от пневмоний другой этиологии, в первую очередь от атипичных пневмоний (орнитоз, ку-лихорадка, респираторный микоплазмоз), а также от пневмококковой, гемофильной, стафилококковой, клебсиеллёзной пневмонии. В связи с клиническим сходством пневмоний различной этиологии решающее значение имеют результаты микробиологических и иммунологических исследований.

Клиническое течение болезни легионеров имеет свои особенности, которые могут быть важными при дифференциальной диагностике. Сухой продолжительный кашель, характерный для микоплазменной пневмонии, отличается от умеренного, редкого кашля в начале болезни легионеров. Отсутствие значительного кашля при обширных поражениях лёгочной ткани отличает легионеллёз от пневмоний пневмококковой и клебсиеллёзной этиологии. Поражение ЦНС при легионеллёзе встречаются значительно чаще, чем при пневмонии другой этиологии.

Предположение о легионеллёзе может возникнуть, если неэффективно лечение пневмонии цефалоспоридами.

### Показания к консультации других специалистов

Показания к консультации невролога — развитие менингоэнцефалита в остром периоде болезни и признаки астеновегетативного синдрома в период реконвалесценции, к консультации ЛОР-врача — носовые кровотечения, к консультации гинеколога — маточные кровотечения.

### Пример формулировки диагноза

A48.1. Болезнь легионеров, правосторонняя нижнедолевая пневмония, средне-тяжёлое течение (культура *L. pneumophilla* из мокроты).

### Показания к госпитализации

Наличие интоксикации в сочетании с симптомами поражения дыхательных путей и ЦНС.

## ЛЕЧЕНИЕ

При подозрении на болезнь легионеров в качестве этиотропного лечения используют эритромицин в суточной дозе 2–4 г ежедневно в течение 2–3 нед или другие препараты из группы макролидов (кларитромицин, азитромицин, спиромицин). В тяжёлых случаях эритромицин вводят в виде фосфата или аскорбината в/в капельно по 0,6–1 г/сут (максимально 2–3 г) или сочетают парентеральное и пероральное введение эритромицина в дозе 500 мг четыре раза в сутки. Такая интенсивная терапия особенно показана больным, у которых легионеллёз развивается на фоне иммунодефицита, лёгочно-сердечной недостаточности. Возможно сочетание препаратов из группы макролидов с рифампицином. Рифампицин назначают в дозе 0,15–0,3 г три раза в сутки. Высокоэффективны фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин). Длительность курса лечения антибиотиками — 2–3 нед. Патогенетическая терапия предусматривает проведение оксигенотерапии, почти каждому четвёртому больному необходима ИВЛ. Целесообразно включение в комплексную терапию лейкоинферона\*. Препарат вводят в/м по 10 000 МЕ 1–3 раза в день в течение 5–7 дней.

Противошоковые мероприятия, борьбу с кровотечениями и интоксикацией проводят общепринятыми методами. Вопрос о применении глюкокортикоидов в терапии легионеллёза остаётся дискуссионным. Если легионеллёз осложнён ОПН, проводят гемодиализ.

### Сроки нетрудоспособности

Определяют на основании особенностей течения болезни у отдельного пациента. Рентгенологические изменения в лёгких могут сохраняться до 2–3 мес, признаки почечной недостаточности — до 3–9 мес, астеновегетативный синдром — в течение года.

### Диспансеризация

Диспансеризация больных предполагает консультации пульмонолога, невролога. Определяющий критерий продолжительности диспансерного наблюдения — самочувствие больного и нормализация клинических показателей, данных лабораторных и инструментальных исследований.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Астафьева Н.В. Болезнь легионеров (легионеллёз) // Мед. сестра. — 1988. — № 10. — С. 31–33.

Богомолов Б.П. Инфекционные болезни: Учебник. — М.: Изд-во МГУ, 2006. — 592 с.

Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. Инфекционные болезни и эпидемиология: Учебник для вузов. — М.: Медицина, 2000. — С. 275–277.

Прозоровский С.В., Покровский В.И., Тартаковский И.С. Болезнь легионеров. — М.: Медицина, 1984. — 206 с.

Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. — М.: Медицина, 2007. — 1032 с.

## ВОЗВРАТНЫЙ ТИФ

Возвратный тиф — группа острых инфекционных трансмиссивных заболеваний человека, вызываемых боррелиями. Характеризуется приступами лихорадки, сменяющимися периодами апирексии. Передаётся вшами или клещами.

### Возвратный тиф вшиный

Возвратный тиф вшиный (эпидемический возвратный тиф, возвратная лихорадка, эпидемический возвратный спирохетоз, louse-borne relapsing fever).

Возвратный тиф вшиный — антропоноз, передаётся вшами, проявляется интоксикацией, увеличением селезёнки и печени, чередованием 2–3 и более лихорадочных приступов с безлихорадочными интервалами.

#### код по МКБ-10

A68.0. Вшиная возвратная лихорадка.

#### ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель — спирохета *Borrelia recurrentis* *Obermeieri* семейства *Spirochaetaceae*, род *Borrelia*, по форме напоминающая нитевидную спираль с 6–8 завитками; обладает активной подвижностью; анаэроб. Размножается поперечным делением. Хорошо окрашивается анилиновыми красителями, грамотрицательна. Растёт на специальных питательных средах.

Количество белковых антигенов боррелии достигает нескольких десятков, синтез их кодируется разными генами, часть которых периодически находится в неактивной «молчащей» форме. Во время заболевания вследствие перегруппировок в хромосоме происходит активация «молчащего» гена и появляется генерация боррелий с новым антигенным составом.

Спирохета Обермейера содержит эндотоксины. Патогенна для обезьян, белых мышей и крыс; не патогенна для морских свинок.

В окружающей среде *B. recurrentis* малоустойчива, быстро погибает при высушивании и нагревании до 50 °С. Чувствительна к бензилпенициллину, тетрациклинам, хлорамфениколу, эритромицину.

#### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источник инфекции — больной человек. Вероятность заражения возрастает во время приступов лихорадки. Переносчиком боррелий служит вошь (преимущественно платяная, реже — головная), которая может передавать инфекцию через 6–28 дней после того, как напится кровью больного человека. Спирохеты размножаются и накапливаются в гемолимфе вши. Заражение человека происходит при попадании гемолимфы раздавленной вши на повреждённую кожу (расчёсы, трение одеждой).

Восприимчивость людей к этой инфекции абсолютная.

Иммунитет после перенесённого вшиного возвратного тифа нестойкий, возможны повторные заболевания.

В прошлом вшиный возвратный тиф был широко распространён во многих странах мира, заболеваемость резко возрастала во время войн, голода и других социально-экономических бедствий. В годы Первой и Второй мировых войн эпидемии отмечались повсеместно. В России вшиный возвратный тиф удалось полно-

стью ликвидировать в середине прошлого века, однако нельзя исключить возможность завоза этой болезни в нашу страну из эндемических регионов: некоторых стран Азии, Африки, Центральной и Южной Америки. Характерна сезонность с увеличением заболеваемости в зимне-весенний период.

### МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Специфической профилактики не разработано.

Борьба с педикулёзом, раннее выявление и изоляция больных, срочная их госпитализация и камерная дезинфекция вещей, санитарная обработка контактных лиц, за которыми устанавливается медицинское наблюдение с ежедневной термометрией в течение 25 дней после госпитализации больного.

### ПАТОГЕНЕЗ

Проникшие через кожу в организм человека боррелии захватываются клетками гистиофагоцитарной системы и размножаются в них — эта фаза соответствует инкубационному периоду. Затем возбудитель поступает в кровь — развивается боррелиемия, клинически проявляющаяся ознобом, лихорадкой и др. Через несколько дней вырабатываются антитела, инактивирующие боррелии. В периферической крови микробы не обнаруживаются, лихорадка прекращается. Вследствие гибели спирохет высвобождается эндотоксин, действующий на клетки эндотелия сосудов, печени, селезёнки, вызывающий нарушение терморегуляции и микроциркуляции. Скопление боррелий в мелких сосудах приводит к развитию тромбозов, кровоизлияний, ДВС-синдрома. Боррелиемия и токсинемия манифестируют первым лихорадочным приступом, по окончании которого часть спирохет сохраняется в ЦНС, костном мозге и селезёнке. Они размножаются и через несколько дней после нормализации температуры снова поступают в кровь, вызывая второй лихорадочный приступ. Новая генерация боррелий по структуре антигенов отличается от предыдущей, поэтому возбудитель устойчив к образовавшимся во время первого приступа антителам, но разрушается под действием фагоцитов и антител, вырабатывающихся во время второго приступа. Этот процесс повторяется до тех пор, пока у больного не появятся антитела ко всем генерациям боррелий.

Патолого-анатомические изменения у скончавшихся от вшиного возвратного тифа обнаруживают прежде всего в селезёнке, печени, головном мозге, почках. Селезёнка может быть увеличена в 5–8 раз, капсула её напряжена, легко разрывается; в паренхиме выявляют кровоизлияния, инфаркты, очаги некроза, в сосудах — тромбозы, большое количество боррелий. В печени находят очаги некроза. В головном мозге выявляют расширение сосудов, кровоизлияния, периваскулярные инфильтраты.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период — от 3 до 14 (в среднем 7–8) дней.

### Классификация

Клиническая классификация предусматривает выделение стёртой, лёгкой, средней тяжести, тяжёлой форм вшиного возвратного тифа. Критериями тяжести считают высоту и длительность лихорадки, выраженность интоксикации, интенсивность гемодинамических расстройств.

### Основные симптомы и динамика их развития

Для подавляющего большинства случаев характерно бурное, внезапное начало с потрясающего озноба, который через несколько часов сменяется жаром и быстрым повышением температуры тела до 39–40 °С и выше. Изредка болезнь начинается с продромального периода, во время которого появляются общая слабость, разбитость, головные и суставные боли.



Уже в первый день появляются сильнейшая головная боль, ломота в мышцах (особенно икроножных), пояснице, суставах, светобоязнь, бессонница. Пропадает аппетит, могут возникать тошнота, рвота, жажда. Больные становятся вялыми, апатичными, у некоторых выявляют менингеальные симптомы. Наблюдаются инъекция склер, гиперемия конъюнктив. Возможны носовые кровотечения, петехиальная сыпь, кровохарканье. Со второго дня болезни увеличивается селезёнка, что вызывает ощущение тяжести, давления или тупые боли в левом подреберье. С 3–4-го дня появляется желтушность кожи и склер, увеличивается печень. Типичны одышка, тахикардия до 140–150 в минуту, снижение АД. Язык сухой, густо обложен белым налётом, приобретает «молочный», «фарфоровый» вид. Диурез снижен.

Гипертермия сохраняется 5–7 дней, после чего температура тела критически снижается до субнормальной, что сопровождается проливным потоотделением и нередко резким падением АД вплоть до коллапса. Продолжительность первого приступа колеблется от 3 до 13 сут. Во время «кризиса» выделяется до 3–4,5 л светлой мочи.

После нормализации температуры самочувствие больных улучшается, пульс урежается, однако сохраняется выраженная слабость.

Заболевание может ограничиться одним лихорадочным приступом (особенно при рано начатом антибактериальном лечении). У большинства больных после 7–10 дней апиреksии вновь внезапно повышается температура тела и наступает второй лихорадочный приступ, подобный первому, но менее продолжительный (3–4 дня), хотя нередко и более тяжёлый (см. рис. 9-1г на с. 239).

Более чем в половине случаев болезнь заканчивается вторым приступом. Иногда через 9–12, крайне редко — через 20 дней после очередного периода нормальной температуры наступает третий приступ, ещё более короткий и лёгкий. Всего возможно 4–5 лихорадочных приступов, причём каждый из последующих короче предыдущего, а периоды апиреksии становятся более продолжительными. Раннее начало этиотропной терапии уменьшает количество приступов.

В типичных случаях температурная кривая настолько характерна, что именно она позволяет заподозрить возвратный тиф.

Период реконвалесценции длительный, самочувствие больных восстанавливается медленно, в течение нескольких недель после окончательной нормализации температуры сохраняются общая слабость, быстрая утомляемость, головокружение, бессонница.

### Осложнения

Специфические осложнения, как и при других спирохетозах, — менингит, энцефалит, ирит, иридоциклит. Самое тяжёлое, но редкое осложнение, требующее срочного оперативного вмешательства, — разрыв селезёнки. Возможны также носовые и маточные кровотечения, кровоизлияние в мозг и другие органы. Критическое снижение температуры тела на 4–5 °С может осложниться коллапсом.

### Летальность и причины смерти

Летальность при своевременном антибактериальном лечении около 1% (в прошлом достигала 30%).

### ДИАГНОСТИКА

Диагностика основывается в значительной степени на данных эпидемиологического анамнеза — пребывание в местности, где встречается вшинный возвратный тиф. В период первого приступа учитывают главные симптомы: острейшее начало болезни, гипертермию с первых же часов, выраженный болевой синдром (головная, мышечная боль), раннее увеличение и болезненность селезёнки и печени, субиктеричность кожи и склер. При последующих приступах диагностике помогает типичный вид температурной кривой.

Наиболее информативный метод специфической лабораторной диагностики заключается в обнаружении боррелий Обермейера в периферической крови во время лихорадки (редко в период апирексии). Исследуют мазок и толстую каплю крови, окрашенные по Романовскому–Гимзе (как при малярии).

В клиническом анализе крови отмечают умеренную анемию, тромбоцитопению, увеличение СОЭ, нормальное или слегка повышенное содержание лейкоцитов. В моче обнаруживают небольшое количество эритроцитов, белок, гиалиновые цилиндры.

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с малярией, клещевым возвратным тифом, лептоспирозом, гриппом, сыпным тифом, менингитом, пневмонией, ГЛ. Ошибок можно избежать, если учитывать детали эпидемиологического анамнеза (пребывание в сроки, соответствующие продолжительности инкубационного периода, в местности, где встречается вшиный возвратный тиф), повторные приступы лихорадки и результаты тщательного исследования мазков крови у пациентов, заболевших внезапно, с высокой лихорадкой, выраженными признаками интоксикации, быстрым и значительным увеличением селезёнки и её болезненностью.

### Показания к консультации других специалистов

Консультации других специалистов показаны при возникновении осложнений: при подозрении на разрыв селезёнки необходима срочная консультация хирурга; при появлении признаков ИТШ — реаниматолога.

### Пример формулировки диагноза

А68.0. Эпидемический возвратный тиф, тяжёлая форма (в мазке крови спирохета Обермейера). Осложнение: разрыв селезёнки.

## ЛЕЧЕНИЕ

### Режим. Диета

Больных возвратным тифом необходимо госпитализировать. Обязателен строгий постельный режим вплоть до стойкой нормализации температуры тела.

### Медикаментозная терапия

Проводится в течение 7–10 дней одним из антибиотиков, действующих на боррелии. Препаратами выбора считают тетрациклины: доксициклин по 100 мг два раза в сутки или тетрациклин по 0,5 г четыре раза в сутки.

К альтернативным антибактериальным препаратам относятся эритромицин в суточной дозе 1 г и бензилпенициллин по 2 млн–3 млн ЕД/сут внутримышечно.

Одновременно назначают инфузионную дезинтоксикационную терапию.

Следует иметь в виду, что после начала лечения антибиотиками (особенно бензилпенициллином) возможна реакция обострения Яриша–Герсгеймера (см. раздел «Побочное действие антимикробных препаратов»).

Реконвалесцентов выписывают из стационара не ранее чем через 3 нед после окончательной нормализации температуры тела.

### Прогноз

Прогноз благоприятный при раннем назначении специфической терапии.

Неблагоприятные прогностические признаки — интенсивная желтуха, массивные кровотечения и нарушения сердечного ритма.



## Возвратный тиф клещевой

Возвратный тиф клещевой (эндемический возвратный тиф, клещевой спирохетоз, аргасовый клещевой боррелиоз, tick-borne relapsing fever) — зооноз, острое природно-очаговое заболевание зон тёплого и жаркого климата, передаётся человеку клещами, характеризуется множественными приступами лихорадки, разделёнными периодами апирексии.

### КОД ПО МКБ-10

А68.1. Эндемический возвратный тиф.

### ЭТИОЛОГИЯ

Возбудители — спирохеты рода *Borrelia* (более 20 видов), морфологически идентичные спирохете Обермейера, отличающиеся от неё антигенной структурой и патогенностью. Чаще всего заболевание вызывают африканская *B. duttoni*, азиатская *B. persica*, а также *B. hermsii* и *B. nereensis*.

Во внешней среде боррелии малоустойчивы.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Возвратный тиф клещевой — классическое природно-очаговое заболевание. Источник инфекции — различные животные, в том числе грызуны, хищники, насекомоядные, рептилии и др. Основным резервуаром и специфическим переносчиком возбудителя служат аргасовые клещи рода *Alectorobius*, встречающиеся в пустынях и полупустынях, предгорных районах и в горах, а также в населённых пунктах (хозяйственные строения, скотники, глинобитные постройки). Заражение происходит во время присасывания инфицированного клеща. Восприимчивость человека к возвратному клещевому тифу высокая. У людей, постоянно живущих в эндемических очагах, как правило, вырабатывается иммунитет. Болеют преимущественно приезжие из других регионов (туристы, путешественники, останавливающиеся на отдых в развалинах, брошенных жилищах, пещерах, военнослужащие).

Очаги клещевого возвратного тифа разбросаны повсюду, кроме Австралии, в зонах с жарким и субтропическим климатом. Заболевание широко распространено во многих странах Азии (в том числе в бывших Среднеазиатских республиках Советского Союза, а также в Израиле, Иордании, Иране), Африки и Латинской Америки; в Европе регистрируется в Испании, Португалии, на юге Украины, Северном Кавказе и в Закавказье. Природные очаги возвратного клещевого тифа в России существуют в Краснодарском и Ставропольском крае, Дагестане.

Заболеваемость увеличивается в весенне-летнее время, что связано с наибольшей активностью клещей-переносчиков; в странах с тропическим климатом заражение может происходить в течение всего года.

### МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Специфической профилактики не разработано.

Неспецифическая профилактика заключается в уничтожении орнитодовых клещей и грызунов в очагах, ношении защитной одежды в местах обитания клещей, применении репеллентов.

### ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез, патоморфология, иммунитет идентичны таковым при вшивом возвратном тифе.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Продолжительность инкубационного периода от 4 до 20, чаще 11–12 дней.

В месте укуса клеща через несколько минут появляется розовое пятно, затем узелок (папула) диаметром около 5 мм с геморрагическим ободком. Это первичный аффект, который может сохраняться до 2–3 нед.

Первый лихорадочный приступ возникает обычно внезапно, реже — после продромы и характеризуется высокой температурой тела, ознобом, сильной головной болью и другими симптомами интоксикации, как при вшином возвратном тифе, но вместо адинамии и апатии характерны возбуждение, бред, галлюцинации. Приступ длится 2–4 дня (реже — несколько часов), затем температура тела резко падает, больные обильно потеют, после чего самочувствие нормализуется. Продолжительность периода апиреksии от 4 до 20 дней. Количество приступов может составлять 10–12 и более. Каждый последующий приступ короче, а период апиреksии — длиннее предыдущего. Возможно беспорядочное чередование приступов лихорадки и безлихорадочных интервалов. Общая продолжительность заболевания составляет несколько месяцев, но при раннем назначении антибактериальной терапии клиническая картина стёртая, наблюдается одна волна лихорадки.

Во время приступов отмечают гиперемия лица, субиктеричность склер. Тоны сердца приглушены, характерны снижение АД, относительная брадикардия. Возможны боли в животе, жидкий стул; с 3-го дня умеренно увеличиваются печень и селезёнка.

В Восточной Африке и в некоторых штатах США встречаются случаи тяжёлого течения возвратного клещевого тифа, в остальных регионах он протекает обычно в лёгкой или среднетяжёлой форме, что может быть связано с биологическими особенностями местных штаммов боррелий.

### Осложнения

Осложнения встречаются реже, чем при вшином возвратном тифе. К ним относятся острый психоз, энцефалит, увеит, иридоциклит, кератит.

### Летальность и причины смерти

Летальные случаи исключительно редки, но возможны при «африканском» вшином возвратном тифе, вызываемом *B. duttoni*.

### ДИАГНОСТИКА

Существенную роль играет эпидемиологический анамнез (пребывание в местах обитания клещей-переносчиков), обнаружение первичного аффекта, чередование лихорадочных приступов с периодами апиреksии.

Окончательно диагноз устанавливается при выявлении боррелий в крови больного (исследуется толстая капля, окрашенная по Романовскому–Гимзе). Боррелий в периферической крови может быть мало, поэтому кровь берут несколько раз в сутки, предпочтительнее во время лихорадочного приступа. Существенным подспорьем в диагностике является непрямая реакция иммунофлюоресценции; специфические антитела в сыворотке крови начинают тестировать с 5–7-го дня болезни. В настоящее время для диагностики успешно используется ПЦР.

В клиническом анализе крови выявляют небольшой лейкоцитоз, лимфоцитоз, моноцитоз, эозинопению, повышение СОЭ; после нескольких приступов появляется умеренная гипохромная анемия.

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз необходимо проводить с вшиным возвратным тифом, малярией, сепсисом, гриппом и другими заболеваниями, сопровождающимися высокой лихорадкой. В отличие от вшиного возвратного клещевой тиф характеризуется менее высокой лихорадкой, кратковременностью и многочисленностью приступов, быстрым улучшением самочувствия больного по окончании

приступа, отсутствием болезненности селезёнки и умеренным её увеличением, возбуждением (а не адинамией) больного, характерным видом температурной кривой, отсутствием закономерности в продолжительности как самих приступов, так и периодов апирексии, наличием первичного аффекта, более лёгким течением. Сходство клещевого возвратного тифа и малярии может быть столь велико, что только результат исследования окрашенных по Романовскому–Гимзе мазка и толстой капли крови позволяет установить окончательный диагноз.

### Пример формулировки диагноза

А68.1. Клещевой возвратный тиф, течение средней тяжести (в толстой капле крови обнаружена *B. persica*).

### ЛЕЧЕНИЕ

Лечение проводят в стационаре теми же антибиотиками и в тех же дозах, что и при вшивом возвратном тифе, до 5–7-го дня стойко нормальной температуры. При необходимости назначают дезинтоксикационную терапию.

### Прогноз

Прогноз благоприятный.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Богомолов Б.П. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней. — М.: Дизайн-Пресс, 2000. — 232 с.

Заразные болезни человека: Справочник / Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. — М.: Медицина, 1997. — 256 с.

Инфекционные болезни: Руководство для врачей / Под общ. ред. В.И. Покровского. — М.: Медицина, 1996. — 528 с.

Руководство по инфекционным болезням / Под общ. ред. Ю.В. Лобзина. — СПб.: Фолиант, 2000. — 932 с.

Assous M.V., Wilamowski A., Bercovier H., Marva E. Molecular characterization of tickborne relapsing fever *Borrelia* // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — Vol. 11. — P. 1740–1743.

Encyclopedia of Infectious Diseases / Carol Turkington, Bonnie Ashby. — N.Y., 1998. — P. 229, 283–284.

## ЛЕПТОСПИРОЗ

Лептоспироз (болезнь Васильева–Вейля, инфекционная желтуха, японская 7-дневная лихорадка, нанукаями, водная лихорадка, иктерогеморрагическая лихорадка и др.) — острая зоонозная природно-очаговая инфекционная болезнь с преимущественно водным путём передачи возбудителя, характеризующаяся общей интоксикацией, лихорадкой, поражением почек, печени, ЦНС, геморрагическим диатезом и высокой летальностью.

### КОДЫ ПО МКБ-10

А27.0. Лептоспироз желтушно-геморрагический.

А27.8. Другие формы лептоспироза.

А27.9. Лептоспироз неуточнённый.

### ЭТИОЛОГИЯ

Род *Leptospira* семейства *Leptospiraceae* представлен двумя видами: паразитическим — *L. interrogans* и сапрофитным — *L. biflexa*. Оба вида подразделяют на многочисленные серотипы. Последние — основная таксономическая единица, формирующая серологические группы. В основу классификации лептоспир положено постоянство их антигенной структуры. На сегодняшний день известно 25 серогрупп, объединяющих около 200 патогенных серотипов лептоспир. Возбудитель лептоспироза человека и животных относят к виду *L. interrogans*. Наибольшую роль

в структуре заболеваемости имеют серогруппы *L. interrogans icterohaemorrhagiae*, поражающая серых крыс, *L. interrogans pomona*, поражающая свиней, *L. interrogans canicola* — собак, а также *L. interrogans grippotyphosa*, *L. interrogans hebdomadis*.

Лептоспиры — тонкие, подвижные микроорганизмы спиралевидной формы длиной от нескольких до 40 нм и более и диаметром от 0,3 до 0,5 нм. Оба конца лептоспир, как правило, загнуты в виде крючков, но встречаются и бескрючковые формы. Лептоспиры имеют три основных структурных элемента: наружную оболочку, осевую нить и цитоплазматический цилиндр, который винтообразно закручен вокруг продольной оси. Размножаются они путём поперечного деления.

Лептоспиры грамотрицательны. Это строгие аэробы; их выращивают на питательных средах, содержащих сыворотку крови. Оптимум роста 27–30 °С, однако и в таких условиях они растут чрезвычайно медленно. Факторы патогенности лептоспир — экзотоксиноподобные вещества, эндотоксин, ферменты (фибринолизин, коагулаза, липаза и др.), а также инвазивная и адгезивная способность. Лептоспиры чувствительны к воздействию высоких температур: кипячение их убивает мгновенно, нагревание до 56–60 °С — в течение 20 мин. К действию низких температур лептоспиры более устойчивы. Так, при –30–70 °С и в замороженных органах они сохраняют жизнеспособность и вирулентность в течение многих месяцев. Жёлчь, желудочный сок и кислая моча человека губительно действуют на лептоспиры, а в слабощелочной моче травоядных они остаются жизнеспособными в течение нескольких суток. В воде открытых водоёмов при слабощелочной или нейтральной её реакции лептоспиры сохраняются в течение 1 мес, а в сырой и переувлажнённой почве они не теряют патогенность до 9 мес. На пищевых продуктах лептоспиры сохраняются до 1–2 сут, а под воздействием ультрафиолета и при высушивании погибают в течение 2 ч. Лептоспиры чувствительны к препаратам пенициллина, хлорамфениколу, тетрациклину и чрезвычайно чувствительны к действию обычных дезинфицирующих средств, кипячению, солению и маринованию. При этом низкие температуры не оказывают губительного воздействия на лептоспиры. Этим объясняют их способность зимовать в открытых водоёмах и влажной почве, полностью сохраняя вирулентность.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Лептоспироз — одна из самых распространённых природно-очаговых инфекционных болезней. Источник возбудителя инфекции — дикие, сельскохозяйственные и домашние животные. Роль отдельных видов животных как источника лептоспирозной инфекции далеко не одинакова в связи с различной степенью чувствительности их к этим микроорганизмам и с характером ответной реакции на заражение. Животные, у которых в результате инфицирования возникает хронический, а в ряде случаев и бессимптомный процесс, сопровождаемый длительным выделением лептоспир с мочой, имеют наибольшее эпидемиологическое и эпизоотологическое значение. Именно эти животные обеспечивают сохранение лептоспир как биологического вида. Наибольшее значение в природных очагах лептоспироза отводят представителям отряда грызунов, а также насекомоядным (ежи, землеройки). Носительство лептоспир доказано почти у 60 видов грызунов, из которых 53 относят к семейству мышеобразных и хомякообразных.

Биологическая пластичность лептоспир обуславливает возможность адаптации их к сельскохозяйственным и домашним животным (крупный рогатый скот, свиньи, лошади, собаки), а также к синантропным грызунам (серые крысы, мыши), которые формируют антропоургические очаги инфекции, представляющие основную опасность для человека (рис. 17-3).

С эпидемиологической точки зрения важна заболеваемость крупного и мелкого рогатого скота, а также свиней. Болеют животные любого возраста, но у взрослых лептоспироз протекает чаще в скрытой форме, а у молодняка — с более выраженными симптомами.

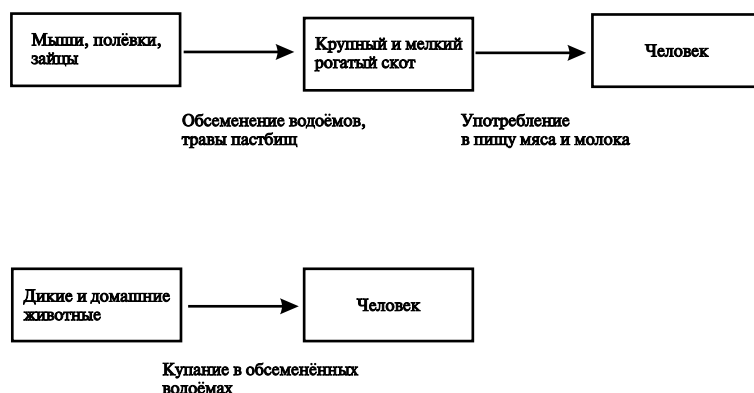


Рис. 17-3. Схема эпидемиологии лептоспироза.

Человек не имеет значения в качестве источника инфекции.

Основной фактор передачи возбудителя лептоспироза — вода, загрязнённая выделениями (мочой) инфицированных животных. Непосредственными причинами заражения людей оказывается употребление сырой воды для питья, умывание из открытых водоёмов, купание в небольших слабопроточных прудах или переход их вброд.

Некоторое значение в передаче инфекции имеют и пищевые продукты, загрязнённые выделениями грызунов. Передача инфекции чаще всего происходит контактным путём, однако возможен и пищевой путь. Факторами передачи бывают и влажная почва, трава пастбищ, загрязнённые выделениями больных животных. Заражение может происходить при забое скота, разделке туш, а также при употреблении в пищу молока и термически не обработанного мяса. Зачастую лептоспирозом заболевают лица, имеющие профессиональный контакт с больными животными: ветеринары, дератизаторы и сельскохозяйственные работники.

Для проникновения лептоспир достаточно малейших нарушений целостности кожного покрова.

Эпидемические вспышки лептоспироза приурочены, как правило, к летне-осеннему периоду. Пик заболеваемости приходится на август. Различают три основных типа вспышек: водный, сельскохозяйственный и животноводческий. Лептоспироз встречаются и в виде спорадических случаев, которые могут регистрироваться в течение всего года.

Лептоспиры гидрофильны, поэтому для лептоспироза характерна высокая распространённость в областях, где много болотистых и сильно увлажнённых низменностей.

В РФ лептоспироз относят к числу наиболее распространённых зоонозов, заболеваемость составляет 0,9–1,5 на 100 тыс. населения. Наиболее высока заболеваемость в Северо-Западном, Центральном и, особенно, Северо-Кавказском регионах. В последние годы отмечают чёткую тенденцию к урбанизации заболеваемости — распространение в мегаполисах (Москва, Санкт-Петербург).

Естественная восприимчивость людей к лептоспирозной инфекции значительна. Постинфекционный иммунитет прочный, но типоспецифический, поэтому возможны повторные заболевания, вызванные другими сероварами возбудителя.

## МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

### Неспецифические

Профилактику осуществляют совместно органы Роспотребнадзора и ветеринарной службы. Проводят выявление и лечение ценных животных, регулярную

дератизацию населённых мест, охраняют водоёмы от загрязнения выделениями животных, запрещают купание в непроточных водоёмах, обеззараживают воду из открытых источников воды, борются с бездомными собаками.

### Специфические

Проводят вакцинацию сельскохозяйственных животных и собак, плановую вакцинацию лиц, работа которых связана с риском заражения лептоспирозом: работников животноводческих хозяйств, зоопарков, зоомагазинов, собачьих питомников, звероводческих хозяйств, предприятий по переработке животноводческого сырья, сотрудников лабораторий, работающих с культурами лептоспир. Вводят вакцину для профилактики лептоспироза с 7 лет в дозе 0,5 мл подкожно однократно, ревакцинация через год.

### ПАТОГЕНЕЗ

Возбудитель проникает в организм человека благодаря своей подвижности. Входными воротами служат микроповреждения кожных покровов и слизистых оболочек полости рта, пищевода, конъюнктивы глаз и др. Известны случаи лабораторного заражения через повреждённую кожу. При внутрикожном проникновении в эксперименте на лабораторных животных лептоспиры проникают в кровь уже через 5–60 мин, очевидно, минуя лимфатические узлы, которые не выполняют барьерной функции при лептоспирозе. На месте внедрения возбудителя не возникает первичного аффекта. Дальнейшее распространение лептоспир происходит гематогенным путём, при этом лимфатические сосуды и регионарные лимфатические узлы также остаются интактными. С током крови лептоспиры попадают в различные органы и ткани: печень, селезёнку, почки, лёгкие, ЦНС, где происходят их размножение и накопление. Развивается **первая фаза** инфекции продолжительностью от 3 до 8 дней, что соответствует инкубационному периоду.

**Вторая фаза** патогенеза лептоспироза — вторичная бактериемия, когда количество лептоспир в крови достигает максимума и они ещё продолжают размножаться в печени и селезёнке, надпочечниках, обуславливая клиническое начало болезни. С током крови лептоспиры снова разносятся по всему организму, преодолевая даже ГЭБ. В этот период наряду с размножением лептоспир начинается их разрушение как следствие появления антител, агглютинирующих к четвёртому дню болезни и лизирующих лептоспиры. Накопление в организме продуктов метаболизма и распада лептоспир сопровождается лихорадкой и интоксикацией, что повышает сенсibilизацию организма и вызывает гиперергические реакции. Эта фаза продолжается в течение 1 нед, однако может укорачиваться до нескольких дней. Максимальную концентрацию лептоспир к концу фазы лептоспиремии наблюдают в печени. Лептоспиры продуцируют гемолизин, который, оказывая влияние на мембрану эритроцитов, вызывает их гемолиз и высвобождение свободного билирубина. Кроме того, в печени развиваются деструктивные изменения с формированием воспаления и отёка ткани. При тяжёлом течении болезни основной фактор патологического процесса в печени — поражение мембран кровеносных капилляров, чем и объясняют наличие кровоизлияний и серозного отёка. Патогенез желтухи при лептоспирозе носит двоякий характер: с одной стороны, распад эритроцитов вследствие токсического воздействия на мембраны гемолизина и гемолитического антигена, а также в результате эритрофагии клетками ретикулоэндотелиальной системы в селезёнке, печени и других органах, с другой — вследствие развивающегося паренхиматозного воспаления с нарушением желчеобразующей и выделительной функций печени.

**Третья фаза** патогенеза лептоспироза — токсическая. Лептоспиры гибнут вследствие бактерицидного действия крови и накопления антител, исчезают из крови и накапливаются в извитых канальцах почек. Накопленный вследствие гибели лептоспир токсин оказывает токсическое влияние на различные органы



и системы. У части больных лептоспиры размножаются в извитых канальцах и выделяются из организма с мочой. В этом случае на первый план выступает поражение почек. Наиболее характерное поражение почек при лептоспирозе — дегенеративный процесс в эпителии канальцевого аппарата, поэтому их правильное рассматривать как диффузный дистальный тубулярный нефроз. У больных появляются признаки ОПН с олигоанурией и уремической комой. Тяжёлое поражение почек — одна из наиболее частых причин смерти при лептоспирозе.

В фазе токсемии повреждение органов и тканей обусловлено действием не только токсина и продуктов жизнедеятельности лептоспир, но и аутоантител, образующихся в результате распада поражённых тканей и клеток макроорганизма. Этот период совпадает со второй неделей болезни, но может несколько затягиваться. Токсин оказывает повреждающее действие на эндотелий капилляров, что повышает их проницаемость с формированием тромбов и развитием ДВС-синдрома.

ЦНС поражается вследствие преодоления ГЭБ лептоспирами. У части больных развивается серозный или гнойный менингит, реже менингоэнцефалит.

В отдельных случаях возникает специфический лептоспирозный миокардит.

Патогномоничный симптом лептоспироза — развитие миозита с поражением скелетных, особенно икроножных мышц. Часто поражаются лёгкие (лептоспирозная пневмония), глаза (ириты, иридоциклиты), реже другие органы.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период продолжается от 3 до 30 (чаще 7–10) дней.

## Классификация

Общепринятой классификации лептоспироза нет.

По клиническому течению выделяют лёгкую, среднетяжёлую и тяжёлую форму лептоспироза. Лёгкая форма может протекать с лихорадкой, но без выраженного поражения внутренних органов. Среднетяжёлую форму характеризуют выраженная лихорадка и развёрнутая клиническая картина лептоспироза, а для тяжёлой формы характерны развитие желтухи, появление признаков тромбгеморрагического синдрома, менингита и острой почечной недостаточности. По клиническим проявлениям выделяют желтушные, геморрагические, ренальные, менингеальные и смешанные формы. Лептоспироз может быть осложнённым и неосложнённым.

## Основные симптомы и динамика их развития

Болезнь начинается остро, без продромального периода, с сильного озноба, повышения температуры тела в течение 1–2 дней до высоких цифр (39–40 °С). Температура остаётся высокой в течение 6–10 дней, затем происходит её снижение или критически, или укороченным лизисом. У больных, не получавших антибиотиков, можно наблюдать вторую лихорадочную волну. Возникают и другие симптомы интоксикации, такие, как сильная головная боль, боль в пояснице, слабость, отсутствие аппетита, жажда, тошнота, иногда рвота. В этот период также может развиваться конъюнктивит.

Характерный признак лептоспироза — боль в мышцах, преимущественно икроножных, но может возникать боль в мышцах бедра и поясничной области. При тяжёлых формах боль настолько сильна, что затрудняет движения больного. При пальпации отмечают резкую болезненность мышц. Интенсивность миалгий часто соответствует тяжести течения болезни. Миолиз приводит к развитию миоглобинемии, являющейся одной из причин развития ОПН. У части больных миалгию сопровождает гиперестезия кожи. Обращают на себя внимание гиперемия кожи лица и шеи, инъекция сосудов склер. При осмотре выявляют «симптом капюшона» — одутловатость лица и гиперемию кожи лица, шеи и верхней половины грудной клетки, инъекцию сосудов склер.

При тяжёлом течении лептоспироза с 4–5-го дня болезни возникают иктеричность склер и желтушность кожных покровов. Клиническое течение можно схематично разделить на три периода:

- начальный;
- разгара;
- выздоровления.

У 30% больных в начальном, а иногда и в периоде разгара болезни возникает экзантема. Сыпь состоит из полиморфных элементов, расположенных на коже туловища и конечностей. По характеру сыпь может быть кореподобной, краснухоподобной, реже скарлатиноподобной. Могут встречаться и уртикарные элементы. Макулёзная сыпь склонна к сливанию отдельных элементов. В этих случаях образуются эритематозные поля. Эритематозную экзантему встречают наиболее часто, сыпь исчезает через 1–2 дня. После исчезновения сыпи возможно отрубевидное шелушение кожи. Нередко появляются герпетические высыпания (на губах, крыльях носа). Тромбогеморрагический синдром проявляется, помимо петехиальной сыпи, кровоизлияниями в кожу на местах инъекций, носовыми кровотечениями, кровоизлияниями в склеру.

В этот период возможны небольшая боль в горле, покашливание. При объективном исследовании нередко обнаруживают умеренную гиперемию дужек, миндалин, мягкого нёба, на котором можно увидеть энантему, кровоизлияния. У части больных увеличиваются поднижнечелюстные, задние шейные лимфатические узлы.

Со стороны сердечно-сосудистой системы обращают на себя внимание относительная брадикардия, снижение АД. Тоны сердца приглушены, при ЭКГ можно обнаружить признаки диффузного поражения миокарда.

Возможно развитие специфической лептоспирозной пневмонии или бронхита. При её возникновении наблюдают притупление лёгочного звука и боль в грудной клетке.

Печень увеличена, умеренно болезненна при пальпации, почти у половины больных пальпируется селезёнка.

Признаками поражения ЦНС при лептоспирозе служат менингеальный синдром: головокружение, бред, бессонница, головная боль и положительные менингеальные симптомы (ригидность затылочных мышц; симптом Кернига; верхний, средний и нижний симптомы Брудзинского). При исследовании цереброспинальной жидкости отмечают признаки серозного менингита: цитоз с преобладанием нейтрофилов.

Со стороны мочевыделительной системы можно наблюдать признаки ОПН: снижение диуреза вплоть до развития олигоанурии, появление в моче белка, гиалиновых и зернистых цилиндров, почечного эпителия. В крови увеличено содержание калия, мочевины, креатинина.

При исследовании периферической крови определяют повышение СОЭ и нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, нередко до миелоцитов, анэозинофилию.

В разгаре болезни с 5–6-го дня в тяжёлых случаях нарастает интоксикация, усиливаются головная боль, мышечная слабость, появляется отвращение к пище, учащается рвота, хотя температура тела снижается. У части больных возникает желтуха, интенсивность которой соответствует тяжести течения болезни и которая длится от нескольких дней до нескольких недель. В этот период наблюдают наиболее тяжёлые проявления геморрагического синдрома: кровоизлияния в кожу и слизистые оболочки, кровотечения из дёсен, желудочно-кишечные кровотечения, кровохарканье, кровоизлияния в оболочки и вещество головного мозга. Чаше геморрагический синдром наблюдают при желтушной форме болезни. Возникают клинические и ЭКГ-признаки поражения сердца, оболочек мозга. Особого внимания заслуживает поражение почек: нарастающая азотемия, протеинурия.



В результате гемолиза и нарушения эритропоэза нарастают анемия гипорегенераторного типа, тромбоцитопения, лейкоцитоз, лимфопения, нарушается агрегационная способность тромбоцитов, СОЭ достигает 40–60 мм/ч. При биохимическом исследовании крови выявляют умеренную гипербилирубинемию с повышенным содержанием как связанного, так и свободного билирубина при небольшом повышении активности трансфераз. В то же время в связи с поражением мышц резко возрастает активность креатинфосфокиназы, нарушается белково-синтетическая функция печени, снижается уровень альбумина.

Состояние начинает улучшаться с конца второй недели, период реконвалесценции с 20–25-го дня болезни. В этот период возможен рецидив болезни, который обычно протекает легче основной волны. В остальных случаях температура тела стойко нормализуется, но длительно сохраняется астенический синдром, возможен полиурический криз. Функции печени и особенно почек восстанавливаются медленно, длительно сохраняется недостаточность функции канальцев, что проявляется изогипостенурией и протеинурией; возможны трофические нарушения, нарастание анемии.

В различных регионах течение может иметь различия по частоте желтушных форм, поражению ЦНС, развитию ОПН. Наиболее тяжело протекает лептоспироз, вызванный *L. interrogans icterohaemorrhagiae*. Повсеместны abortивные и стёртые формы болезни, протекающие с кратковременной (2–3 дня) лихорадкой без типичной органной патологии.

### Осложнения

ИТШ, ОПН, острая печёчно-почечная недостаточность, ОДН (РДС), массивные кровотечения, кровоизлияния, миокардит, пневмония, в поздние сроки — увеит, ирит, иридоциклит.

### Летальность и причины смерти

Летальность варьирует от 1 до 3%. Причины смерти — указанные выше осложнения, чаще всего ОПН.

## ДИАГНОСТИКА

### Клиническая

Важную роль в диагностике лептоспироза играет эпиданамнез. Следует учитывать профессию больного (сельскохозяйственный рабочий, охотник, ветеринар, дератизатор), а также контакт с дикими и домашними животными. Следует обратить внимание на то, купался ли пациент в открытых водоёмах, поскольку обсеменение воды лептоспирами в отдельных регионах чрезвычайно велико.

Диагноз лептоспироза устанавливают на основании характерных клинических симптомов: острое начало, гипертермия, миалгия, гиперемия лица, сочетанное поражение печени и почек, геморрагический синдром, островоспалительные изменения в крови.

### Специфическая и неспецифическая лабораторная диагностика

Лабораторное подтверждение диагноза получают при бактериоскопическом, бактериологическом, биологическом и серологическом исследованиях. В первые дни болезни лептоспиры обнаруживают в крови с помощью темнопольной микроскопии, позднее в осадке мочи или СМЖ.

При посеве крови, мочи или СМЖ на питательные среды, содержащие сыворотку крови, удаётся получить более достоверные результаты, хотя этот метод требует времени, поскольку, как уже было сказано, лептоспиры растут довольно медленно. Первичные посевы крови, мочи, тканей органов, подозрительных на содержание лептоспир, рекомендуют выдерживать первые 5–6 дней при температуре 37 °С, а затем при 28–30 °С.

Биологический метод заключается в заражении животных: мышей, хомяков и морских свинок, однако в последнее время у этого метода появилось много противников, считающих его негуманным.

Наиболее информативны серологические методы, в частности реакция микроагглютинации, рекомендованная ВОЗ. Положительным считают нарастание титра антител 1:100 и выше. Используют также РАЛ лептоспир в голландской модификации. Антитела появляются поздно, не ранее 8–10-го дня болезни, поэтому целесообразно исследовать парные сыворотки, взятые с интервалом в 7–10 сут.

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику лептоспироза проводят с вирусными гепатитами и другими инфекционными болезнями, при которых наблюдают желтуху (малярия, иерсиниоз). В отличие от вирусного гепатита, лептоспироз начинается остро, с высокой температуры, на фоне которой возникает желтуха. Больной может назвать не только день, но и час болезни. При желтушных формах лептоспироза характерна нарастающая анемия. На фоне желтухи развиваются геморрагический синдром и явления почечной недостаточности. При наличии менингеального синдрома необходимо дифференцировать лептоспирозный менингит от серозного и гнойного менингита другой этиологии, при наличии геморрагического синдрома — от ГЛ, при почечной недостаточности — от ГЛПС.

Безжелтушные формы лептоспироза требуют дифференциальной диагностики с гриппом, риккетсиозами.

Дифференциальная диагностика с наиболее распространёнными заболеваниями представлена в табл. 17-40 и 17-41.

**Таблица 17-40.** Дифференциальная диагностика безжелтушных форм лептоспироза

Показатель	Лептоспироз	Грипп	ГЛ	Риккетсиозы
Сезонность*	Летне-осенняя	Ноябрь–март	Летне-осенняя	Летне-осенняя
Длительность лихорадки (сутки)	3–15	3–6	3–10**	3–18
Катаральные явления	Слабо выражены	Характерен ларинготрахеит	Нет***	Возможны, но слабо выражены
Сыпь	Полиморфная, часто	Нет	Геморрагическая, при тропических — кореподобная	Полиморфная, с геморрагическим компонентом
Геморрагический синдром	Выражен	Редко (носовые кровотечения)	Резко выражен	Редко, слабо выражен
Увеличение печени	Характерно	Нет	Возможно	Характерно
Увеличение селезёнки	Часто	Нет	Редко	Часто
Поражение почек	Характерно	Нет	Характерно	Нет
Протеинурия	Высокая	Возможна, незначительная	Массивная	Возможна, незначительная
Гематурия	Микрогематурия	Редко микрогематурия	Микро-, макрогематурия	Нет
Лейкоцитурия	Возможна	Нет	Возможна	Нет
Цилиндрурия	Часто	Нет	Часто	Возможна

Менингеальный синдром	Часто	Редко	Редко	Часто
Плеоцитоз СМЖ	Часто, лимфоцитарный, смешанный	Нет	Нет	Возможен лимфоцитарный
Анемия	Возможна	Нет	Часто	Нет
Тромбоцитопения	Часто	Нет	Часто	Нет
Количество лейкоцитов в крови	Выраженный лейкоцитоз	Лейкопения	Лейкопения	Умеренный лейкоцитоз
СОЭ	Высокая	Норма	Нерезко повышена	Нерезко повышена
Специфическая диагностика	Реакция микроагглютинации, РАЛ лептоспир, микроскопия	Метод флюоресцирующих антител, РСК и другие серологические методы	РНИФ, ИФА, ПЦР	РНИФ, РСК, РНГА

\* Для стран с умеренным климатом.

\*\* При тропических до 3 нед.

\*\*\* Для тропических характерны.

**Таблица 17-41.** Дифференциальная диагностика желтушной формы лептоспироза

Показатель	Лептоспироз	Вирусные гепатиты	Малярия	Токсические гепатиты
Начало	Острое	Острое, подострое	Острое	Постепенное
Желтуха	С 5–7-го дня, умеренная или интенсивная	С 3–20-го дня, умеренная или интенсивная	С 5–10-го дня, слабая, умеренная	Умеренная или интенсивная
Лихорадка	Высокая, 3–15 сут	Умеренная, до 3–4 сут	Высокая, повторные приступы озноба	Нет
Кожа лица	Гиперемирована	Бледная	Гиперемирована	Бледная
Сыпь	Полиморфная, часто	Возможна, уртикарная	Нет	Нет
Диспепсический синдром	Рвота, анорексия	Тошнота, тяжесть в правом подреберье, анорексия	Диарея	Анорексия
Увеличение печени	Постоянно	Постоянно	Постоянно	Постоянно
Увеличение селезёнки	Часто	Возможно	Постоянно	Отсутствует
Геморрагический синдром	Часто	Редко, в тяжёлых случаях	Не характерен	Не характерен
Анемия	Часто	Не характерна	Постоянно	Не характерна
Тромбоцитопения	Часто	Не характерна	Возможно	Не характерна
Лейкоцитоз	Постоянно	Лейкопения	Лейкопения	Нормоцитоз
СОЭ	Повышена	Нормальная, снижена	Незначительно повышена	Нормальная

Билирубин	Повышен, обе фракции	Повышен, больше связанный	Повышен, больше свободный	Повышен связанный
Трансферазы	Незначительно повышены	Резко повышены	Незначительно повышены	В норме
КФК	Повышена	В норме	Незначительно повышена	В норме
Протеинурия	Высокая	Незначительная	Умеренная	Возможна
Гематурия	Микрогематурия	Не характерна	Гемоглобинурия	Возможна
Лейкоцитурия	Часто	Не характерна	Не характерна	Не характерна
Цилиндрурия	Часто	Возможна	Возможна	Редко
Специфическая диагностика	Реакция микро-агглютинации, РАЛ лептоспир, микроскопия	Специфические маркёры ВГ	Микроскопия мазка и толстой капли крови	Токсикологическое исследование

## ЛЕЧЕНИЕ

### Режим. Диета

Лечение осуществляют в условиях стационара. Госпитализацию проводят по эпидемиологическим показаниям. Режим в остром периоде постельный.

Диету определяют клинические особенности болезни. При доминировании почечного синдрома — стол № 7, печёночного — стол № 5, при сочетанных поражениях — стол № 5 с ограничением соли или стол № 7 с ограничением жиров.

### Медикаментозная терапия

Основной метод лечения — антибактериальная терапия, которую чаще проводят препаратами пенициллина в дозе 4–6 млн ЕД/сут или ампициллином в дозе 4 г/сут. При непереносимости пенициллина назначают доксициклин по 0,1 г два раза в сутки, хлорамфеникол в дозе 50 мг/кг в сутки. При поражении ЦНС дозу пенициллина повышают до 12–18 млн ЕД/сут, дозу ампициллина — до 12 г/сут, хлорамфеникола — до 80–100 мг/кг в сутки.

Продолжительность антибиотикотерапии 5–10 сут.

При ОПН в начальной стадии при снижении суточного количества мочи внутривенно вводят осмотические диуретики (300 мл 15% раствора маннитола, 500 мл 20% раствора глюкозы), 200 мл 4% раствора гидрокарбоната натрия в сутки в два приёма. В анурической стадии вводят большие дозы салуретиков (до 800–1000 мг/сут фуросемида), анаболические стероиды (метандиенон по 0,005 г 2–3 раза в сутки), 0,1 г/сут тестостерона.

При ИТШ больному вводят внутривенно преднизолон в дозе до 10 мг/кг в сутки, допамин по индивидуальной схеме, затем последовательно внутривенно 2–2,5 л раствора типа трисоль\* или квинтасоль\*, 1–1,5 л поляризующей смеси (5% раствор глюкозы, 12–15 г хлорида калия, 10–12 ЕД инсулина). Солевые растворы вначале вводят струйно, переходя затем на капельное введение (при появлении пульса и АД). При развитии ДВС-синдрома применяют свежезамороженную плазму, пентоксифиллин, гепарин натрия, ингибиторы протеаз.

### Показания к гемодиализу

- Двух-, трёхдневная анурия.
- Азотемия (мочевина крови 2,5–3 г/л и выше) в сочетании с:
  - ✧ ацидозом (рН крови менее 7,4);
  - ✧ алкалозом (рН крови более 7,4);

- ✧ гиперкалиемией (выше 7–8 ммоль/л);
- ✧ угрозой отёка лёгких и мозга.

Используют гипербарическую оксигенацию. При выраженном геморрагическом синдроме назначают 40–60 мг/сут преднизолона внутрь или внутривенно 180–240 мг/сут.

Назначают также симптоматическое лечение, комплекс витаминов.

### Примерные сроки нетрудоспособности

Трудоспособность после заболевания восстанавливается медленно, но полностью. Неконтагиозность пациентов позволяет выписывать их через 10 дней после нормализации температуры при полном клиническом выздоровлении, при наличии менингита — после санации СМЖ.

Примерные сроки восстановления трудоспособности 1–3 мес.

### Диспансеризация

Диспансеризацию проводят в течение 6 мес с ежемесячным осмотром инфекциониста, по показаниям — нефролога, офтальмолога, невролога, кардиолога. Если патология сохраняется в течение 6 мес, дальнейшее наблюдение проводят врачи соответствующего профиля (нефролог, офтальмолог, кардиолог) не менее 2 лет.

## ИКСОДОВЫЕ КЛЕЩЕВЫЕ БОРРЕЛИОЗЫ

Болезнь Лайма (иксодовый клещевой боррелиоз, системный клещевой боррелиоз, лайм-боррелиоз) — природно-очаговая инфекционная болезнь с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя, характеризующаяся преимущественным поражением кожи, нервной системы, сердца, суставов и склонностью к хроническому течению.

### коды по МКБ-10

A69.2. Болезнь Лайма. Хроническая мигрирующая эритема, вызванная *Borrelia burgdorferi*.

L90.4. Акродерматит хронический атрофический.

M01.2. Артрит при болезни Лайма.

### ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель — грамотрицательная спирохета комплекса *Borrelia burgdorferi sensu lato* семейства *Spirochaetaceae* рода *Borreliae* (рис. 17-4, см. ☞). *B. burgdorferi* — самая крупная из боррелий: её длина — 10–30 мкм, диаметр — около 0,2–0,25 мкм. Она способна активно передвигаться с помощью жгутиков. Микробная клетка состоит из протоплазматического цилиндра, который окружён трёхслойной клеточной мембраной, содержащей термостабильный ЛПС со свойствами эндотоксина. Различают три группы антигенов боррелий: поверхностные (OspA, OspB, OspD, OspE и OspF), жгутиковый и цитоплазматический.

Боррелии выращивают на специально созданной жидкой питательной среде, обогащённой аминокислотами, витаминами, альбумином бычьей и кроличьей сыворотки и другими веществами (среда BSK).

На основе методов молекулярной генетики выделено более десяти геномных групп боррелий, относящихся к комплексу *Borrelia burgdorferi sensu lato*. Для человека патогенны *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii* и *B. afzelii*. Разделение возбудителя на геномные группы имеет клиническое значение. Так, *B. burgdorferi sensu stricto* ассоциируется с преимущественным поражением суставов, *B. garinii* — с развитием менингоэнцефалита, *B. afzelii* — с кожными поражениями.

Боррелии малоустойчивы в окружающей среде: гибнут при высыхании; хорошо сохраняются при низких температурах; при температуре 50 °C гибнут в течение 10 мин; погибают под действием ультрафиолетового облучения.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Географическое распространение болезни Лайма сходно с ареалом клещевого энцефалита, что может привести к одновременному заражению двумя возбудителями и развитию микст-инфекции.

Резервуар возбудителя — мышевидные грызуны, дикие и домашние животные; птицы, распространяющие инфицированных клещей при миграционных перелётах. Передача боррелий человеку осуществляется через укусы иксодовых клещей: *I. ricinus*, *I. persulcatus* — в Европе и Азии; *I. scapularis*, *I. pacificus* — в Северной Америке.

Клещи могут нападать на человека во всех стадиях жизненного цикла: личинка → нимфа → имаго (рис. 17-5, см. ☞). Установлена возможность трансвариальной и трансфазовой передачи возбудителя у клещей.

Весенне-летняя сезонность болезни обусловлена периодом активности клещей (май–сентябрь). Естественная восприимчивость людей близка к абсолютной. Случаи заболевания регистрируются среди всех возрастных групп. Чаще болеет взрослое трудоспособное население.

Постинфекционный иммунитет нестерильный; возможно повторное заражение.

## МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Специфической профилактики не разработано.

Мероприятия по предупреждению заражения:

- акарицидная обработка лесопарковых зон, мест массового отдыха людей, локальная обработка наиболее посещаемых лесных зон;
- ношение защитной одежды при прогулках в лесу;
- индивидуальное применение репеллентов;
- само- и взаимоосмотры после посещения леса;
- немедленное удаление обнаруженного клеща и обработка места укуса йодной настойкой;
- исследование клеща на наличие боррелий и вируса клещевого энцефалита в лаборатории;
- обращение к врачу при обнаружении первых признаков заболевания (повышение температуры тела, покраснение кожи в месте укуса).

Для экстренной профилактики применяют антибиотики различных групп: доксициклин, бициллин-3<sup>а</sup>, амоксициллин, амоксициллин тригидрат + клавулановая кислота.

## ПАТОГЕНЕЗ

Из места укуса со слюной клеща боррелии проникают в кожу, вызывая развитие мигрирующей кольцевидной эритемы. После размножения возбудителя в области входных ворот происходит гематогенная и лимфогенная диссеминация в лимфатические узлы, внутренние органы, суставы, ЦНС. При этом наблюдается частичная гибель боррелий с высвобождением эндотоксина, обуславливающего явления интоксикации (недомогание, головная боль, отсутствие аппетита, лихорадка).

*B. burgdorferi* стимулируют выработку различных медиаторов воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ), участвующих в развитии лайм-артритов. В патогенезе нейроборрелиоза предполагается участие аутоиммунных реакций. Существенное значение имеют процессы, связанные с накоплением специфических иммунных комплексов, содержащих антигены спирохет, в синовиальной оболочке суставов, дерме, почках, миокарде. Иммунный ответ у больных относительно слабый. В ранние сроки заболевания начинают вырабатываться IgM, содержание которых достигает максимального уровня на 3–6-й неделе болезни. IgG обнаруживаются позднее; их концентрация увеличивается через 1,5–3 мес после начала болезни.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период 5–30, чаще — 10–14 дней.

Единой классификации болезни Лайма нет. Наиболее распространена клиническая классификация (табл. 17-42).

**Таблица 17-42.** Клиническая классификация болезни Лайма

Течение	Стадия	Степень тяжести
Субклиническое	–	–
Острое	Ранняя локализованная инфекция Ранняя диссеминированная инфекция	Лёгкая Средней тяжести Тяжёлая
Хроническое	Ремиссия Обострение	–

Наиболее частый вариант — субклиническое течение инфекции. Факт заражения подтверждают нарастанием титра специфических антител в парных сыворотках.

Острое течение (от нескольких недель до 6 мес) включает в себя две последовательные стадии — раннюю локализованную инфекцию и раннюю диссеминированную инфекцию.

Хроническая форма болезни может длиться пожизненно.

Основные клинические проявления болезни Лайма в зависимости от стадии заболевания представлены в табл. 17-43.

**Таблица 17-43.** Клинические проявления болезни Лайма на разных этапах инфекционного процесса

Поражение органов и систем	Ранняя локализованная инфекция	Ранняя диссеминированная инфекция	Хроническая инфекция
Общеинфекционные проявления	Гриппоподобный синдром	Слабость, недомогание	Синдром хронической усталости
Лимфатическая система	Регионарный лимфаденит	Генерализованная лимфаденопатия	–
Кожа	Мигрирующая эритема	Вторичные эритема и экзантема	Доброкачественная лимфоцитомы кожи; хронический атрофический акродерматит
Сердечно-сосудистая система	–	Атриовентрикулярная блокада; миокардит	–
Нервная система	–	Менингит; менингоэнцефалит; невриты черепных нервов; радикулоневриты; синдром Баннварта	Энцефаломиелит; радикулопатии; церебральные васкулиты
Опорно-двигательный аппарат	Миалгии	Мигрирующие боли в костях, суставах, мышцах; первые атаки артрита	Хронический полиартрит

### Стадия ранней локализованной инфекции

Начало заболевания острое или подострое. Первые симптомы болезни неспецифичны: утомляемость, озноб, жар, повышение температуры, головная боль, голо-

вокружение, слабость, ломота в мышцах, боли в костях и суставах. Нередко на фоне интоксикации возникают катаральные явления (першение в горле, сухой кашель и др.), являющиеся причиной диагностических ошибок.

Основное проявление ранней локализованной стадии болезни Лайма — мигрирующая эритема на месте укуса клеща (рис. 17-6, см. ☺). В течение нескольких дней участок покраснения расширяется (мигрирует) во все стороны. Другие симптомы острого периода изменчивы и преходящи. Возможно уртикарная сыпь, небольшие преходящие красные точечные и кольцевидные высыпания и конъюнктивит. У одной трети больных отмечают увеличение лимфатических узлов, близких к входным воротам инфекции.

У некоторых больных эритема отсутствует, тогда в клинической картине наблюдаются только лихорадка и общеинфекционный синдром.

Исходом I стадии может быть полное выздоровление, вероятность которого значительно возрастает при проведении адекватной антибактериальной терапии. В противном случае даже при нормализации температуры и исчезновении эритемы болезнь переходит в стадию диссеминированной инфекции.

### **Стадия ранней диссеминированной инфекции**

Развивается через несколько недель или месяцев после окончания стадии ранней локализованной инфекции. Гематогенное распространение инфекции чаще всего сопровождается изменениями со стороны нервной и сердечно-сосудистой системы, кожных покровов. Поражение нервной системы обычно происходит на 4–10-й неделе болезни и выражается в развитии невритов черепных нервов, менингита, радикулоневрита, лимфоцитарного менингоадикулоневрита (синдром Баннварта). Синдром Баннварта — вариант нейроборрелиоза, распространённый в Западной Европе. Ему свойственны вялое течение, выраженные радикулярные (преимущественно ночные) боли, лимфоцитарный плеоцитоз в СМЖ.

Поражения сердца при лайм-боррелиозе довольно разнообразны: это нарушения проводимости (например, атриовентрикулярная блокада — от I степени до полной поперечной блокады), ритма, миокардит, перикардит.

В этот период у больных возникают преходящие множественные эритематозные высыпания на коже (рис. 17-7, см. ☺). Реже обнаруживают паротит, поражения глаз (конъюнктивит, ирит, хориоидит, ретинит, панофтальмит), органов дыхания (фарингит, трахеобронхит), мочеполовой системы (орхит и др.).

### **Стадия хронической инфекции**

Хроническому течению болезни Лайма свойственно преимущественное поражение суставов, кожи и нервной системы.

Обычно у больных наблюдают прогрессирующие артралгии, сменяющиеся хроническим полиартритом. У большинства пациентов рецидивы артрита отмечают на протяжении ряда лет.

В некоторых случаях хроническая инфекция протекает в виде доброкачественной лимфоцитомы кожи и хронического атрофического акродерматита. Доброкачественная лимфоцитомы кожи характеризуется узелковыми элементами, опухолями или нечётко отграниченными инфильтратами. Хроническому атрофическому акродерматиту свойственна атрофия кожи, которая развивается после предшествующей воспалительно-инфильтративной стадии.

При хронической инфекции нарушения со стороны нервной системы развиваются в интервале от одного года до десяти лет после начала заболевания. К поздним поражениям нервной системы относят хронический энцефаломиелит, полинейропатию, спастический парапарез, атаксию, хроническую аксональную радикулопатию, расстройства памяти и деменцию.

Хроническое течение болезни Лайма характеризуется чередованием периодов ремиссий и обострений, после которых в инфекционный процесс вовлекаются другие органы и системы.



## ДИАГНОСТИКА

При сборе анамнеза и осмотре пациента обращают внимание на:

- сезонность (апрель–август);
- посещение эндемичных районов, леса, нападение клещей;
- лихорадку;
- наличие сыпи на теле, эритемы в месте укуса клеща;
- ригидность мышц шеи;
- признаки воспаления суставов.

## Лабораторные методы исследования

В остром периоде болезни для общего анализа крови характерны повышение СОЭ, лейкоцитоз. При наличии тошноты, рвоты, ригидности мышц затылка, положительном симптоме Кернига показана спинномозговая пункция с микроскопическим исследованием СМЖ (окрашивание мазка по Граму; подсчёт форменных элементов, бактериологическое исследование, определение концентрации глюкозы и белка).

## Инструментальные методы исследования

- При поражении нервной системы:
  - ✧ методы нейровизуализации (МРТ, КТ) — при затяжном неврите черепных нервов;
  - ✧ ЭНМГ — для оценки динамики заболевания.
- При артритах — рентгенологическое исследование поражённых суставов.
- При поражении сердца — ЭКГ, ЭхоКГ.

Отсутствие эритемы в остром периоде болезни затрудняет клиническую диагностику болезни Лайма, поэтому в таких случаях важную роль играет специфическая диагностика (рис. 17-8).

## Специфическая лабораторная диагностика

Для лабораторной диагностики используют следующие методы: обнаружение фрагментов ДНК в ПЦР и определение антител к боррелиям.

В настоящее время изучается эффективность ПЦР-диагностики в разных стадиях заболевания, разрабатываются методы исследования различных биологических субстратов (кровь, моча, СМЖ, синовиальная жидкость, биоптаты кожи). В связи с этим ПЦР пока не включена в стандарт диагностики лайм-боррелиоза, а используется в научных целях.

Основу диагностического алгоритма болезни Лайма составляет серологическая диагностика (ИФА, РНИФ). Для исключения ложноположительных реакций в качестве подтверждающего теста используют иммуноблоттинг. Исследования на наличие антител к боррелиям желательно проводить в динамике в парных сыворотках, взятых с интервалом в 2–4 нед.

## Дифференциальная диагностика

Мигрирующая эритема — патогномоничный симптом лайм-боррелиоза, обнаружения которого достаточно для постановки окончательного диагноза (даже без лабораторного подтверждения). Затруднения в диагнозе вызывают формы заболевания, протекающие без эритемы, а также хронические поражения сердечно-сосудистой, нервной, опорно-двигательной системы и кожи.

Дифференциальную диагностику проводят с другими трансмиссивными заболеваниями со сходным ареалом распространения (см. табл. 18-47 на с. 903).

Изолированное поражение суставов необходимо дифференцировать от инфекционного артрита, реактивного полиартрита, а в сочетании с патологией кожи — от коллагеноза. В отдельных случаях болезнь Лайма дифференцируют от острого ревматизма, при неврологических нарушениях — от других воспалительных забо-

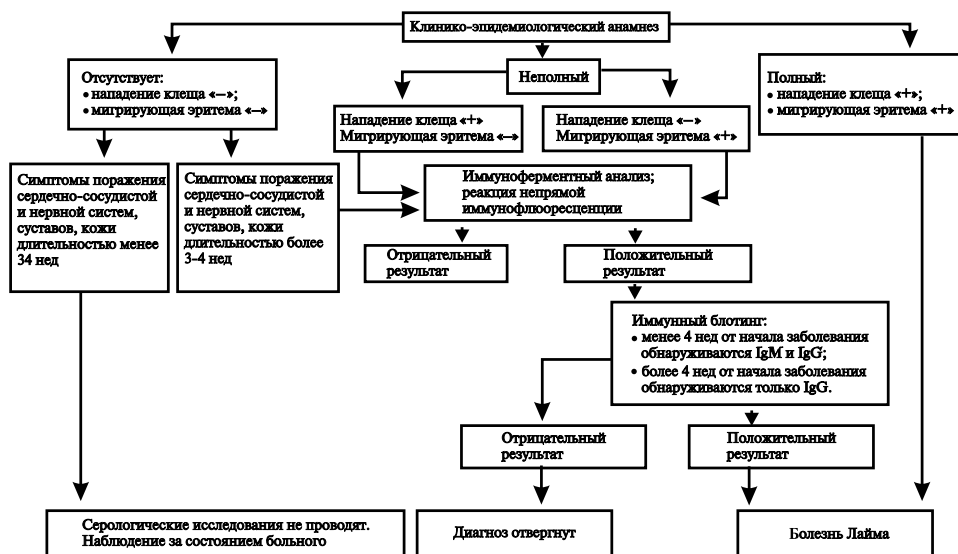


Рис. 17-8. Алгоритм клиничко-лабораторной диагностики лайм-боррелиоза.

леваний периферической и ЦНС. При развитии миокардита, АВ-блокады нужно исключить инфекционный миокардит другой этиологии. Основу дифференциальной диагностики в этих случаях составляют серологические исследования на наличие антител к боррелиям.

### Показания к консультации других специалистов

- Невропатолог — при поражении ЦНС и периферической нервной системы.
- Кардиолог — при гипотонии, одышке, нарушениях ритма сердца, изменениях на ЭКГ.
- Дерматолог — при экзантеме и воспалительно-пролиферативных заболеваниях кожи.
- Ревматолог — при отёках, болях в суставах.

### Пример формулировки диагноза

A69.2. Блезнь Лайма, острое течение, стадия ранней локализованной инфекции. Мигрирующая эритема средней степени тяжести.

### Показания к госпитализации

Больные лайм-боррелиозом не представляют эпидемической опасности. Госпитализации подлежат следующие категории больных:

- со среднетяжёлым и тяжёлым течением болезни;
- при подозрении на микст-инфекцию с вирусом клещевого энцефалита;
- при отсутствии эритемы (для проведения дифференциальной диагностики).

## ЛЕЧЕНИЕ

### Режим. Диета

Режим активности больного определяется тяжестью течения заболевания: палатный режим — при лёгком, среднетяжёлом течении болезни; постельный режим — при тяжёлом течении, миокардите, нарушениях ритма сердца, менинго-энцефалите, полиартрите.

Специальной диеты для больных не требуется (стол № 15).

## Медикаментозная терапия

Основу лечения составляют антибактериальные препараты, дозы и длительность приёма которых определяются стадией и формой болезни (табл. 17-44). Своевременно начатое лечение способствует быстрому выздоровлению и предупреждает хронизацию процесса.

**Таблица 17-44.** Схемы антибиотикотерапии болезни Лайма

Характер течения	Форма	Препарат	Разовая доза	Способ введения	Кратность приёма	Длительность, сут
Острое	Стадия ранней локализованной инфекции	Основной препарат — доксициклин	0,1 г	Внутрь	2	10
		Препараты выбора				
		Амоксициллин	0,5 г	Внутрь	3	10
		Цефиксим	0,4 г	Внутрь	1	10
		Азитромицин	0,5 г	Внутрь	1	10
		Амоксиклав	0,375 г	Внутрь	3	10
Острое	Стадия ранней диссеминированной инфекции	Основной препарат — цефтриаксон	2 г	Внутримышечно	1	14
		Альтернативные препараты				
		Цефотаксим	2 г	Внутримышечно	3	14
		Пенициллин	0,5–2 млн ЕД	Внутримышечно	8	14
		Доксициклин	0,2 г	Внутрь	1	14
		Амоксициллин	0,5 г	Внутрь	3	14
Хроническое течение	–	Основной препарат — цефтриаксон	2 г	Внутримышечно	1	21
		Препараты выбора				
		Цефотаксим	2 г	Внутримышечно	3	21
		Пенициллин	2–3 млн ЕД	Внутримышечно, внутривенно	6–8	21

В случаях микст-инфекции (лайм-боррелиоз и клещевой энцефалит) наряду с антибиотиками применяют иммуноглобулин против клещевого энцефалита в расчётных дозах.

Дезинтоксикационную терапию проводят по общим принципам. По индивидуальным показаниям применяют сосудистые средства, антиоксиданты.

В период реабилитации проводят гипербарическую оксигенацию, ЛФК, массаж. Санаторно-курортное лечение показано пациентам в стадии ремиссии при хроническом течении с поражением костно-суставной и нервной системы.

## Прогноз

Прогноз для жизни благоприятный. При поздно начатой или неадекватной терапии заболевание прогрессирует, приобретает хроническое течение и часто приводит к инвалидизации.

## Примерные сроки нетрудоспособности

Острое течение, стадия ранней локализованной инфекции — 7–10 дней.

Острое течение, стадия ранней диссеминированной инфекции — 15–30 дней.

## Диспансеризация

Диспансерное наблюдение в условиях поликлиники осуществляет врач общей практики или врач-инфекционист в течение 2 лет. В случае перенесённой микст-инфекции с клещевым энцефалитом срок диспансерного наблюдения увеличивают до 3 лет.

При осмотре больных особое внимание уделяют состоянию кожных покровов, костно-суставной, сердечно-сосудистой и нервной системы. При отсутствии жалоб и падении титров антител к *B. burgdorferi* больных снимают с диспансерного учёта.

## ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Заражение болезнью Лайма происходит только при укусе инфицированным клещом. К клещевому боррелиозу восприимчивы все люди, независимо от возраста и пола. Инкубационный период — 10–14 дней. Течение болезни разнообразно. На первом этапе заболевания, длящемся до одного месяца, возможны недомогание, лихорадка, мышечные боли. Основной симптом — покраснение кожи в месте укуса клеща, постепенно увеличивающееся в размерах и достигающее 60 см в диаметре. Второй этап (1–6 мес) характеризуется развитием неврологических и сердечно-сосудистых осложнений. На позднем этапе заболевания (более 6 мес) развиваются суставные, кожные и другие воспалительные процессы. Основное средство лечения болезни на всех этапах — антибиотики.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Болезнь Лайма: Методические рекомендации для врачей / Под общ. ред. Н.Д. Ющука, И.В. Малова и др. — М., 1999. — 54 с.

Бондаренко А.Л., Тихомолова Е.Г., Любезнова О.Н. Особенности течения хронического лайм-боррелиоза // Эпидемиология и инфекц. болезни. — 2005. — № 2. — С. 25–28.

Воробьёва Н.Н., Главатских И.А., Мышкина О.К., Рысинская Т.К. Стандарты диагностики и лечения больных клещевым энцефалитом и иксодовыми клещевыми боррелиозами // Рос. мед. журн. — 2000. — № 4. — С. 22–24.

Диконенко Е. Клинико-эпидемиологические особенности лайм-боррелиоза // Врач. — 2004. — № 2. — С. 24–28.

Иксодовые клещевые боррелиозы (этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика): Методические рекомендации для врачей / Ю.В. Лобзин, А.Р. Усков, Н.Д. Ющук и др. — М.: ФГОУ ВУНМЦ РосЗДРАВ, 2007. — 45 с.

Лесняк О.М. Иксодовый клещевой боррелиоз. — Екатеринбург: Изд-во Уральской гос. мед. академии, 1999. — 226 с.

Лобзин Ю.В., Усков А.Н., Козлов С.С. Лайм-боррелиозы (иксодовые клещевые боррелиозы). — СПб.: Фолиант, 2006. — 160 с.

Малов И.В., Аитов К.А., Тарбеев А.К. Клиническая характеристика клещевого боррелиоза // Журн. инфекц. патологии. — 2003. — Т. 10, № 4. — С. 10–17.

Офицеров В.И., Вяткина Т.Г., Баранова С.Г., Пыринова И.В., Поповский Л.В. Диагностика ИКБ: проблемы и перспективы // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. — 2002. — № 4. — С. 89–93.

Depietropaolo D.L., Powers J.H. Diagnosis of lyme diseases // Am. Fam. Physician. — 2005. — Vol. 72, N 2. — P. 734.

Jacobs R.A. Infectious diseases: spirochetel // Current Medical Diagnosis and Treatment / Tierney L.M., Papadakis M.A. — 42nd ed. — N.Y.: McGraw-Hill, 2003.

## СТОЛБНЯК

Столбняк (*tetanus*) — острая инфекционная болезнь из группы сапрозоонозов с контактным механизмом передачи возбудителя. В основе патогенеза болезни лежит действие токсина возбудителя на нервную систему. Клинически проявляется приступами генерализованных (тетанических) судорог, возникающих на фоне мышечного гипертонуса.

### КОДЫ ПО МКБ-10

A33. Столбняк новорождённого.

A34. Акушерский столбняк.

A35. Другие формы столбняка.

### ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель столбняка — *Clostridium tetani* (род *Clostridium*, семейство *Bacillaceae*) — крупная грамположительная палочка, политрих, имеет более 20 жгутиков, облигатный анаэроб. При доступе кислорода образует споры. В процессе жизнедеятельности вырабатывает три токсические субстанции, имеет жгутиковый (H-Ag) и соматический (O-Ag) антигены. По жгутиковому антигену выделяют 10 сероваров возбудителя. Патогенность возбудителя и все клинические проявления болезни связаны с тетаноспазмином — полипептидом массой 150 кДа, сильнейшим ядом, уступающим по токсичности только ботулотоксину.

Споры столбнячной палочки обладают чрезвычайно высокой устойчивостью к действию физических и химических факторов. В сухом виде они погибают при температуре 155 °С через 20 мин, в 1% растворе сулемы сохраняют жизнеспособность в течение 8–10 ч. Вегетативная форма возбудителя в окружающей среде неустойчива.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источником возбудителя — многие виды животных, особенно жвачных, в пищеварительном тракте которых обнаруживают споры и вегетативные формы возбудителя. Возбудитель также можно выявить в кишечнике человека. Попадая с испражнениями в почву, споры столбнячной палочки сохраняются в ней годами, а при благоприятных температурных условиях, отсутствии кислорода или потреблении его аэробной флорой они прорастают, что приводит к накоплению спор. Увеличение почвенной популяции возбудителя особенно характерно для стран тропического пояса. Таким образом, почва служит естественным резервуаром возбудителя.

Заражение происходит при проникновении спор в ткани при ранениях, особенно осколочных, бытовых, производственных; сельскохозяйственных травмах вместе с частицами почвы, инородными телами. В мирное время наиболее частая причина заражения — мелкие травмы ног, а в развивающихся странах — пупочная ранка у новорождённых. Возможно возникновение столбняка после ожогов, обморожений, внематочных абортов, операций, родов, при различных воспалительных процессах, трофических язвах, распадающихся опухолях. Столбняк военного времени связан с обширными ранениями. Иногда входные ворота инфекции установить не удаётся («криптогенный столбняк»).

Восприимчивость к столбняку высокая. В странах с умеренным климатом отмечается летняя сезонность (сельскохозяйственный травматизм).

Постинфекционный иммунитет не вырабатывается.

Заболевание регистрируют во всех регионах земного шара. Уровень ежегодной заболеваемости в значительной степени зависит от охвата населения вакцинацией, а также от проведения экстренной профилактики и достигает в развивающихся странах 10–50 случаев на 100 000 населения. Основную массу заболевших в разви-

вающихся странах составляют новорождённые и грудные дети. Ежегодно умирает до 400 000 новорождённых. В развитых странах, где массовая вакцинация начата с 1950-х гг., заболеваемость почти на два порядка ниже. Больные эпидемиологической опасности не представляют.

Более высокую заболеваемость наблюдают в условиях жаркого влажного климата, что связано с замедленным заживлением ран, повышенной обсеменённостью почвы возбудителем и широко распространённым обычаем в ряде стран обрабатывать пупочную ранку почвой или экскрементами животных.

## МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

### Специфические

В календаре прививок предусмотрена трёхкратная вакцинация детей с интервалом 5 лет. В развивающихся странах важное значение для предупреждения столбняка новорождённых имеет вакцинация женщин детородного возраста. Используют столбнячный анатоксин или ассоциированную вакцину АКДС. Поскольку в каждом конкретном случае степень напряжённости иммунитета неизвестна и некоторая часть населения не привита, при угрозе развития заболевания необходимо проведение экстренной профилактики. С этой целью осуществляют тщательную первичную и хирургическую обработку ран, при травмах с нарушениями целостности кожи и слизистых оболочек, ожогах и обморожениях II–III степени, укусах животных, внебольничных родах и абортах вводят гетерогенную противостолбнячную сыворотку в дозе 3000 МЕ или высокоактивный противостолбнячный иммуноглобулин человека в дозе 300 МЕ. Пассивная иммунизация не всегда предупреждает заболевание, в связи с чем необходима активная иммунизация столбнячным анатоксином в дозе 10–20 МЕ. Сыворотку и анатоксин следует вводить в разные участки тела.

### Неспецифические

Большое значение имеет профилактика травматизма.

## ПАТОГЕНЕЗ

Попадая в организм через повреждения наружного покрова, споры возбудителя остаются в месте входных ворот. При наличии анаэробных условий (некротические ткани, сгустки крови, ишемия, инородные тела, флора, потребляющая кислород) и отсутствии достаточного уровня иммунной защиты споры прорастают в вегетативные формы. После этого начинается интенсивная выработка столбнячного экзотоксина. Токсин гематогенным, лимфогенным и периневральным путями распространяется по организму и прочно фиксируется в нервной ткани. Он избирательно блокирует тормозящее действие вставочных нейронов на мотонейроны прежде всего в двигательных клетках передних рогов спинного мозга. Импульсы, спонтанно возникающие в мотонейронах, беспрепятственно проводятся к поперечнополосатым мышцам, обуславливая их тоническое напряжение.

Необходимо отметить, что в первую очередь происходит сокращение поперечнополосатых мышц, которые, с одной стороны, ближе находятся к месту травмы, а с другой — выступают в качестве относительно (к единице площади) «самых сильных» в организме человека (жевательная и мимическая мускулатура). Помимо этого, блокада нейронов ретикулярной формации ствола мозга способствует торможению парасимпатической нервной системы, что приводит к активации симпатической нервной системы, а это, в свою очередь, вызывает повышение температуры тела, артериальную гипертензию и выраженное потоотделение, вплоть до развития обезвоживания.

Постоянное мышечное напряжение сочетается с нарушением микроциркуляции. Возникает порочный круг: метаболический ацидоз и нарушения микроциркуляции ведут к развитию судорог, а судорожный синдром в свою очередь

усугубляет метаболический ацидоз и нарушения микроциркуляции. Если больной не умирает на «пике» судорожного приступа от остановки дыхания или сердечной деятельности, то при дальнейшем течении болезни причинами смерти могут быть прямое действие токсина на дыхательный и сосудодвигательный центры в сочетании с глубокими метаболическими нарушениями, а также гнойно-септические осложнения.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период составляет от 1 до 31 сут (в среднем 1–2 нед), т.е. клинические проявления болезни при мелких травмах (заноза, потёртость и т.д.) возникают уже после их полного заживления. Доказано, что чем короче инкубационный период, тем тяжелее протекает болезнь.

## Классификация

По тяжести течения выделяют лёгкую, среднетяжёлую, тяжёлую и очень тяжёлую формы болезни. По распространённости процесса различают генерализованный и местный столбняк.

## Основные симптомы и динамика их развития

Начало болезни зависит от тяжести её течения. Чем тяжелее протекает болезнь, тем быстрее разворачивается её картина. В отдельных случаях возможны prodromальные явления в виде общего недомогания, чувства скованности, затруднений при глотании, познабливания, раздражительности. В области входных ворот, чаще конечности, появляются тупые тянущие боли, фибриллярные подёргивания мышц.

Первым, имеющим важное диагностическое значение симптомом выступает тризм — тоническое напряжение жевательных мышц, сначала затрудняющее открывание рта, а затем делающее невозможным размыкание зубов. В самом начале болезни этот симптом удаётся выявить специальным приёмом: поколачивание по шпателью, опирающемуся на зубы нижней челюсти, провоцирует сокращение жевательной мышцы. Далее повышение мышечного тонуса распространяется на мимические мышцы, черты лица искажаются, на лбу и вокруг глаз появляются морщинки, рот растягивается, его углы опускаются или приподнимаются, придавая лицу своеобразное выражение одновременно плача и иронической улыбки (сардоническая улыбка, *risus sardonicus*). Почти одновременно появляется дисфагия — затруднение глотания вследствие спазма глотательных мышц. Тризм, сардоническая улыбка и дисфагия — триада симптомов, которая не встречается при других болезнях и позволяет в наиболее ранние сроки диагностировать столбняк.

В течение двух–четырёх суток повышается тонус мышц затылка, спины, живота, проксимальных отделов конечностей, особенно нижних. Гипертонус распространяется по нисходящему типу. Появляется ригидность мышц затылка, тело больного принимает причудливые позы, часто больные лежат на спине, касаясь постели только затылком и пятками (опистотонус), реже при сильно развитом брюшном прессе туловище сгибается вперёд (эмпрототонус). Возникает полная скованность, возможность движений сохраняется только в кистях и стопах, на мышцы которых повышение тонуса не распространяется, что имеет дифференциально-диагностическое значение.

Тоническое напряжение захватывает межрёберные мышцы, диафрагму и голосовую щель, вследствие чего уменьшается минутный объём дыхания, возникают гипоксия и гиперкапния. Особенности поражения мышечной системы при столбняке служат постоянный (без расслабления) гипертонус мышц, вовлечение в процесс только крупных мышц конечностей, выраженные мышечные боли. В разгаре болезни на этом фоне под влиянием любых тактильных, слуховых и зрительных раздражителей (даже незначительных по силе) возникают общие



тетанические судороги продолжительностью от нескольких секунд до 1 мин. Следует подчеркнуть, что генерализованные тетанические судороги отличаются от клонических тем, что мускулатура не расслабляется после приступа. Судороги чрезвычайно болезненны, во время приступа появляются цианоз, гиперсаливация, тахикардия, усиливается потоотделение, повышается АД. Затрудняются мочеиспускание и дефекация вследствие спазма мышц промежности. Во время приступа может наступить смерть от асистолии, асфиксии, возможны аспирация содержимого ротоглотки, разрыв мышц, отрыв сухожилий, перелом костей.

Температура тела в неосложнённых случаях нормальная или субфебрильная, в тяжёлых возможна гипертермия. Вследствие нарушенного акта глотания наступают голодание и обезвоживание, которому способствуют усиленное потоотделение, гипертермия и гиперсаливация. Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечаются тахикардия, повышение АД. По мере прогрессирования болезни нарастает глухость тонов сердца, возникает аритмия.

Со стороны внутренних органов специфических изменений нет. Сознание остаётся ясным в течение всего заболевания. Больных беспокоит упорная бессонница.

Лёгкая форма столбняка встречается нечасто, в основном у лиц, имеющих частичный иммунитет. При этом инкубационный период превышает 20 сут. Классическая триада симптомов выражена слабо. Мышечный тонус нарастает постепенно в течение 5–6 сут, гипертонус выражен умеренно, у больных сохраняется возможность пить и есть. Приступы судорог либо отсутствуют вовсе, либо возникают несколько раз в течение суток. Температура тела нормальная или субфебрильная, тахикардию выявляют редко. Длительность болезни — до 2 нед.

При среднетяжёлой форме инкубационный период составляет 15–20 дней, темпы нарастания симптомов болезни более быстрые — 3–4 дня. Среднетяжёлая форма заболевания характеризуется поражением мышц с типичной симптоматикой, тахикардией и подъёмом температуры тела до 38–39 °С. Частота судорог не превышает 1–2 раз в час, а их длительность не более 15–30 с. Осложнений не возникает, а продолжительность острого периода болезни — до 3 нед.

Для тяжёлой формы характерен более короткий инкубационный период — 7–14 дней, симптомы болезни нарастают быстро (в течение 2 сут), приступы судорог частые, продолжительные, температура тела до 40 °С. При очень тяжёлой форме инкубация не превышает 7 сут. В течение суток от начала болезни все симптомы достигают полного развития. Приступы судорог сопровождаются признаками асфиксии, температура тела повышается до 40–42 °С. При развитии судорожного синдрома наблюдается поражение сосудодвигательного центра (тахикардии, неустойчивое АД); как правило, присоединяется пневмония. Такие формы всегда требуют интенсивной терапии, период тяжёлого состояния продолжается не менее 3 нед. При благоприятном течении столбняка приступы судорог становятся всё более редкими и к 3–4-й неделе болезни прекращаются совсем, однако тоническое напряжение мышц сохраняется ещё около недели после их исчезновения. Другие симптомы регрессируют постепенно. В периоде поздней реконвалесценции выявляют признаки поражения миокарда (тахикардия, аритмия, экстрасистолия, глухость сердечных тонов, умеренное расширение границ сердца) и астеновегетативного синдрома, сохраняющиеся в течение 1–3 мес. При отсутствии осложнений наступает полное выздоровление.

Выделяют также местный столбняк, при котором первоначально появляются боль и тоническое напряжение мышц в месте входных ворот, затем присоединяются локальные судороги, в дальнейшем вовлекаются новые группы мышц, и процесс генерализуется. Своеобразный вариант местного столбняка — паралитический столбняк Розе, возникающий при ранениях, травмах головы и лица. На фоне тризма, сардонической улыбки, ригидности мышц затылка появляется односторонний парез лицевого, реже отводящего и глазодвигательного нерва. Спазм



глочных мышц напоминает клиническую картину бешенства. Нередко процесс генерализуется.

Тяжело протекает головной (бульбарный) столбняк Бруннера, при котором поражаются верхние отделы спинного мозга и продолговатый мозг. Смерть наступает в результате паралича сердца или дыхания.

Неблагоприятно вследствие частых бактериальных осложнений и сепсиса протекает гинекологический столбняк после внебольничного аборта или родов.

К тяжёлым формам болезни относят и столбняк новорождённых, на долю которого приходится основная масса случаев болезни в развивающихся странах, так как при отсутствии поствакцинального иммунитета у матерей у новорождённых отсутствует пассивный иммунитет. Нарушение правил асептики и антисептики при обработке пупочной ранки бывает причиной инфицирования спорами возбудителя. Инкубационный период составляет 3–8 дней. В связи с тризмом ребёнок беспокоен, отказывается брать грудь, ущемляет сосок между дёснами, акт сосания становится невозможным. Вскоре присоединяются тетанические судороги, которые сопровождаются криком, тремором нижней губы, подбородка и языка, непроизвольными мочеиспусканием и дефекацией. Во время приступа нарастает цианоз, появляется блефароспазм. Характерны быстрое падение массы тела, дыхательные расстройства, раннее присоединение пневмонии и высокая летальность. Полная картина болезни разворачивается в течение суток.

Общая продолжительность болезни при благоприятном исходе не превышает 2–4 нед, однако уже после 10–15-го дня тетанические судороги возникают реже и становятся менее продолжительными, а с 17–18-го дня прекращаются полностью. Дольше (до 22–25 дней) сохраняется мышечный гипертонус, последним исчезает тризм. В течение 1,5–2 мес сохраняется тахикардия. Несколько месяцев у переболевших столбняком можно регистрировать различные проявления вегетативной дисфункции. Редко встречаются рецидивы болезни. В тяжёлых случаях обнаруживают лейкоцитоз, обусловленный сгущением крови и повышением гематокрита, метаболический ацидоз (лактат-ацидоз), гипоксемию и гиперкапнию.

### Осложнения

Из осложнений чаще всего выявляют вторичные бактериальные инфекции: пневмонию, пиелонефрит, сепсис, возможен ателектаз лёгких. При обширных ранениях нередко на фоне столбняка возникают гнойные осложнения в виде абсцессов и флегмон в области ворот инфекции. Сила сокращения мышц в период судорог настолько велика, что может вызвать компрессионные переломы тел позвонков, отрыв мышц от мест прикрепления, разрыв мышц передней брюшной стенки и конечностей. В результате длительного тонического напряжения мышц развиваются мышечные контрактуры, что требует специального лечения.

### Летальность и причины смерти

Летальный исход может наступить на высоте судорог от асфиксии, которая развивается вследствие спазма мышц гортани и сочетается с уменьшением лёгочной вентиляции из-за напряжения межрёберных мышц и диафрагмы. Чаще всего причина смерти — непосредственное поражение ствола мозга, сопровождающееся остановкой дыхания или прекращением сердечной деятельности. Возможен также летальный исход к концу месяца, прошедшего после начала болезни, при развитии полиорганной недостаточности.

## ДИАГНОСТИКА

### Клиническая диагностика

Диагноз столбняка в ранние сроки устанавливают, если выявляют тризм, сардоническую улыбку и дисфагию. Позднее появляется ригидность мышц затылка;

гипертонус распространяется на другие мышцы туловища, присоединяются тетанические судороги, характерная особенность которых — сохранение гипертонуса мышц после приступа. Отличительная черта болезни — ясное сознание, лихорадка, потливость и гиперсаливация.

### **Специфическая и неспецифическая лабораторная диагностика**

Лабораторная диагностика столбняка имеет второстепенное значение. При появлении клинических симптомов болезни токсины в крови невозможно обнаружить даже самыми чувствительными методами. Выявление антитоксических антител не имеет диагностического значения, поскольку оно свидетельствует лишь о прививках в анамнезе. При столбняке нарастания титров антител не происходит, так как даже летальные дозы экзотоксина не вызывают иммунного ответа. В отдельных случаях применяют бактериологические методы (микроскопия мазков-отпечатков, гистологическое исследование тканей, иссекаемых при хирургической обработке ран, посевы раневого отделяемого на питательные среды в анаэробных условиях), позволяющие обнаружить возбудитель в месте расположения входных ворот инфекции. Выделить культуру возбудителя из раны удаётся не более чем у 30% больных.

### **Инструментальные методы**

Типично отсутствие патологических изменений СМЖ.

### **Дифференциальная диагностика**

Сходную клиническую картину можно наблюдать у больных бешенством, отличительные особенности которого — спутанность сознания, психомоторное возбуждение, экзофтальм и мидриаз, короткие (несколько секунд) и частые приступы судорог, гидрофотоакуфобия, расслабление мышц в межприступный период. Тризм и «сардоническая улыбка» при бешенстве отсутствуют. На 5–7-й день болезни заболевание переходит в паралитическую стадию, неизбежно заканчивающуюся летальным исходом.

Отравления стрихнином можно отличить от столбняка, принимая во внимание мидриаз, восходящее распространение судорог и отсутствие тонического напряжения мышц. При отравлении стрихнином, также как при столбняке, наблюдаются генерализованные судороги, однако между приступами происходит полное расслабление мышц.

Тетания, возникающая при гипофункции паращитовидных желёз, отличается от столбняка поражением не только поперечнополосатых, но и гладких мышц, постепенным началом. При тетании приступы судорог сопровождаются рвотой, поносом, болями в животе, бронхоспазмом. Судороги очень редко становятся генерализованными и всегда захватывают мелкие мышцы конечностей. Выявляют симптомы Эрба, Труссо, Хвостека, «конской стопы» и «руки акушера». Всегда обнаруживают гипокальциемию.

Эпилептический приступ в отличие от судорожного синдрома при столбняке завершается сном, полным расслаблением мускулатуры, непроизвольной дефекацией и мочеиспусканием, характерна ретроградная амнезия.

Больные истерией могут имитировать картину судорожного припадка, сходного со столбняком, однако после приступа происходит полное расслабление мышц, приступ сопровождается эмоциональными реакциями (плач, хохот), целенаправленными реакциями (больные рвут одежду, кидают различные предметы и т.д.). В сложных случаях назначают снотворное, во время действия которого мышцы полностью расслабляются.

Реже столбняк приходится дифференцировать от обострения распространённого остеохондроза, черепно-мозговых травм, нейроинфекций.

### Показания к консультации других специалистов

При развитии осложнений необходима консультация других специалистов. Так, при переломах, разрывах сухожилий, массивных кровотечениях показана консультация хирурга, при судорожном синдроме, ДН и полиорганной недостаточности — консультация реаниматолога.

### Пример формулировки диагноза

Столбняк, генерализованная форма, тяжёлое течение. Осложнения: аспирационная пневмония, разрыв правой прямой мышцы живота.

### Показания к госпитализации

При подозрении на столбняк больные подлежат экстренной госпитализации в отделение реанимации в связи с возможным нарушением жизненно важных функций, необходимостью интенсивной терапии и ухода.

## ЛЕЧЕНИЕ

### Режим. Диета

Важен лечебно-охранительный режим, помогающий уменьшить частоту судорожных приступов. Пациентов размещают в отдельных палатах, максимально изолируя от внешних раздражителей, способных провоцировать судороги.

Большое значение имеет полноценное энтеральное (зондовое) и/или парентеральное питание специальными питательными смесями: нутризонд, Isocal HCN, Osmolite HN, Pulmocare, концентрированными растворами глюкозы (10–70%), смесями аминокислот и жировыми эмульсиями. Питание осуществляется из расчёта (учитывая большие энерготраты при судорогах и высокой температуре) 2500–3000 ккал/сут.

### Медикаментозная терапия

Возможности этиотропной терапии весьма ограничены. Проводят хирургическую обработку ран, чтобы удалить нежизнеспособные ткани, инородные тела, вскрыть карманы, создать отток раневого отделяемого, что предотвращает дальнейшую выработку токсина возбудителем. Перед обработкой рану обкалывают противостолбнячной сывороткой в дозе 1000–3000 МЕ. Хирургические манипуляции производятся под общим наркозом, чтобы избежать приступов судорог.

Для нейтрализации циркулирующего экзотоксина вводят внутримышечно однократно 50–100 тыс. МЕ противостолбнячной очищенной концентрированной сыворотки или, что предпочтительнее, 900 МЕ противостолбнячного иммуноглобулина. На фиксированный в тканях токсин не удаётся воздействовать никакими средствами. По данным ряда авторов, ни раннее, ни повторное назначение этих препаратов не предупреждает развития тяжёлых форм и летального исхода болезни, поэтому важную роль играют патогенетические методы терапии.

При среднетяжёлом и тяжёлом течении столбняка необходимо назначать миорелаксанты, поэтому больных сразу переводят на ИВЛ. Предпочтительно использовать антидеполяризующие миорелаксанты длительного действия: тубокурарина хлорид 15–30 мг/ч, алкурония хлорид 0,3 мг/(кг·ч), пипекурония бромид 0,04–0,06 мг/(кг·ч), атракурония безилат 0,4–0,6 мг/(кг·ч). Поскольку ИВЛ проводится в пролонгированном режиме (до 3 нед), целесообразно использовать трахеостомию и современную дыхательную аппаратуру с системами высокочастотной вентиляции и положительного давления на выдохе.

Помимо этого, необходимо использовать весь арсенал противосудорожных средств. При лёгких и среднетяжёлых формах болезни пациентам парентерально вводят нейролептики (аминазин до 100 мг/сут, дроперидол до 10 мг/сут), транквилизаторы (диазепам до 40–50 мг/сут), хлоралгидрат (до 6 г/сут, в клизмах).

Их применяют как изолированно, так и в сочетании с наркотическими анальгетиками (нейролептаналгезия), антигистаминными препаратами (дифенгидрамин 30–60 мг/сут, прометазин и хлорпирамин 75–150 мг/сут), барбитуратами (тиопентал натрия и гексобарбитал до 2 г/сут). Указанные суточные дозы препаратов вводят внутримышечно или внутривенно в 3–4 приёма. Комбинированное введение препаратов потенцирует их эффект. Показан приём  $\beta$ -адреноблокаторов (пропранолол, бисопролол, атенолол), уменьшающих влияние симпатической нервной системы. При применении миорелаксантов необходимо использовать противопролежневые матрацы и проводить регулярный массаж грудной клетки, чтобы уменьшить вероятность развития пневмоний.

Антибиотики следует назначать больным с тяжёлыми формами столбняка для профилактики и лечения пневмоний и сепсиса. Предпочтение отдают полусинтетическим пенициллинам (ампициллин + оксациллин 4 г/сут, карбенициллин 4 г/сут), цефалоспорином II и III поколений (цефотаксим, цефтриаксон в дозе 2–4 г/сут, цефуоксим 3 г/сут), фторхинолонам (ципрофлоксацин, левофлоксацин 0,4 г/сут) и другим антибиотикам широкого спектра действия.

При тяжёлом течении болезни для борьбы с гиповолемией показана инфузионная терапия (кристаллоиды) под контролем гематокрита, параметров гемодинамики, таких, как центральное венозное давление, давление заклинивания лёгочных капилляров, сердечный выброс, общее периферическое сопротивление сосудов. Показано назначение средств, улучшающих микроциркуляцию (пентоксифиллин, никотиновая кислота) и уменьшающих метаболический ацидоз (раствор натрия гидрокарбоната в расчётных дозах). Эффективно использование гипербарической оксигенации, иммуноглобулинов — иммуноглобулина человека нормального (пентаглобин\*) и метаболических средств (большие дозы водорастворимых витаминов, триметазидин, мельдоний, анаболические стероиды). При длительной ИВЛ на первый план выходят вопросы ухода за больным.

### Прогноз

Прогноз всегда серьёзный, зависит от сроков начала лечения и его качества. Без лечения летальность достигает 70–90%, но даже при адекватной и своевременной интенсивной терапии составляет 10–20%, а у новорождённых — 30–50%. У реконвалесцентов наблюдают длительную астенизацию, в неосложнённых случаях происходит полное физическое выздоровление. Переломы и выраженные деформации позвоночника могут приводить к инвалидизации.

### Примерные сроки нетрудоспособности

Определяют индивидуально.

### Диспансеризация

Не регламентирована.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Руководство по инфекционным болезням / Под ред. А.Ф. Билибина, Г.П. Руднева. — М.: Медицина, 1962. — 611 с.

Center for Disease Control and Prevention. National Immunization Program. Tetanus // Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. — 7th ed. 2nd printing (February 2003). — P. 49–57.

Le tétanos en France en 2000 et 2001 // BEH. — 2002. — Vol. 40. — P. 197–199.

McQuillan G.M., Kruszon-Moran D., Deforest A. et. al. Serologic immunity to diphtheria and tetanus in the United States // Ann. Intern. Med. — 2002. — Vol. 9. — N. 136. — P. 660–666.

OMS. Tétanos maternel et néonatal dans Le point sur les vaccins et la vaccination dans le monde Organisation mondiale de la Santé, 2002 — P. 54–60.

Tetanus // Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT) / Ed. E. Pilly. — 2nd ed. — 2004. — P. 362–363.

Tetanus Surveillance — United States. 1998–2000 // MMWR Surveillance Summaries June 20. — 2003. — N. 52 (SS03). — P. 1–8.

Wassilak S.G.F., Murphy T.V., Roper M.H. et al. Tetanus Toxoid / Eds S.A. Plotkin, W.A. Orenstein // Vaccines. — 4th ed. — Philadelphia: Saunders, 2004. — P. 745–782.

## БОТУЛИЗМ

Ботулизм (ихтиизм, аллантизм; англ. botulism, allantiasis, sausage-poisoning; франц. botulisme, allantiasis; нем. Botulismus Wurst-Vergiftung, Fleischvergiftung) — острая инфекционная болезнь из группы сапрозоонозов с фекально-оральным механизмом передачи, развивающаяся в результате употребления пищевых продуктов, в которых произошло накопление токсина возбудителя, блокирующего передачу нервных импульсов. Выделяют ботулизм пищевой, раневой и грудных детей, когда токсин образуется соответственно в ране и ЖКТ. Пищевой ботулизм составляет более 99% всех случаев болезни.

### КОД ПО МКБ-10

A05.1. Ботулизм.

### ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель ботулизма, *Clostridium botulinum*, грамположительная анаэробная (в молодых культурах) подвижная палочка. В зависимости от антигенных свойств продуцируемого токсина выделяют восемь сероваров — А, В, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, D, E, F и G. На территории России болезнь вызывают серовары А, В и Е. В процессе жизнедеятельности возбудитель ботулизма продуцирует специфический нейротоксин. Оптимальные условия для токсинообразования вегетативными формами — крайне низкое остаточное давление кислорода (0,4–1,33 кПа) и температурный режим в пределах 28–35 °С, за исключением возбудителя типа Е, для которого не требуется строгих анаэробных условий и размножение которого возможно при температуре бытового холодильника (3 °С). Данный токсин — наиболее сильный из всех известных токсинов любого происхождения. Полученные в лабораторных условиях штаммы возбудителя вырабатывают токсин, который в очищенной кристаллической форме в 1 г содержит до 1 млн летальных доз для человека. Уникальная токсичность и относительная простота производства позволяют рассматривать возможность его применения в качестве биологического оружия и средства массового поражения. Ботулотоксин используют как лекарственный препарат для лечения мышечных контрактур и в косметологии. Ботулотоксин, вырабатываемый разными сероварами возбудителя, обладает единым механизмом действия, различается по антигенным и физическим свойствам, молекулярной массе. Прогревание при температуре 80 °С в течение 30 мин вызывает гибель вегетативных форм возбудителя. Споры в отличие от вегетативной формы чрезвычайно устойчивы к различным физическим и химическим факторам: в частности, выдерживают кипячение в течение 4–5 ч, воздействие высоких концентраций различных дезинфицирующих средств. Они устойчивы к замораживанию и высушиванию, к ультрафиолетовому облучению. Ботулинический токсин в обычных условиях внешней среды сохраняется до 1 года, в консервированных продуктах — годами. Он устойчив в кислой среде, выдерживает высокие концентрации (до 18%) поваренной соли, не разрушается в продуктах, содержащих различные специи. Токсин сравнительно быстро инактивируется под влиянием щелочей, при кипячении полностью теряет свои токсические свойства в течение 10 мин. В ЖКТ токсин снижает свою токсичность, за исключением токсина Е, который, активируясь трипсином, усиливает её в 10 000 раз. Этанол и жидкости, его содержащие, снижают токсичность ботулотоксина; его наличие в пищевых продуктах не вызывает изменения их внешнего вида и органолептических свойств. «Бомбаж» консервов, запах и привкус прогорклого масла связаны обычно с наличием сопутствующей анаэробной флоры, в частности *Cl. perfringens*.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Споровые формы возбудителя можно обнаружить в пыли, воде и иле. Практически все пищевые продукты, загрязнённые почвой или содержимым кишечника животных, птиц, рыб, могут содержать споровые формы возбудителей ботулизма. В естественных условиях образование вегетативных форм и ботулотоксина наиболее интенсивно происходит после смерти животного, когда температура тела снижается до оптимальной для возбудителя. При создании анаэробных условий в результате потребления кислорода аэробными бактериями, водорослями в почве, придонном или мелких водоёмов также возможны размножение вегетативных форм возбудителя и токсинообразование.

Поддавливающее число случаев ботулизма связано с употреблением консервов (грибы, бобы, овощи), рыбы и мяса домашнего приготовления. Если контаминируется твердофазный продукт (колбаса, копчёное мясо, рыба), то в нём возможно «гнездное» образование токсина, поэтому заболевают не все лица, употреблявшие этот продукт. Значительно реже встречаются случаи заболевания в результате заражения лишь спорами возбудителей *Cl. botulinum*. К ним относят так называемые раневой ботулизм и ботулизм новорождённых.

Раневой ботулизм может возникнуть вследствие загрязнения ран, в которых создаются анаэробные условия. При этом из попавших в рану спор прорастают вегетативные формы, которые и продуцируют ботулотоксины. Ботулизм младенцев наблюдают преимущественно у детей первых 6 мес жизни. Большинство заболевших находилось на частичном или полном искусственном вскармливании. Иногда споры выделяли из мёда, используемого для приготовления питательных смесей, или находили в окружающей ребёнка среде: почве, бытовой пыли помещений и даже на коже кормящих матерей. Восприимчивость к ботулизму всеобщая.

Иммунитет при ботулизме типоспецифический антибактериальный, выражен слабо, поэтому возможно повторное заболевание.

Ботулизм распространён во всех странах, где практикуется домашнее консервирование.

## МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

### Специфические

При выявлении случаев заболевания подозрительные продукты подлежат изъятию и лабораторному контролю, а употреблявшие их вместе с заболевшими лица — медицинскому наблюдению в течение 10–12 дней. Целесообразно внутримышечное введение им по 2000 МЕ антитоксических противоботулинических сывороток типов А, В и Е, назначение энтеросорбентов. Активная иммунизация показана только лицам, которые имеют или могут иметь контакт с ботулотоксинами. Прививки проводят полианатоксином трёхкратно с интервалами 45 сут между первой и второй и 60 сут между второй и третьей прививками.

### Неспецифические

Профилактика ботулизма заключается в строгом соблюдении правил приготовления и хранения рыбных и мясных полуфабрикатов, консервированных продуктов, копчёностей и др. Опасность представляют консервы домашнего приготовления, особенно грибные, так как кустарное их производство не обеспечивает термической обработки, губительно действующей на споры возбудителей ботулизма. Именно поэтому перед употреблением таких продуктов их целесообразно прокипятить на водяной бане в течение 10–15 мин, чем достигается полная нейтрализация ботулинического токсина. Однако необходимо помнить, что при этом гибнет токсин, а не споровые формы, поэтому при повторном использовании продукта кипячение необходимо повторить. В профилактике ботулизма существенное значение имеет санитарное просвещение населения в отношении



приготовления продуктов питания, которые могут стать причиной отравления ботулотоксинами.

## ПАТОГЕНЕЗ

В патогенезе ботулизма ведущую роль играет токсин. При алиментарном заражении он попадает в организм вместе с пищей, содержащей также и вегетативные формы возбудителя. Действие токсина на организм человека узкоспецифично и не связано с его антигенной структурой и молекулярной массой. Н-цепь токсина связывается с синаптической мембраной нервно-мышечных холинергических синапсов, иннервирующих поперечно-полосатые мышцы, т.е.  $\alpha$ -мотонейронами передних рогов спинного мозга и двигательных ядер черепных нервов, а также гладкую мускулатуру, которая иннервируется блуждающим нервом. Токсин, обладая протеазной активностью, расщепляет специфические синаптические белки: SNAP-25 (расщепляется токсинами сероваров А и Е) и синаптобrevин (расщепляется токсинами серовара В), что нарушает слияние синаптических пузырьков и синаптической мембраны, т.е. блокирует прохождение нервного импульса при нормальной продукции ацетилхолина и холинэстеразы. Блокада передачи импульсов приводит к миастении и паралитическому синдрому при отсутствии анатомических повреждений, поэтому правильнее трактовать этот синдром как псевдопаралитический, так как инактивация токсина может полностью восстановить функции нервно-мышечных синапсов. Поражаются в первую очередь мышцы с высокой функциональной активностью: глазодвигательные, глотки и гортани, дыхательные. Действие токсина потенцируется аминогликозидами, антиполяризующими миорелаксантами, ионизирующей радиацией и повторным поступлением в организм новых доз токсина. Блокада мускулатуры, иннервируемой блуждающим нервом, вызывает парез кишечника, уменьшает продукцию слюны, желудочного сока. Дополнительными факторами патогенеза служат вентиляционная гипоксия, аспирация секрета ротоглотки, вторичная бактериальная инфекция. Клиническая картина ботулизма полностью формируется токсином, однако определённую роль играет возбудитель, вегетативные формы которого в условиях организма могут продуцировать токсин (раневой ботулизм, ботулизм новорождённых, случаи болезни с длительной инкубацией, внезапным ухудшением в поздние сроки болезни). Об этом свидетельствует наличие антимикробных антител у части больных.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период длится до суток, реже до 2–3 дней, в единичных случаях до 9–12 дней. При более коротком инкубационном периоде наблюдают, хотя и не всегда, более тяжёлое течение болезни.

## Классификация

В клинической картине выделяют лёгкие, среднетяжёлые и тяжёлые формы болезни. При лёгком течении у пациентов паралитический синдром ограничивается поражением глазодвигательных мышц; при среднетяжёлом распространяется на глоссофарингеальную мускулатуру. Тяжёлое течение характеризуется ДН и тяжёлыми бульбарными нарушениями.

## Основные симптомы и динамика их развития

Начало болезни острое. Выделяют два варианта начала: первый — с картины гастроэнтерита с последующим, в течение нескольких часов, присоединением неврологической симптоматики и второй — вариант, при котором диспепсический синдром отсутствует и на первый план с самого начала выступает поражение ЦНС.

В первом случае болезнь начинается со схваткообразных болей в эпигастрии, со рвоты, с диареи, повышения температуры тела. Эти явления длятся от нескольких часов до суток, затем выявляются симптомы поражения нервной систе-

мы. Диспепсический синдром связывают с сопутствующей анаэробной флорой (*Cl. perfringens*) и другими возбудителями ПТИ.

Второй вариант начинается с резко выраженной миастении, головокружения, головной боли, лихорадки. Боли не характерны. Почти одновременно нарушается зрение (нечёткость, «сетка» перед глазами, невозможность читать, при том что хорошо видны отдалённые предметы) вследствие пареза цилиарной мышцы. Одновременно появляются и другие нарушения: косоглазие, диплопия, нарушение конвергенции, мидриаз, анизокория, птоз. В тяжёлых случаях возможна офтальмоплегия: глазные яблоки неподвижны, зрачки широкие, не реагируют на свет. Офтальмоплегический синдром появляется раньше других неврологических симптомов и сохраняется дольше, особенно патологическая дальность зрения.

Через несколько часов появляются парезы глоточно-язычных мышц (IX, X, XII пары черепных нервов) с развитием афонии и дисфагии. Речь становится невнятной, с носовым оттенком, нарушается глотание, появляется поперхивание пищей и жидкостью. Движения языка ограничены, мягкое нёбо свисает, нёбный рефлекс отсутствует, при ларингоскопии голосовая щель зияет. Реже наблюдается двусторонний парез лицевого нерва. Несколько позже (а в наиболее тяжёлых случаях одновременно) появляется парез диафрагмы и вспомогательных дыхательных мышц. Парез диафрагмы выражается в ограничении подвижности лёгочного края. ДН вначале может быть компенсированной и выявляется только на основании сниженного минутного объёма дыхания,  $pO_2$  артериальной крови. Затем появляется разорванность речи, чувство нехватки воздуха, цианоз губ, тахипноэ, поверхностное дыхание. ДН может нарастать постепенно, на протяжении двух-трёх дней, но возможно быстрое, в течение нескольких часов, и даже внезапное развитие апноэ («смерть на полуслове»). Развитию ОДН способствуют бульбарные параличи, сопровождающиеся нарушением проходимости верхних дыхательных путей, аспирация жидкости и секрета ротоглотки, высокое стояние диафрагмы, ателектазы нижних сегментов лёгких.

Синдром поражения парасимпатической нервной системы выявляют у всех больных, он характеризуется сухостью кожных покровов, слизистых оболочек, сниженным слюноотделением, что выражается в соответствующих жалобах больных. Помимо этого, с поражением вегетативной нервной системы связано нарушение иннервации ЖКТ, вплоть до развития паралитической кишечной непроходимости и реже нарушений уродинамики в виде острой задержки мочи или непроизвольного постоянного мочеиспускания. Иннервация кишечника и мочевыводящих путей нарушается только при тяжёлом течении ботулизма.

Изменения сердечно-сосудистой системы: брадикардию, чередующуюся с тахикардией, тенденцию к повышению АД, изменения конечной части желудочкового комплекса на ЭКГ, повышение активности «кардиоспецифических» энзимов (МВ-креатинфосфокиназа, аспарагиновая трансаминаза и гидроксипиримидиндегидрогеназа), уровня тропонина — обнаруживают при среднетяжёлом и тяжёлом течении. При тяжёлом течении болезни и выраженном поражении миокарда возможно развитие нарушений проводимости, вплоть до полной АВ-блокады, электрической нестабильности миокарда, вплоть до фибрилляции желудочков, нарушения сократительной способности миокарда с развитием сердечной недостаточности по большому кругу кровообращения. Такие изменения бывают непосредственной причиной летального исхода у этих больных. У реконвалесцентов могут длительно сохраняться одышка, тахикардия, изменения на ЭКГ, снижение сократительной функции миокарда.

Для ботулизма, протекающего без осложнений, характерны ясность сознания, отсутствие менингеальных симптомов, лихорадочно-интоксикационного синдрома.

Выздоровление наступает медленно — при тяжёлых формах обычно не ранее чем со второй недели болезни. Один из ранних признаков улучшения — восста-



новление саливации. Постепенно регрессирует неврологическая симптоматика. Позже всего полностью восстанавливаются острота зрения и мышечная сила. Перемежающиеся расстройства зрения могут возникать в течение нескольких месяцев. Несмотря на тяжелейшие, иногда несовместимые с жизнью неврологические расстройства, у переболевших ботулизмом не остаётся последствий и каких-либо стойких нарушений функций нервной системы или внутренних органов.

Некоторые особенности имеют раневой ботулизм и ботулизм младенцев. В обоих случаях отсутствуют гастроинтестинальный синдром и общая инфекционная интоксикация. При раневом ботулизме более продолжительные сроки инкубационного периода (4–14 дней), такая же, как при пищевом ботулизме, неврологическая симптоматика. Ботулизм у грудных детей (ботулизм младенцев) чаще наблюдается при искусственном вскармливании. Помимо *Cl. botulinum*, возбудителями бывают *Cl. butyricum* и *Cl. baratii*. Первыми проявлениями болезни могут стать вялость детей, слабое сосание или отказ от него, задержка стула. Появление офтальмоплегических симптомов, хриплый плач, ослабление глоточного и сосательного рефлексов, попёрхивание должны навести на мысль о возможности ботулизма и необходимости неотложно провести соответствующие диагностические и лечебные мероприятия. Паралитический синдром нарастает в течение 1–2 нед. При раннем поражении дыхательных мышц возможна внезапная смерть. Рано и часто развиваются тяжёлые пневмонии.

### Осложнения

При ботулизме возможны специфические, вторичные бактериальные и ятрогенные осложнения.

Характерное специфическое осложнение — миозит, обычно возникающий на второй неделе болезни. Как правило, его развитие не сказывается на тяжести состояния больных. Чаще поражаются бедренные, затылочные и икроножные мышцы. Появляются припухлость, резкая болезненность при пальпации, инфильтрация мышц, боль и затруднения при движении. Гораздо более серьёзные последствия может иметь развитие вторично-бактериальных осложнений, которые возникают практически у всех больных с тяжёлым течением ботулизма. Наиболее типичны аспирационная пневмония, ателектазы, гнойный трахеобронхит, пиелит, пиелонефрит, сепсис или их сочетания.

Ятрогенные осложнения связаны с большим объёмом лекарственной терапии и инвазивных методов диагностики и лечения. Поскольку ботулотоксин в значительной степени снижает иммунную резистентность организма, определённую опасность представляют осложнения, связанные с инвазивными методами лечения (интубация, трахеостомия, ИВЛ, катетеризация мочевого пузыря и др.) и обусловленные присоединением вторичной инфекции. Одно из наиболее частых осложнений лекарственной терапии ботулизма — сывороточная болезнь, которая развивается примерно у каждого третьего больного, получавшего гетерологичную противоботулиническую сыворотку. Она, как правило, возникает в периоде регресса неврологических симптомов ботулизма. Большая группа осложнений, таких, как гипергликемия, гипофосфатемия (вызывает слабость дыхательной мускулатуры, гемолиз и уменьшение диссоциации оксигемоглобина в тканях), жировая дистрофия печени, задержка в организме  $\text{CO}_2$ , электролитный дисбаланс (гипонатриемия, гипокалиемия, гипокальциемия), атрофия кишечника, бескаменный холецистит, связана с назначением парентерального питания больным с паралитической кишечной непроходимостью.

### Летальность и причины смерти

Летальность при тяжёлых формах болезни составляет 5–50%. Основные причины летального исхода — развитие ДН, вторичные бактериальные осложнения, поражение миокарда и полиорганная недостаточность.

## ДИАГНОСТИКА

Диагноз ботулизма устанавливают на основании эпидемиологических данных (употребление консервов домашнего приготовления, групповые заболевания) и на всестороннем анализе клинической картины заболевания: характерная локализация и симметричность поражений нервной системы, отсутствие лихорадочно-интоксикационного, общемозгового и менингеального синдромов.

Обнаружение ботулинического токсина в крови служит абсолютным подтверждением диагноза. Используют РН ботулотоксинов антитоксическими сыворотками путём биопробы на белых мышцах. Для этого необходимо до введения лечебной антитоксической противоботулинической сыворотки взять у больного 15–30 мл венозной крови. Исследование позволяет уже в течение 8 ч определить наличие в ней ботулинического токсина и его тип. Аналогичные исследования проводят с промывными водами желудка или рвотными массами, испражнениями больного, остатками подозрительного продукта.

Для выделения возбудителя ботулизма производят посевы содержимого желудка, испражнений, подозрительных продуктов на специальные питательные среды (Китта–Тароцци, казеиново-грибную, бульон Хоттингера и др.). Однако для определения серологического типа, продуцируемого возбудителем токсина, требуется дополнительное время. Исследования на определение токсина и выделение возбудителя подлежат секционный материал, а в случаях раневого ботулизма — отделяемое из раны, кусочки отторгающейся омертвевшей ткани, тампоны из раны. Ботулизм младенцев подтверждают, определяя ботулотоксины в их крови и/или возбудители в испражнениях.

## Дифференциальная диагностика

При дифференциальной диагностике необходимо учитывать признаки, исключающие ботулизм. К ним относят менингеальные симптомы, патологические изменения СМЖ, центральные (спастические) параличи, нарушения чувствительности (альтернирующие параличи), судороги, нарушения сознания, психические расстройства, а также синдром общей инфекционной интоксикации при развитой картине неврологических расстройств (при отсутствии признаков вторичных бактериальных осложнений).

Определённые трудности в диагностике могут возникнуть в начальном периоде ботулизма при синдроме острого гастроэнтерита. В таких случаях возникает необходимость дифференциальной диагностики с ПТИ. При ботулизме рвота, диарея кратковременные, редко сопровождаются лихорадочно-интоксикационным синдромом, а внимательный осмотр и последующее целенаправленное наблюдение позволяют выявить мышечную слабость, гипосаливацию, а также неврологические расстройства, прежде всего нарушения остроты зрения.

Для дифференциальной диагностики с миастеническим синдромом используют пробы с ацетилхолинэстеразными препаратами (неостигмина метилсульфат), которые при ботулизме не оказывают терапевтического эффекта. Следует иметь в виду, что при ботулизме парезы или параличи всегда двусторонние, хотя они и могут различаться по степени выраженности.

Необходимо проводить дифференциальную диагностику с дифтерийными полиневритами. Следует учитывать предшествовавшие неврологическим расстройствам ангину с высокой лихорадкой, а также нередкие тяжёлые поражения миокарда, сроки развития полинейропатии (при токсических формах дифтерии поражение периферической нервной системы, за исключением черепных нервов, наблюдают после 40-го дня болезни).

Вирусные энцефалиты отличают от ботулизма наличие очаговой асимметричной симптоматики, которая появляется через несколько дней после системных симптомов, таких, как головная боль, миалгия, общее недомогание и т.д.; усугу-

бление симптомов общемозговой симптоматики (головная боль, тошнота, рвота, менингеальные знаки), расстройств сознания (оглушение, сопор, ступор, психоэмоциональное возбуждение), лихорадки при неврологическом дефиците; воспалительные изменения в СМЖ.

Острое нарушение мозгового кровообращения в бассейне вертебральных и базилярной артерий также нередко приходится дифференцировать от ботулизма, так как в симптомокомплексе обычно регистрируют диплопию, дисфонию, дисфагию, дизартрию. Отличительные симптомы — асимметричность поражения, частое превалирование выраженного головокружения и/или атаксии, расстройства чувствительности в области туловища и конечностей по гемитипу (гемипарез редко), и при этой патологии не поражается дыхательная мускулатура.

Синдром Гийена–Барре — острая демиелинизирующая полинейропатия (большинство случаев вызывается вирусами герпеса). Особенно трудно дифференцировать ботулизм от варианта синдрома Гийена–Барре, протекающего с офтальмоплегией, арефлексией и атаксией (синдром Фишера). Отличительные признаки заключаются в том, что почти всегда нарушена чувствительность, а содержание белка в ликворе часто увеличено.

### **Показания к консультации других специалистов**

При необходимости показана консультация хирурга (постоянный болевой синдром в начале болезни), невролога (парезы черепных нервов, периферические полинейропатии), кардиолога (синдром поражения миокарда), реаниматолога (дыхательные нарушения, полиорганная недостаточность).

### **Пример формулировки диагноза**

Ботулизм, тяжёлое течение; ДН II степени, аспирационная пневмония.

### **Показания к госпитализации**

При подозрении на ботулизм показана экстренная госпитализация в отделение интенсивной терапии или реанимации. Всем больным, независимо от сроков заболевания, уже на догоспитальном этапе необходимо зондовое промывание желудка, после чего им следует дать внутрь или ввести через зонд энтеросорбенты (активированный уголь, смектит диоктаэдрический, лигнин гидролизный, повидон, микрокристаллическая целлюлоза и т.д.). Показана активация диуреза вследствие гемодиализа (внутривенная инфузия кристаллоидов и 5% альбумина в соотношении 3:1).

## **ЛЕЧЕНИЕ**

### **Режим. Диета**

Режим постельный или полупостельный.

Диета: стол № 10, зондовое или парентеральное питание в зависимости от состояния больного.

Осуществляют энтеральное питание через назогастральный зонд, при этом необходимо помнить, что желудочное кормление предпочтительнее дуоденального. Методика — инфузия в течение 16 ч. Предпочтительны питательные смеси с высокой энергетической плотностью (например, «Isocal HCN», «Osmolite HN»), при ДН — «Pulmocare». Объём белка в сутки определяют из расчёта 25 ккал/кг массы тела и 1,5 г/кг массы тела. При застойном отделяемом из желудка переходят на парентеральное питание с обязательным частичным энтеральным питанием из расчёта 2000–2500 ккал в сутки на взрослого больного. Парентеральное питание осуществляют концентрированными растворами глюкозы (10–40%), смесями аминокислот и жировыми эмульсиями.

### Медикаментозная терапия

Больным вводят антитоксическую противоботулиническую сыворотку. Используют гетерологичные (лошадиные) антитоксические моновалентные сыворотки. При неизвестном типе токсина вводят смесь моновалентных сывороток или поливалентную сыворотку (10 тыс. МЕ анатоксина типов А и Е и 5 тыс. МЕ анатоксина типа Е). Независимо от тяжести течения внутривенно вводят одну лечебную дозу сыворотки, разведённую в 200 мл подогретого изотонического раствора натрия хлорида. Для предупреждения анафилактических реакций до введения сыворотки вводят 60–90 мг преднизолона. Сыворотку вводят однократно. Перед введением сыворотки проводят пробу по Безредке с сывороткой, разведённой в 100 раз. Наличие аллергической реакции при постановке пробы служит относительным противопоказанием к введению лечебной дозы сыворотки. В этих случаях предварительную дозу преднизолона увеличивают до 240 мг.

Перспективное средство специфической антитоксической терапии — человеческий противоботулинический иммуноглобулин.

При тяжёлом течении ботулизма лечение прежде всего направлено на замещение или активацию временно утраченных функций организма. Для этого используют определённые принципы терапии.

- Уменьшение риска и последствий аспирации желудочного содержимого в дыхательные пути.
  - ✦ Постоянный назогастральный зонд, при застойном отделяемом — периодическое промывание желудка.
  - ✦ При высоком риске аспирации длительная интубация с постоянно раздутой манжеткой. (25 см вод.ст. — максимальное давление, не приводящее к повреждению трахеи. Необходимо помнить, что раздувание манжеты трахеальных трубок не исключает риска аспирации секрета ротовой полости в нижние дыхательные пути.) Дыхание в данном случае осуществляется через контур вентилятора (обычно при этом применяют один из методов вспомогательной вентиляции), так как необходимо адекватное нагревание и увлажнение дыхательной смеси.
  - ✦ Назначают препараты, уменьшающие кислотность желудочного сока: ранитидин, фамотидин, блокаторы протонного насоса (омепразол, эзомепразол, рабепразол).
  - ✦ Препараты, улучшающие моторную функцию ЖКТ (домперидон, метоклопрамид).
- Терапия ДН.
  - ✦ Утомляемость больного при дыхании, минимальное ощущение нехватки воздуха, повышение  $pCO_2 \geq 53$  мм рт.ст. служат показанием к переводу пациента на вспомогательную вентиляцию (даже если нет одышки, участия вспомогательной мускулатуры, цианоза и других симптомов ОДН). Примеры: СРАР (постоянное положительное давление в дыхательных путях), уменьшает работу дыхания; MMV (гарантированный минутный объём). Больному устанавливают стабильный минутный объём — допустимо 6 л/мин. Если объём спонтанной вентиляции 4 л/мин, остальные 2 л/мин больной получит с помощью респиратора. PS (поддержка давлением): на каждую попытку вдоха больного респиратор доводит дыхательный объём до установленного давления (допустимо 20 см вод.ст.).
  - ✦ Согревание и увлажнение дыхательной смеси, стимуляция движения мокроты (перкуссия грудной клетки, вибрационный, вакуумный массаж), удаление мокроты (постуральный дренаж, её аспирация), оксигенация.
  - ✦ Нормализация кислотно-щелочного равновесия, уровня гемоглобина, объёма циркулирующей крови, сердечного выброса, температуры тела, электролитного состава плазмы.

При поражении миокарда необходимо назначать миокардиальные цитопротекторы (триметазидин, карнитин, мельдоний). Развитие бактериальных осложнений требует назначения антибактериальных препаратов с широким спектром действия. Показано введение иммуноглобулинов (иммуноглобулин человека нормальный: октагам\*, пентаглобин\*) во все сроки болезни.

Из специальных методов интенсивной терапии больным ботулизмом, учитывая сложный характер гипоксии, показана гипербарическая оксигенация.

Всем больным, чтобы подавить жизнедеятельность возбудителей ботулизма в ЖКТ и предупредить возможное образование токсина, назначают хлорамфеникол по 0,5 г четыре раза в сутки в течение 5 дней. Вместо хлорамфеникола можно применять ампициллин по 0,5–1 г четыре раза в сутки внутрь.

В случаях раневого ботулизма проводят соответствующую хирургическую обработку раны, применяют повышенные дозы (до 12–16 млн ЕД/сут) пенициллина или других антибиотиков.

Больных выписывают после клинического выздоровления.

### Прогноз

При раннем введении противоботулинической сыворотки благоприятный. Летальные исходы наблюдают при поздней госпитализации, у лиц с отягощённым преморбидным фоном.

### Примерные сроки нетрудоспособности

Сроки нетрудоспособности весьма сильно варьируют и определяются индивидуально.

### Диспансеризация

Не регламентирована. Целесообразно наблюдение не менее 6 мес с участием невролога, офтальмолога и кардиолога.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Ботулизм: Патогенез. Клиника. Лечение / Под ред. Г.М. Шубы. — Саратов: Изд-во Саратовского университета, 1991. — 284 с.

Никифоров В.Н., Никифоров В.В. Ботулизм. — Л.: Медицина, 1985. — 385 с.

Чеснокова Н.П., Моррисон В.В., Соколова Н.А. и др. Ботулизм: Патогенез. Клиника. Лечение. — Саратов: Изд-во Саратовского ун-та, 1991. — 432 с.

## ЛЕПРА

Лепра (лат. *lepra*, болезнь Хансена, хансениаз, проказа, болезнь святого Лазаря, *elephantiasis graecorum*, *lepra arabum*, *leontiasis*, *satyriasis*, ленивая смерть, чёрная немочь, скорбная болезнь) — хроническая антропонозная инфекционная болезнь из группы микобактериозов с аэрозольным механизмом заражения, при которой происходит первичное поражение производных эктодермы (кожа, периферическая нервная система, слизистые оболочки верхних дыхательных путей, передний отдел глазного яблока).

### коды по МКБ-10

- A30. Лепра (болезнь Хансена).
- A30.0. Недифференцированная лепра.
- A30.1. Туберкулоидная лепра.
- A30.2. Пограничная туберкулоидная лепра.
- A30.3. Пограничная лепра.
- A30.4. Пограничная лепроматозная лепра.
- A30.5. Лепроматозная лепра.
- A30.8. Другие формы лепры.
- A30.9. Лепра неуточнённая.

## ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель — микобактерия лепры (*Mycobacterium leprae*). *M. leprae* — кислото- и спиртоустойчивые грамположительные бактерии, имеющие вид прямых или изогнутых палочек длиной от 1 до 7 мкм, диаметром 0,2–0,5 мкм, по размерам и тинкториальным свойствам практически не отличающиеся от микобактерий туберкулёза, неподвижные, не образующие типичных спор. Как правило, в очагах поражения у человека, наряду с гомогенно окрашивающимися по Цилю–Нильсену палочковидными *M. leprae*, обнаруживают также фрагментированные и зернистые формы. *M. leprae* — облигатные внутриклеточные паразиты системы мононуклеарных фагоцитов, размножающиеся поперечным делением на 2–3 дочерние клетки и образующие в цитоплазме макрофага большие скопления с типичным расположением типа «сигарет в пачках». Кроме того, возможно размножение возбудителя путём почкования и ветвления.

Ультраструктура *M. leprae* не имеет принципиальных отличий от таковой других микобактерий. На ультратонких срезах *M. leprae* обнаруживают бахромчатую микрокапсулу толщиной 5–15 нм, состоящую из мукополисахаридов. Тонкая трёхслойная клеточная стенка (наружный осмиофобный слой и два плотно прилегающих друг к другу осмиофильных слоя общей толщиной 8–20 нм) обладает выраженной ригидностью: она длительно сохраняется в поражённых тканях даже при полном лизисе цитоплазмы *M. leprae* («клетки-тени»). Далее следует трёхслойная липопротеидная цитоплазматическая мембрана («элементарная мембрана Робертсона»). В цитоплазме обычно обнаруживают 1–2 полиморфные мезосомы — инвагинаты плазматической мембраны, соответствующие по некоторым функциям митохондриям эукариотических клеток. В цитозоле *M. leprae* расположены слабовыраженный нуклеоид, небольшое количество рибосом, вакуоли, волютин, включения типа гомогенных телец, а иногда — спороподобные образования.

Для возбудителя характерен необычайно медленный рост, не свойственный бактериям: время одного деления составляет 12 сут.

Из антигенных детерминант наиболее значим специфический фенольный гликолипид (ФГЛ-1). В его состав входит уникальный трисахарид, на основе которого предпринимаются попытки создать специфический искусственный антиген.

Клеточная стенка *M. leprae* на 50% состоит из липидов, среди которых преобладают высокомолекулярные миколовые кислоты. Описан также безуглеводный липид (фтиоцерол димикоцерозат), отличающийся от таковых других микобактерий. Установлена способность *M. leprae* секретировать липиды.

Факторы патогенности *M. leprae* не изучены.

*M. leprae* длительно выживают при низких температурах и при хранении, например, в 40% растворе глицерола; сохраняют жизнеспособность в течение нескольких недель при высушивании различными способами в условиях затенения. Прямое ультрафиолетовое облучение действует на них губительно.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Единственный доказанный источник инфекции при лепре — больной человек. Большинство специалистов допускают как воздушно-капельный, так и контактный (перкутанный) путь передачи лепры. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о преобладающем значении воздушно-капельного пути передачи: обычно больной может служить источником инфекции при развитии у него обширных поражений слизистой оболочки носоглотки, т.е. в период массивного выделения возбудителя в окружающую среду респираторным путём. В то же время зарегистрированные случаи заражения при хирургических вмешательствах, а также при татуировке подтверждают, что возможны заражение лепрой и проникновение возбудителя через повреждённую кожу.



Большинство людей относительно невосприимчивы к лепре. Какой-либо расовой предрасположенности или особой резистентности к лепре не существует. Однако, если учитывать данные иммуногенетики, нельзя отрицать роль факторов генетической обусловленной предрасположенности к лепре внутри отдельных этносов и популяций, о чём свидетельствует в 3–6 раз более частое заражение лепрой кровных родственников, чем супругов друг от друга, поскольку между последними генетические различия более выражены. Известно, что конкордантность по лепре у монозиготных близнецов почти в три раза выше, чем у дизиготных близнецов. Сезонность и климатические условия имеют некоторое значение в заражении лепрой лишь в отношении усиления миграционных процессов, степени профессиональных контактов с источниками инфекции, снижения неспецифической резистентности, общей гигиены. Основной показатель иммунореактивности к *M. leprae* — внутрикожная проба на лепромин, предложенная в 1919 г. К. Митсуда. Лепромин — суспензия растёртой и автоклавированной лепромы больного, содержащая огромное количество *M. leprae* (1 мл стандартизированного лепромина содержит от 40 до 160 млн бактериальных тел). При введении внутрикожно во внутреннюю поверхность предплечья 0,1 мл этого антигена у больных лепроматозным типом заболевания и у незначительной части (до 10–12%) здоровых лиц проба всегда отрицательная (анергия, толерантность к *M. leprae*). В то же время у больных с туберкулоидным типом лепры и большинства здоровых людей она положительная, т.е. относительный естественный иммунитет к лепре у них характеризуется довольно высокой напряжённостью. Следовательно, лепроминовая проба диагностического значения не имеет, но помогает установить тип заболевания, а также важна для прогноза. Лепроминоотрицательные лица из числа контактных составляют группу повышенного риска заболевания, а трансформация отрицательной лепроминовой пробы у больного в положительную свидетельствует о нарастании напряжённости специфического клеточного иммунитета к антигенам *M. leprae*. Реакция на лепромин Митсуда развивается через 3–4 нед после его введения (возникает бугорок, узел, иногда — с некрозом).

Во второй половине XX в. больных лепрой регистрировали практически во всех странах мира. В 1980 г. их численность, по оценке ВОЗ, составила около 13 млн человек. Однако после того, как ВОЗ приняла решение обеспечить комбинированную терапию тремя препаратами (дапсон, рифампицин, клофазимин) всех больных и снять с учёта пациентов, прошедших полный курс этого лечения, к 2000 г. число состоящих на учёте уменьшилось до 600–700 тыс. человек. В то же время уже в XXI в. ежегодно регистрируют от 500 тыс. до 800 тыс. новых случаев лепры, всё более насущной становится проблема рецидивов, и, как считают большинство специалистов, проблема элиминации лепры до единичных случаев продлится ещё на десятилетия. В настоящее время наиболее поражены лепрой страны Юго-Восточной Азии (Индия, Индонезия, Мьянма), некоторые страны Африки и Бразилия.

В России лепра никогда не имела широкого распространения. Максимум зарегистрированных больных (около 2500 человек) отмечался в начале 60-х гг. В начале 2007 г. на учёте состояли 580 человек, а за предыдущие десять лет зарегистрировано всего 14 новых больных.

В отсутствие специфической противолепрозной вакцины для профилактики лепры рекомендуется вакцина БЦЖ, но, по данным разных авторов, она защищает от лепры лишь на 20–70%. В ряде стран, в том числе и в России, проводят химио-профилактику лепры. Превентивное лечение одним из препаратов сульфонового ряда в течение 6–12 мес назначают лицам, проживающим совместно с больным лепрой (бактериовыделителем).

## ПАТОГЕНЕЗ

Развитие различных морфоклинических типов лепры, вызванной одним и тем же возбудителем, обусловлено особенностями (уровнем) Т-клеточного иммуните-

та, способностью к реакциям ГЗТ на антигены *M. leprae*. При несостоятельности клеточного иммунного ответа в сочетании с активной продукцией гуморальных антител развивается лепроматозный тип лепры, а при интенсивном клеточном ответе по  $Th_1$ -типу — туберкулоидный тип лепры. Поскольку *M. leprae* — облигатные внутриклеточные паразиты клеток системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ), макрофаг занимает центральное место в системе иммунных реакций при лепре. При лепроматозном типе лепры (рис. 17-9, см. ☞) клетки СМФ представлены как обычными макрофагами, так и крупными клетками, содержащими большие количества *M. leprae* (рис. 17-10, см. ☞) с различной степенью вакуолизации цитоплазмы («лепрозные клетки», или «клетки Вирхова»), а при туберкулоидном типе лепры, т.е. при малобактериальных формах, — эпителиоидными клетками и типичными клетками Лангханса. При туберкулоидном типе лепры (рис. 17-11, см. ☞) чёткие фокусы эпителиоидных клеток окружены лимфоидным бордюром (туберкулоидный бугорок); гранулёма достигает непосредственно эпидермиса; отмечают признаки гиперчувствительности (глубокая эрозия эпидермиса, утолщение и центральный казеоз кожных нервов, фибриноидный некроз в дерме, наличие гигантских клеток Лангханса). Мелкие нервы обычно не определяются, так как они разрушены или сильно инфильтрированы. *M. leprae* обнаруживают с трудом в виде единичных клеток в ткани утолщённого нерва или они не выявляются.

При недифференцированной форме лепры гранулёма не развивается, а возникает инфильтрат простой воспалительной структуры с большим или меньшим содержанием *M. leprae*, расположенных внутриклеточно.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Для лепры характерны крайне длительный и неопределённый инкубационный период (от нескольких месяцев до 20 лет и более; в среднем 3–7 лет), большое разнообразие клинических симптомов, отсутствие чётких признаков течения.

Современная классификация лепры Ридли–Джоплинга (1966) основана на зависимости клинических симптомов болезни и результатов гистопатологических, бактериоскопических и иммунобиологических исследований от состояния иммунологической реактивности больных к *M. leprae*. Лепрозный процесс рассматривают как непрерывный спектр иммунопатологических изменений между туберкулоидным и лепроматозным типами лепры, называемыми полярными типами, с выделением трёх пограничных групп: погранично-лепроматозной, пограничной, погранично-туберкулёзной и одной недифференцированной формы.

В качестве продромальных при лепре иногда выступают признаки периферической вегетативной недостаточности и симптомы рефлекторно-сосудистых расстройств (мраморность кожи, цианоз, отёки кистей и стоп, нарушения пото- и салоотделения), а также слабость, ломота, парестезии, кровотечения из носа. В начале развития манифестных форм заболевания, как правило, отмечают диффузные изменения окраски кожного покрова, одиночные или множественные пятнистые высыпания, варьирующие по локализации, форме, размерам и окраске (эритематозные, гипопигментные, гиперпигментные, синюшные, с буроватым оттенком), усиливающиеся парестезии. В более поздних стадиях болезни возникают ограниченные или разлитые кожные инфильтраты, папулы, бугорки, узлы, ринит и высыпания на слизистых оболочках верхних дыхательных путей, лепрозный пемфигус, выпадение бровей и ресниц (мадароз), амиотрофия, ломкость ногтей, ихтиозиформные признаки, язвы и другие трофические расстройства, грубые нарушения поверхностных видов чувствительности.

Кожные проявления туберкулоидного типа лепры (ТТ-лепры), в зависимости от стадии болезни, имеют вид одиночных или множественных пятен с чёткими краями, а также папулёзных элементов, бляшек, саркоидных и кольцевидных бордюрных элементов с чётко очерченным приподнятым краем (рис. 17-12, см. ☞).



Характерный признак высыпаний туберкулоидного типа лепры на коже — рано обнаруживаемое уменьшение болевой, температурной и тактильной чувствительности на них, обычно выходящее на 0,5 см за видимые границы поражений, нарушение потоотделения и выпадение пушковых волос. При регрессе высыпаний туберкулоидного типа лепры на их месте остаются гипопигментные пятна, а в случае более глубокой инфильтрации — атрофия кожи.

Начальные высыпания при лепроматозном типе лепры (ЛЛ-лепры) чаще всего имеют вид многочисленных эритематозных, эритематозно-пигментных или эритематозно-гипопигментных пятен, характерные признаки которых — небольшие размеры, симметричное расположение и отсутствие чётких границ. Чаще пятна возникают на лице, разгибательных поверхностях кистей и предплечий, голенях и ягодицах (рис. 17-13, см. ☞). Поверхность их обычно гладкая и блестящая. Со временем первоначальный красный цвет пятен приобретает бурый или желтоватый оттенок. Чувствительность и потоотделение в пределах пятен не нарушены, пушковые волосы сохраняются. В дальнейшем нарастает инфильтрация кожи, сопровождающаяся усиленной функцией сальных желёз, и кожа в области пятен становится блестящей, лоснящейся. Расширенные фолликулы пушковых волос придают коже вид «апельсиновой корки». При усиливающейся инфильтрации кожи лица естественные морщины и складки углубляются, надбровные дуги резко выступают, спинка носа расширяется, щёки, подбородок, а нередко и губы имеют дольчатый вид (львиная морда — *facies leonina*). Инфильтрация кожи лица при лепроматозном типе лепры, как правило, не переходит на волосистую часть головы. У большинства больных инфильтраты отсутствуют также на коже локтевых и подколенных сгибательных поверхностей, подмышечных впадин и вдоль позвоночника (иммунные зоны).

Часто уже в ранних стадиях заболевания в области инфильтратов возникают одиночные или множественные бугорки и узлы (лепромы), размеры которых варьируют от просяного зерна до 2–3 см в диаметре. Лепромы резко отграничены от окружающей кожи, безболезненны. Наиболее частым исходом их развития, если не проводится противопропозное лечение, бывает изъязвление. Во всех случаях лепроматозного типа лепры отмечают поражения слизистой оболочки носоглотки. Она выглядит гиперемированной, сочной, испещрена небольшими эрозиями. В дальнейшем здесь возникают лепромы и инфильтрация, образуются массивные корки, резко затрудняющие дыхание. Распад лепром на хрящевой перегородке носа приводит к её перфорации и деформации носа («провалившаяся» спинка носа). В очень запущенных случаях заболевания может наблюдаться изъязвление лепром на слизистой оболочке нёба. Поражение области голосовых связок может вызвать резкое сужение голосовой щели, афонию. Если генерализация лепроматозного типа лепры наступила до периода полового созревания, то нередко отмечают недоразвитие вторичных половых признаков, у мужчин — гинекомастию. Периферическая нервная система вовлекается в процесс в поздних стадиях развития лепроматозного типа лепры, поэтому в течение длительного времени нарушения кожных видов чувствительности могут отсутствовать.

В клинической картине других разновидностей лепры в различном соотношении выражены признаки обоих полярных типов заболевания (пограничные состояния).

Поражения периферической нервной системы раньше или позже обнаруживаются при всех формах лепры. Особенность лепрозных невритов — их восходящий характер и островковый (рамускулярный) тип расстройства чувствительности, что обусловлено разрушением нервных окончаний в очагах высыпаний, поражением кожных веточек нервов и отдельных нервных стволов. Чаще всего именно поражение периферической нервной системы приводит к инвалидности (отсутствие кожных видов чувствительности, амиотрофия, контрактуры, параличи, нейротрофические язвы, остеомиелит, мутиляции, лагофтальм).

После внедрения в практику эффективных противолепрозных препаратов заболевание перестало фигурировать в качестве причин смерти, а показатели средней продолжительности жизни у больных лепрой превышают таковые в остальной популяции.

## ДИАГНОСТИКА

Диагностика лепры основывается на выявлении дерматологических и неврологических симптомов болезни и оценке результатов функциональных и лабораторных исследований. Большое значение придают анамнезу, проживанию в эндемической зоне, контакту с больными лепрой. Поскольку у больного человека длительно (годами) отсутствует субъективное ощущение болезни (отсутствие повышенной температуры, боли и зуда в области высыпаний), для своевременного её выявления обязательно осматривать пациента при хорошем освещении. Необходимо провести неврологическое обследование, чтобы обнаружить утолщённые нервные стволы и кожные нервные веточки (особенно в области высыпаний на коже).

Стандарт диагностики лепры включает:

- осмотр всего кожного покрова, а также слизистых оболочек верхних дыхательных путей;
- пальпацию нервных стволов и кожных веточек нервов;
- обследование конечностей для обнаружения амиотрофии и контрактур;
- постановку функциональных проб в очагах кожных поражений (выявление нарушений различных видов чувствительности кожи, проба на потоотделение, проба с никотиновой кислотой и др.);
- бактериоскопическое исследование, позволяющее обнаружить кислотоустойчивые микобактерии в мазках из скарификатов кожи;
- патогистологическое исследование кожи, взятой из края очага поражения, с окраской по Цилю–Нильсену для выявления *M. leprae*.

## Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят со многими заболеваниями кожи и периферической нервной системы: бугорковым сифилидом, сифилитическими гуммами, токсидермией, многоформной экссудативной эритемой, красным плоским лишаём, туберкулёзом кожи, саркоидозом, грибовидным микозом, ретикулёзом, лейшманиозом, узловой эритемой, трофическими и прободными язвами стоп различной этиологии и др. О туберкулоидном типе лепры свидетельствуют характер высыпаний и нарушение в них поверхностных видов чувствительности (иногда — выявление единичных *M. leprae* при гистологическом исследовании). Верифицирующий признак при лепроматозном типе лепры, помимо клинических симптомов, — обнаружение большого количества *M. leprae*.

## Показания к консультации других специалистов

Поскольку при лепре, помимо высыпаний на коже, можно обнаружить неврологические и амиотрофические поражения, трофические язвы и остеомиелиты, поражения глаз и органов дыхания, больным показаны консультации дерматолога, невропатолога, хирурга, офтальмолога, оториноларинголога.

Больных с лепроматозным типом лепры, а также пациентов с погранично-лепроматозной и пограничной формами лепры, относящихся к бактериовыделителям (открытые формы), необходимо по эпидемическим показаниям госпитализировать в противолепрозные учреждения. Показано, что после 3–6 мес активного лечения они перестают выделять бактерии в окружающую среду. Госпитализации также подлежат больные с любыми другими формами лепры в стадии обострения процесса (реактивные состояния). Больные с туберкулоидными формами лепры после установления диагноза могут проходить амбулаторное лечение (вопрос об этом и о переводе на диспансерное наблюдение решает комиссия врачей противолепрозного учреждения). Больные должны соблюдать предписанный им индиви-

дуальный эпидемический режим; каких-либо других требований к режиму нет. Рацион должен быть богат белками, содержать небольшое количество жира.

## ЛЕЧЕНИЕ

Для лечения бактериовыделителей ВОЗ рекомендует следующую помесечную схему комбинированной терапии. В первый день назначают три препарата: дапсон (100 мг), рифампицин (600 мг) и клофазимин (300 мг), а в последующие дни в течение месяца — по два препарата (100 мг дапсона и 50 мг клофазимина). Затем цикл повторяют (без перерыва). Длительность курса не менее двух лет (до исчезновения *M. leprae* в биоптатах кожи). Больным туберкулоидной и погранично-туберкулоидной формой лепры с самого начала назначают по такой же схеме два препарата: в первый день — 100 мг дапсона и 600 мг рифампицина, а затем, в течение месяца, — дапсон по 100 мг. В России из группы препаратов сульфонового ряда производят димочифон. В качестве препаратов второго ряда для лечения больных лепрой применяют этионамид и протионамид. Для купирования острых лепрозных реакций назначают глюкокортикоиды, НПВС, анальгетики, витамины, средства, улучшающие нервную проводимость и предупреждающие развитие мышечных атрофий, десенсибилизирующие препараты и иммуномодуляторы. Из дополнительных методов лечения по показаниям применяют физиотерапевтические (лечение невритов) и хирургические (остеомиелиты).

## Прогноз

При своевременно поставленном диагнозе прогноз благоприятный. При поздней диагностике и несвоевременно начатом лечении возможны инвалидизирующие последствия. При ранней диагностике и хорошей переносимости комбинированного лечения трудоспособность не страдает.

## Диспансеризация

Пациентов, находящихся на диспансерном учёте, не реже двух раз в год должен осматривать врач-лепролог или дерматолог. Периодически по решению противолепрозного учреждения, наблюдающего больного, ему назначают противорецидивные курсы специфического лечения, проводят общеукрепляющие мероприятия. Отдых в бальнеологических санаториях больным, завершившим лечение, противопоказан.

## ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Пациенты, особенно с нарушением кожной чувствительности, должны ежедневно осматривать свои конечности, чтобы своевременно обнаружить травмы и ожоги и провести соответствующее лечение. Они должны регулярно принимать назначаемые им противорецидивные курсы химиотерапии, несмотря на субъективно хорошее самочувствие и отсутствующие признаки активации заболевания.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Абдиров Ч.А., Ющенко А.А., Вдовина Н.А. Руководство по борьбе с лепрой. — Каракалпакстан: Нукус, 1987. — 172 с.

Ещанов Т.Б., Абдиров Ч.А., Ющенко А.А. и др. Организационные и научные основы ликвидации лепры в Каракалпакской эндемической зоне. — Каракалпакстан: Нукус, 2003. — 168 с.

Иванов О.Л., Молочков В.А., Бутов Ю.С. и др. Кожные и венерические болезни. — М., 2006. — С. 150–154.

Кожные болезни и инфекции, передающиеся половым путём / Под ред. Ю.С. Бутова. — М.: Медицина, 2002. — С. 105–109.

Фитцпатрик Т., Джонсон Р., Вулф К. и др. Дерматология // Атлас-справочник. — М.: Практика, 1999. — С. 666–671.

Ющенко А.А. Лепра // Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей: В 2 т. — М.: Медицина, 1999. — Т. 1. — С. 345–390.

Britton W.J., Lockwood D.N.J. Leprosy // Lancet. — 2004. — Vol. 363. — P. 1209–1219.

Hastings R.C. Leprosy. — Edinburgh; Lond.; Melbourne; N.Y.: Churchill Livingstone, 1985. — 331 p.

McDougall A.C., Yuasa Y. A New Atlas of Leprosy. — Japan, 2002. — P. 76.

Scollard D.M., Adams L.B., Gillis T.P. et al. The continuing Challenges of Leprosy // Clin. Microbiol. Rev. — 2006. — Vol. 19. — P. 338–381.

## РИККЕТСИОЗЫ

Риккетсиозы — группа острых трансмиссивных инфекционных болезней, вызываемых риккетсиями и характеризующихся развитием генерализованного васкулита, интоксикации, поражением ЦНС, специфическими высыпаниями на коже. В эту группу не включены бартонеллёзы (доброкачественный лимфоретикулёз, болезнь Карриона, бацилярный ангиоматоз, бацилярный пурпурный гепатит) и эрлихиозы (лихорадка сеннетсу, моноцитарный и гранулоцитарный эрлихиозы).

### КОДЫ ПО МКБ-10

A75. Сыпной тиф.

A79.0. Другие риккетсиозы.

### ЭТИОЛОГИЯ

Представители родов *Rickettsia* и *Coxiella* семейства *Rickettsiaceae* — грамотрицательные бактерии, облигатные внутриклеточные паразиты, не растущие на питательных средах. Для их культивирования используют куриные эмбрионы и их фибробласты, культуры клеток млекопитающих. Обладают выраженным плеоморфизмом: в зависимости от фазы инфекционного процесса могут иметь кокковидную или короткую палочковидную форму. Ядро отсутствует; ядерная структура представлена зёрнышками, содержащими ДНК и РНК. Риккетсии плохо воспринимают основные анилиновые красители, поэтому обычно для их окраски используют метод Романовского–Гимзе. Бактерии содержат термолabile белковые токсины и ЛПС — группоспецифический антиген со свойствами эндотоксина, сходный с антигеном штаммов *Proteus vulgaris*. Риккетсии обладают гемолитической активностью, малоустойчивы в окружающей среде, чувствительны к нагреванию и воздействию дезинфицирующих средств (за исключением кокциелл Бернета), но в высушенном состоянии и при низких температурах сохраняются длительное время. Чувствительны к антибиотикам группы тетрациклинов, фторхинолонов.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Все риккетсиозные заболевания подразделяются на антропонозы (сыпной тиф, рецидивирующий сыпной тиф) и природно-очаговые зоонозы (остальные инфекции, вызванные риккетсиями). В последнем случае источник инфекции — мелкие грызуны, рогатый скот и другие животные, а переносчик — кровососущие членистоногие (клещи, блохи и вши).

Риккетсиозы — широко распространённые заболевания, регистрируемые на всех континентах. В развивающихся странах они составляют 15–25% всех лихорадочных заболеваний неясной этиологии, в России — не более 0,01% всех инфекционных заболеваний.

### ПАТОГЕНЕЗ

Проникая через кожные покровы, риккетсии размножаются в месте внедрения. При некоторых риккетсиозах возникает местная воспалительная реакция с формированием первичного аффекта. Затем происходит гематогенная диссеминация возбудителя, вследствие чего развивается генерализованный бородавчатый васкулит (высыпания на коже, поражение сердца, оболочек и вещества головного мозга с формированием инфекционно-токсического синдрома).

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В большинстве современных классификаций выделяют три группы риккетсиозов.

- Группа сыпного тифа:
  - ✦ эпидемический сыпной тиф и его рецидивирующая форма — болезнь Брилла (антропоз, возбудитель — *Rickettsia prowazekii* Rocha-Lima, переносчики — вши);
  - ✦ эпидемический (крысиный) сыпной тиф (возбудитель *Rickettsia mooseri*, резервуар возбудителя — крысы и мыши, переносчики — блохи);
  - ✦ лихорадка цуцугамуши, или японская речная лихорадка (возбудитель — *Rickettsia tsutsugamuchi*, резервуар — грызуны и клещи, переносчики — клещи).
- Группа пятнистых лихорадок:
  - ✦ пятнистая лихорадка Скалистых гор (возбудитель — *Rickettsia rickettsii*, резервуар — животные и птицы, переносчики — клещи);
  - ✦ марсельская, или средиземноморская, лихорадка (возбудитель — *Rickettsia conori*, резервуар — клещи и собаки, переносчики — клещи);
  - ✦ австралийский клещевой риккетсиоз, или североавстралийский клещевой сыпной тиф (возбудитель — *Rickettsia australis*, резервуар — мелкие зверьки, переносчики — клещи);
  - ✦ клещевой сыпной тиф Северной Азии (возбудитель — *Rickettsia sibirica*, резервуар — грызуны и клещи, переносчики — клещи);
  - ✦ везикулёзный, или осповидный, риккетсиоз (возбудитель — *Rickettsia acari*, резервуар — мыши, переносчики — клещи).
- Прочие риккетсиозы: ку-лихорадка (возбудитель — *Coxiella burnetii*, резервуар — многие виды диких и домашних животных, клещи, переносчики — клещи).

## ДИАГНОСТИКА

### Клиническая диагностика

Все риккетсиозы человека — остро протекающие циклические заболевания (за исключением ку-лихорадки, при которой возможно хроническое течение) с выраженной интоксикацией, характерными симптомами поражения сосудистой и ЦНС, типичной экзантемой (кроме ку-лихорадки). Каждому риккетсиозу свойственна определённая клиническая картина. Так, клинические признаки клещевых риккетсиозов возникают на 6–10-й день после укуса клеща и включают возникновение первичного аффекта на месте присасывания клеща, представляющего собой типичный инокуляционный струп («*tache noir*»), и регионарный лимфаденит.

### Лабораторная диагностика

Заключается в выявлении возбудителя и специфических антител.

Выделение возбудителя — абсолютный диагностический критерий. Риккетсии выращивают на клеточных культурах тканей. Их выделяют преимущественно из крови, биопсийных образцов (желательно — из области инокуляционного струпа) или биомассы клещей. Работать с риккетсиями позволяет только в специально оборудованных лабораториях, имеющих высокую степень защиты, поэтому выделение возбудителя осуществляют редко (обычно — для научных целей).

Диагностируют риккетсиозы с помощью серологических методов: РНГА, РСК с риккетсиозными антигенами, РИФ и РНИФ, позволяющей определять раздельно IgM и IgG. Микроиммунофлуоресценцию считают референтным методом. Широкое распространение получил ИФА, который используют для идентификации возбудителя, определения его антигенов и специфических антител.

До настоящего времени применяют РА Вейля–Феликса, основанную на том, что сыворотка крови больных риккетсиозом способна агглютинировать штаммы ОХ<sub>19</sub>, ОХ<sub>2</sub> и ОХ<sub>к</sub> *Proteus vulgaris*.

### ЛЕЧЕНИЕ

В основе лечения риккетсиозов лежит этиотропная терапия. Препараты выбора — тетрациклин (по 1,2–2 г/сут в четыре приёма) и доксициклин (по 0,1–0,2 г/сут однократно). Возможно применение хлорамфеникола в дозе 2 г/сут в четыре приёма. Антибиотикотерапию проводят до 2–3-го дня после нормализации температуры.

### прогноз

При своевременном полноценном этиотропном лечении в подавляющем большинстве случаев наступает полное выздоровление. При злокачественно протекающих риккетсиозах, например при вшивом (эпидемическом) сыпном тифе, пятнистой лихорадке Скалистых гор и лихорадке цуцугамуши в отсутствие специфического лечения (антибактериальная терапия) в 5–20% случаев наступает летальный исход. При ку-лихорадке возможна хронизация процесса.

### ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика риккетсиозов: борьба с переносчиками (например, со вшами при сыпном тифе), дезинсекция с использованием современных эффективных инсектицидов, применение репеллентов, защитных костюмов (при нападении клещей).

Запрещено употреблять в пищу молоко и мясо больных и вынужденно забитых животных. При нападении клеща или пребывании людей в эндемичном очаге для экстренной профилактики рекомендуется применять доксициклин и азитромицин. При некоторых риккетсиозах (сыпной тиф, ку-лихорадка) проводят активную иммунизацию.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Лобан К.М., Лобзин Ю.В., Лукин Е.П. Риккетсиозы человека. — М., 2002. — 476 с.  
Малеев В.В. Обзор Европейских рекомендаций по диагностике клещевых бактериальных инфекций // Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия. — 2005. — № 2. — С. 130–153.  
Тарасевич Н.В. Современные представления о риккетсиозах // Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия. — 2005. — № 2. — С. 119–129.  
Определитель бактерий Берджи: В 2 т. — М.: Мир, 1997. — С. 368–432.

## Сыпной тиф

Острый антропонозный риккетсиоз с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя, способный к массовому распространению. Для этого заболевания характерны тяжёлое циклическое течение, развитие генерализованного васкулита, розеолезно-петехиальной сыпи и преимущественное поражение нервной и сердечно-сосудистой системы.

Различают и отдельно регистрируют две формы сыпного тифа:

- эпидемический (вшиный) сыпной тиф;
- рецидивирующий сыпной тиф (болезнь Брилла).

### ЭПИДЕМИЧЕСКИЙ СЫПНОЙ ТИФ

Синонимы: исторический, головной, вшиный сыпной тиф, военный, голодный тиф, тюремная лихорадка, лагерная лихорадка; typhus exanthematicus (лат.); epidemic typhus fever.

### Код по МКБ-10

A75.0. Эпидемический сыпной тиф.



## Этиология

Возбудитель сыпного тифа — риккетсия Провачека (*R. prowazekii*) — полиморфный граммотрицательный микроорганизм размером от 0,5 до 1 мкм, облигатный внутриклеточный паразит.

Риккетсии Провачека культивируют на куриных эмбрионах, в культуре тканей и в лёгких мышей. Риккетсии быстро погибают во влажной среде, но в высушенном состоянии долго сохраняют жизнеспособность (в фекалиях вшей — более 3 мес), хорошо переносят низкие температуры, чувствительны к дезинфицирующим средствам [НСНО-метаналь (формалин\*), бензолсульфохлорамид-натрия (хлорамин Б\*), фенол, кислоты, щёлочи и др.] в концентрациях, обычно применяемых для дезинфекции.

Возбудитель эпидемического сыпного тифа содержит термолабильный токсин белковой природы.

Риккетсии Провачека чувствительны к тетрациклам, хлорамфениколу (левомицетину\*), рифампицину и препаратам группы фторхинолонов.

## Эпидемиология

Сыпной тиф — антропонозное заболевание. Источник и резервуар инфекции — человек, больной эпидемическим или рецидивирующим сыпным тифом (болезнь Брилла). Период заразности соответствует продолжительности риккетсиемии и составляет примерно 20–21 день: последние 2–3 дня инкубационного периода, весь лихорадочный период (16–17 дней) и ещё 2–8 дней после нормализации температуры.

Основной механизм заражения трансмиссивный. Переносчики риккетсий — вши, преимущественно платяные (*Pediculus humanus corporis*), значительно реже головные (*Pediculus humanus capitis*). При отсутствии педикулёза больной не опасен для окружающих.

Риккетсии проникают в пищеварительный аппарат вши при кровососании больного, размножаются в эпителиальных клетках и после их разрушения попадают в просвет кишечника и в фекалии вши. Вошь становится заразной через 5–6 дней после кровососания и сохраняет заразность до гибели от риккетсиоза (приблизительно около 2 нед). При каждом кровососании у вши происходит акт дефекации, на кожу попадают испражнения вши, содержащие огромное количество риккетсий. При укусе вошь впрыскивает в кожу ферментные вещества, вызывающие зуд. Человек инфицируется в результате проникновения риккетсии через повреждения кожи (ссадины, расчёсы) вследствие втирания фекалий вшей и частиц кишечной трубки раздавленных заражённых паразитов.

Вши чувствительны к температурному режиму и быстро покидают тела умерших и заболевших с высокой температурой тела, переползая на здоровых людей.

В казуистических случаях возможно заражение воздушно-пылевым путём при вдыхании высохших фекалий вшей или при попадании этих фекалий на конъюнктиву глаз. Известны случаи инфицирования аэрозольным путём в результате вдыхания заражённых риккетсиями пылевых частиц при встряхивании грязного белья, а также при переливании крови, взятой у доноров в последние дни инкубационного периода.

Больной человек не выделяет риккетсии Провачека ни с одним из секретов. После перенесённого заболевания формируется длительный иммунитет, который может быть нестерильным, в связи с чем у некоторых переболевших (до 10%) через 20–40 лет при снижении иммунитета может возникнуть повторный (рецидивный) сыпной тиф — болезнь Брилла.

Риккетсии, циркулирующие в Северной Америке (*R. Canada*), передаются клещами.

Некоторые эпидемиологические особенности сыпного тифа:

- заболеваемость в зимне-весенний период;
- отсутствие эндемичных очагов;
- влияние социальных факторов: педикулёза, плохих санитарно-гигиенических условий, скученности, массовой миграции, отсутствия централизованного водоснабжения, бань, прачечных;
- возникновение эпидемий во время войн и стихийных бедствий;
- риск заболевания у людей без определённого места жительства, а также у работников сфер обслуживания: парикмахерских, бань, прачечных, ЛПУ, транспорта и т.д.;
- более частое возникновение болезни у мужчин 15–30 лет.

### Меры профилактики

Профилактика сыпного тифа направлена на борьбу с педикулёзом (приложение № 4 к приказу Минздрава РФ от 26.11.98 № 342).

Лиц с повышенным риском заражения вакцинируют вакциной Е (сыпнотифозной комбинированной живой сухой) в дозе 0,25 мл подкожно однократно с ревакцинацией через 1 год или вакциной сыпнотифозной химической сухой в дозе 0,5 мл подкожно однократно с ревакцинацией через 4 мес.

В соответствии с Приказом МЗ РФ № 342 от 26.11.98 «Об усилении мероприятий по профилактике сыпного тифа и борьбе с педикулёзом» в очаге инфекции проводят санитарную обработку больных, камерную дезинфекцию постельных принадлежностей, одежды и белья. За контактными лицами наблюдают в течение 25 дней. В связи с трудностями клинической диагностики, сходством сыпного тифа с целым рядом других заболеваний, сопровождающихся лихорадкой, необходимостью своевременной диагностики каждого случая всем больным с лихорадкой более 5 дней следует проводить двукратное (с интервалом 10–14 дней) серологическое обследование на сыпной тиф.

### Патогенез

Воротами инфекции служат мелкие повреждения кожи (чаще расчёсы). Уже через 5–15 мин риккетсии попадают в кровь, где некоторая часть их гибнет под действием бактерицидных факторов. А основная масса возбудителей проникает в эндотелий сосудов. В цитоплазме этих клеток происходит активное размножение риккетсий, что вызывает набухание, деструкцию и десквамацию эндотелия с развитием риккетсиемии. В крови часть риккетсий погибает, высвобождая эндотоксин, другая часть микроорганизмов внедряется в ещё не повреждённые клетки эндотелия мелких сосудов разных органов. Данный цикл без видимых клинических проявлений повторяется до тех пор, пока в организме не накопится достаточное количество риккетсий и их токсинов, что приведёт к соответствующим функциональным и органическим изменениям в сосудах, органах и тканях. Этот процесс соответствует инкубационному периоду и первым 2 дням лихорадочного периода.

Циркулирующий в крови риккетсиозный эндотоксин (ЛПС-комплекс) оказывает вазодилатационный эффект в системе мелких сосудов — капиллярах, прекапиллярах, артериолах, венах, вызывая нарушение микроциркуляции, вплоть до образования паралитической гиперемии с замедлением тока крови, снижением диастолического АД, развитием тканевой токсической гипоксии и возможным формированием ДВС-синдрома.

### Патоморфология

При размножении риккетсий и гибели клеток эндотелия формируются специфические сыпнотифозные гранулёмы.

Патоморфологическая основа сыпного тифа — генерализованный деструктивно-пролиферативный эндovasкулит, включающий три компонента:



- тромбообразование;
- деструкцию сосудов стенки;
- клеточную пролиферацию.

Вокруг поражённых сосудов во всех органах и тканях, кроме печени, костного мозга и лимфатических узлов, возникает очаговая клеточная пролиферация, скопление полиморфных клеточных элементов и макрофагов с формированием специфических сыпнотифозных гранулём, именуемых узелками Попова–Давыдовского. Больше всего их в коже, надпочечниках, миокарде и, особенно, в сосудах, оболочках и веществе головного мозга. В ЦНС поражения наблюдаются преимущественно в сером веществе продолговатого мозга и ядрах черепных нервов. Аналогичную картину отмечают в симпатических ганглиях, в частности шейных (с этим связаны гиперемия и одутловатость лица, гиперемия шеи, инъекция сосудов склер). Значительные повреждения происходят в прекапиллярах кожи и миокарда с проявлением экзантемы и развитием миокардита соответственно. Патологический процесс в надпочечниках обуславливает коллапс сосудов. В тяжёлых случаях возможно более глубокое поражение сосудов с сегментарным или круговым некрозом. В очагах деструкции эндотелия сосудов образуются тромбы, создавая предпосылки для возникновения тромбоза, тромбоза, тромбоза.

Изменения в органах можно охарактеризовать как сыпнотифозный энцефалит, интерстициальный миокардит, гранулематозный гепатит, интерстициальный нефрит. Интерстициальные инфильтраты обнаруживают также в крупных сосудах, эндокринных железах, селезёнке, костном мозге.

Обратное развитие морфологических изменений начинается с 18–20-го дня после начала болезни и завершается к концу 4–5-й недели, а иногда и в более поздние сроки.

У погибших отмечают миокардит, кровоизлияния в надпочечниках, увеличение селезёнки, отёк, набухание и кровоизлияния в мозговых оболочках и веществе головного мозга.

### Клиническая картина

Инкубационный период длится от 5 до 25, чаще 10–14 дней.

Сыпной тиф протекает циклически:

- начальный период — первые 4–5 дней (от повышения температуры до появления сыпи);
- период разгара — 4–8 дней (от появления сыпи до окончания лихорадочного состояния);
- период выздоровления — со дня нормализации температуры до исчезновения всех клинических симптомов.

#### Начальный период

Продромальные явления обычно отсутствуют, иногда в конце инкубационного периода возникают слабая головная боль, ломота в теле, познабливание. Болезнь начинается остро — с прогрессивно нарастающих симптомов интоксикации (головная боль, слабость, мышечные боли, сухость во рту, жажда, потеря аппетита, головокружение). Через 2–4 дня постоянная диффузная головная боль становится нестерпимой, усиливаясь при перемене положения тела, разговоре, малейшем движении. Возможна повторная рвота.

Температура тела достигает максимума (38,5–40,5 °C и выше) ко 2–3-му дню болезни. Повышение температуры имеет постоянный, реже ремиттирующий характер (с кратковременными «врезами» на 4-й, 8-й и 12-й день болезни).

Больные страдают от своеобразной бессонницы: сначала засыпают, но часто просыпаются от устрашающих, неприятных сновидений. В этот период регистрируют мышечные и суставные боли, раздражительность, беспокойство, эйфорию, возбуждение или заторможенность.

Характерен внешний вид больных: лицо гиперемированное, одутловатое, глаза красные («кроличьи») вследствие инъекции сосудов склер. Отмечают умеренный цианоз губ, гиперемию кожи шеи и верхней части грудной клетки. Кожа сухая на ощупь, горячая.

Язык суховат, не утолщён, обложен белым налётом. С 3-го дня болезни можно наблюдать появление пятен, симптом Киари–Авцына — точечные кровоизлияния в переходные складки конъюнктивы, энантему на мягком нёбе (симптом Розенберга), положительные симптомы щипка и жгута, которые предшествуют появлению экзантемы.

Характерны умеренная тахикардия и приглушённость тонов сердца, гипотония, умеренная одышка. С 3–4-го дня отмечают увеличение печени и селезёнки.

За сутки до появления сыпи возможен «врез» температурной кривой.

### **Период разгара**

На 4–6-й день заболевания наблюдают появление обильной полиморфной розеолезно-петехиальной сыпи. Первые элементы определяют за ушами, на боковых поверхностях шеи с последующим распространением на кожу боковых поверхностей туловища, груди, живота, сгибательных поверхностей рук и внутренних поверхностей бёдер. На лице, ладонях и подошвах сыпь бывает очень редко. Размеры элементов обычно не превышают 3–5 мм. Для болезни характерен полиморфизм сыпи. Различают розеола, розеола со вторичными петехиями, реже первичные петехии. Подсыпаний, как правило, не бывает. Появление новых петехий — плохой прогностический признак. Розеола исчезают бесследно через 2–4 дня, а петехии — через 7–8 дней, оставляя бурую пигментацию («нечистота кожи»).

У подавляющего большинства больных регистрируют относительную и абсолютную тахикардию, пульс слабого наполнения и напряжения. Границы сердца расширены, тоны глухие. Часто выслушивают систолический шум на верхушке. АД, особенно диастолическое, падает, что связано с сосудорасширяющим действием токсина риккетсий, угнетением деятельности вазомоторного центра, симпатического отдела нервной системы и надпочечников.

Часто возникает одышка. На высоте болезни выявляют трахеобронхит и очаговую пневмонию. Язык сухой, обложен густым серо-грязным налётом, может принимать бурую окраску, нередко возникают глубокие трещины. У большинства больных отмечают значительное ухудшение аппетита, жажду, задержку стула и метеоризм. Диурез уменьшен, но одновременно с «температурными кризами» возможно его увеличение. У некоторых больных отмечают парадоксальную ишурию, когда при переполненном мочевом пузыре происходит мочеиспускание каплями.

Поражение нервной системы проявляется кроме головной боли и бессонницы изменением поведения больного. Характерны двигательное беспокойство, сменяемое адинамией, быстрая истощаемость, эйфория, суетливость, говорливость, раздражительность, иногда плаксивость. Возможен бред, сопровождающийся галлюцинациями устрашающего характера. Психические расстройства бывают при тяжёлом течении болезни с проявлением энцефалита.

С поражением ЦНС связаны и другие типичные для сыпного тифа симптомы: амимия или гипомимия, одно- или двусторонняя сглаженность носогубной складки, мышечный тремор, симптом Говорова–Годелье, дизартрия, дисфагия, нистагм, снижение слуха, гиперестезия кожи, менингеальные симптомы. В тяжёлых случаях на фоне высокой температуры тела у некоторых больных нарушается сознание, речь становится бессвязной, поведение немотивированным (*status typhosus*).

Исследование цереброспинальной жидкости в ряде случаев свидетельствует о серозном менингите (незначительное повышение содержания белка, умеренный лимфоцитарный плеоцитоз) или менингизме (отклонения от нормы в СМЖ не обнаруживают).

Характерных изменений гемограммы нет. Имеют место тромбоцитопения, умеренный лейкоцитоз, нейтрофильная реакция, чаще с палочкоядерным сдвигом, эозинопения, лимфопения, умеренное увеличение СОЭ.

### **Период выздоровления**

Первый признак выздоровления — нормализация температуры, обусловленная уменьшением интоксикации. При этом уменьшается выраженность тифозного статуса (просветление сознания) и признаков делирия. На 3–5-й день после снижения температуры восстанавливается частота пульса и дыхания, нормализуются АД, размеры печени и селезёнки. Постепенно угасает вся клиническая симптоматика.

На 12-й день апиреksии при отсутствии осложнений пациента можно выписывать. Полное выздоровление наступает примерно через месяц после нормализации температуры. Типичная слабость сохраняется 2–3 мес.

### **Осложнения**

Выделяют осложнения, связанные с характерным для сыпного тифа поражением сосудов и вызванные вторичной бактериальной инфекцией.

К первой группе относят коллапс, тромбоз, тромбоэмболию, тромбофлебит, эндартериит, разрывы сосудов головного мозга, поражение ядер черепно-мозговых нервов, полирадикулоневрит, кишечное кровотечение, миокардит, инфаркт, психозы периода реконвалесценции и более поздние. Вследствие сосудистых повреждений возникают пролежни и гангрена дистальных отделов конечностей. Критические состояния бывают обусловлены инфекционно-токсическим шоком, тромбоэмболией лёгочной артерии.

Ко второй группе относят вторичную пневмонию, отит, паротит, абсцессы, фурункулёз, пиелит, пиелостит, стоматит, флегмоны подкожной клетчатки.

### **Диагностика**

Диагноз устанавливают на основании клинико-эпидемиологических данных и подтверждают лабораторными тестами. Существенное значение имеют наличие педикулёза, характерный вид больного, интенсивная головная боль в сочетании с бессонницей, появление сыпи на 5-й день болезни, поражение ЦНС, гепатолиенальный синдром.

Выделение возбудителя, как правило, не проводят из-за сложности культивирования риккетсий, возможного только в специально оборудованных лабораториях с высокой степенью защиты.

Основной метод диагностики (стандарт диагностики) серологический: РСК, РНГА, РА, РНИФ, ИФА. При проведении РСК диагностически достоверным считают титр 1:160. Положительный результат в РНГА можно получить с 3–5-го дня болезни, диагностический титр этого метода составляет 1:1000. РА по сравнению с РНГА менее чувствительна и имеет диагностический титр 1:160. В РНИФ и ИФА определяют специфические IgM и IgG. Для достоверности диагностики необходимо использовать параллельно несколько серологических тестов, обычно РСК и РНГА.

Для выявления антигенов риккетсий Провачека можно использовать ПЦР.

### **Дифференциальная диагностика**

В начальном периоде сыпной тиф следует дифференцировать от гриппа, менингококковой инфекции, пневмонии, ГЛ, клещевого энцефалита и других состояний с проявлениями лихорадки; в период разгара дифференцируют от брюшного тифа, кори, псевдотуберкулёза, сепсиса и других лихорадочных заболеваний, сопровождающихся высыпаниями.

**Грипп** отличают более острое начало, резкая слабость, наличие постоянной обильной потливости (при сыпном тифе кожа в подавляющем большинстве случаев сухая), отсутствие одутловатости лица и амимии, а также симптома Говорова–Годелье. При гриппе отсутствует сыпь, селезёнка и печень не увеличены. Головная

боль локализуется обычно в области лба, надбровных дуг и в височных областях, характерна боль при надавливании на глазные яблоки и при движении ими. Интоксикация наиболее выражена в первые 3 дня болезни, со второго дня доминирует картина трахеита.

Дифференциацию сыпного тифа и **пневмоний** осуществляют, учитывая характеристики дыхания, физикальные данные, кашель, умеренную потливость, боль при дыхании в области груди, отсутствие сыпи, симптом Киари–Авцына, поражение ЦНС, рентгенологические данные и картину крови.

**Бактериальный менингит** дифференцируют от сыпного тифа по наличию более выраженного менингеального синдрома (ригидность мышц затылка, положительные симптомы Кернига и Брудзинского), а также по более высоким показателям лейкоцитоза с нейтрофилёзом. При анализе СМЖ у больных бактериальным менингитом выявляют цитоз и белок, а при сыпном тифе — явления менингизма.

При **ГЛ**, особенно с почечным синдромом, более выражена гиперемия лица и конъюнктивы, сыпь носит характер необильных точечных геморрагий, чаще выявляемых на боковых поверхностях туловища и в подмышечных областях. Характерны рвота, икота, боли в пояснице и животе, типичны жажда и олигурия. При этих заболеваниях наблюдают эритроцитоз, нормальную или увеличенную СОЭ, повышение мочевины и креатинина в крови, гематурию, протеинурию, цилиндрурию. Развитие геморрагических явлений происходит на фоне снижения температуры.

При **брюшном тифе** отмечают бледность лица, общую адинамию, вялость, брадикардию с дикротией пульса. Язык утолщён, обложен, с отпечатками зубов по краям. Характерны метеоризм и урчание в правой подвздошной области, а также увеличение печени и селезёнки в более поздние сроки. Сыпь скудная розеолезная, появляется позднее (не ранее 8-го дня болезни) на груди, животе и боковых поверхностях туловища с последующими подсыпаниями. В крови находят лейкопению с эозинопенией, палочкоядерный сдвиг с относительным лимфоцитозом, тромбоцитопению.

Дифференциацию с **клещевым сыпным тифом**, встречающимся в районах Сибири и Дальнего Востока, основывают на характерных для этого заболевания симптомах: на наличии у большинства больных первичного аффекта в месте укуса клеща и на развитии регионарного лимфаденита почти одновременно с первичным аффектом. Розеолезно-папулезная сыпь яркая, распространена по всему телу. Характерно появление высыпаний на 2–4-й день болезни.

При **орнитозе** важно наличие в эпиданамнезе контакта с птицами. Сыпь только розеолезная, и располагается она чаще гнездно на туловище и конечностях. В крови — лейкопения, эозинопения, относительный лимфоцитоз и резкое увеличение СОЭ. Характерна интерстициальная пневмония, подтверждённая рентгенологически.

**Сепсис** отличают от сыпного тифа по наличию септического очага и входных ворот инфекта. Для сепсиса характерны температура гектического характера, резкая потливость и озноб, геморрагические высыпания на коже, значительное увеличение селезёнки, чётко очерченные кровоизлияния ярко-красного цвета на слизистой глаза, анемия, лейкоцитоз с нейтрофилёзом, высокая СОЭ.

#### **Показания к консультации других специалистов**

При шоке, коллапсе необходима консультация реаниматолога, при выраженной неврологической симптоматике — невролога, при психозе — психиатра.

#### **Пример формулировки диагноза**

А75.0. Сыпной тиф средней тяжести. Осложнение: миокардит.

### **Лечение**

#### **Режим. Диета**

Всех больных с подозрением на сыпной тиф необходимо госпитализировать в инфекционную больницу (отделение). Им назначают строгий постельный

режим до 5–6-го дня нормализации температуры тела. Затем больным разрешают садиться, а с 8-го дня они могут ходить по палате, сначала под наблюдением медицинской сестры, а затем самостоятельно. У пациентов необходимо постоянно контролировать АД.

Специальную диету не назначают. Пища должна быть щадящей, довольно калорийной и содержащей витамины в суточной потребности.

Большое значение имеют туалет ротовой полости (профилактика гнойного паротита и стоматита) и гигиена кожи (профилактика пролежней).

### **Медикаментозная терапия**

В соответствии со стандартом лечения больным назначают в качестве препаратов первого ряда антибиотики группы тетрациклинов (тетрациклин, доксициклин) и хлорамфеникол. Антибиотики назначают в обычных терапевтических дозах: доксициклин внутрь по 0,1 г два раза в сутки, со второго дня — один раз в сутки; тетрациклин внутрь в суточной дозе 2 г в четыре приёма (детям 20–30 мг/кг). При непереносимости тетрациклинов можно назначать хлорамфеникол по 0,5 г четыре раза в сутки внутрь. Обычно длительность курса составляет 4–5 сут.

Для уменьшения интоксикации больному дают обильное питьё и внутривенно вводят 5% раствор глюкозы\*, изотонический раствор натрия хлорида, поляризующую смесь и тому подобные препараты, форсируя диурез. Для борьбы с сердечно-сосудистой недостаточностью назначают сердечные гликозиды, вазопрессоры, а также оксигенотерапию. При возбуждении, делирии проводят седативную терапию [барбитураты, диазепам (седуксен\*), галоперидол, натрия оксибутират, ремицидин].

При развитии ИТШ показано введение короткими курсами декстрана (реополиглюкин\*) в сочетании с глюкокортикоидами (преднизолон). Всем больным назначают рутозид (аскорутин\*), содержащий витамины С и Р, которые обладают сосудотонизирующим эффектом. Для предупреждения тромбоэмболических осложнений, особенно у пожилых больных, применяют антикоагулянты [в раннем периоде — гепарин натрия (гепарин), позднее — фениндион (фенилин\*) и др.] под контролем коагулограммы. Показаны анальгетики, жаропонижающие средства. При менингеальном синдроме проводят дегидратацию салуретиками (фуросемид, ацетазоламид).

### **Правила выписки**

Выписывать пациента из стационара можно не ранее 12–14-го дня после нормализации температуры тела при отсутствии осложнений. Сроки нетрудоспособности определяются индивидуально, но не ранее чем через 2 нед после выписки.

## **Прогноз**

В прошлом летальность составляла около 10%, достигая во время некоторых эпидемий 30–80%. При использовании антибиотиков летальные исходы редки (менее 1%).

## **Диспансеризация**

Диспансеризацию проводят в КИЗе в течение 3 мес, при наличии остаточных явлений — 6 мес. До полной нормализации функции ЦНС необходимо наблюдение невропатолога, при миокардите — наблюдение терапевта.

## **РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ СЫПНОЙ ТИФ (БОЛЕЗНЬ БРИЛЛА)**

Болезнь Брилла (Брилл–Цинссера) — острая циклическая инфекционная болезнь, которая представляет собой эндогенный рецидив сыпного тифа, проявляющийся через многие годы у лиц, переболевших эпидемическим сыпным тифом. Для этого заболевания характерны спорадичность, отсутствие педикулёза, типичная клиническая симптоматика, более лёгкое течение, чем при эпидемическом сыпном тифе.

Синонимы: повторный сыпной тиф, лат. *Brilli morbus*.

**Код по МКБ-10**

A75.1. Рецидивирующий сыпной тиф (Болезнь Брилла).

**Этиология**

Возбудитель болезни Брилла — риккетсия Провачека (*R. prowazekii*).

**Эпидемиология**

Резервуаром и источником инфекции служит человек, переболевший в прошлом (2–40 лет назад) сыпным тифом. Болеют преимущественно лица пожилого возраста. Больные педикулёзом могут быть источником первичного сыпного тифа.

Для болезни Брилла характерно отсутствие источника инфекции, сезонности и очаговости. В нашей стране регистрация болезни ведётся с 1958 г.

**Патогенез и патологическая анатомия**

При болезни Брилла патогенез и патологическая анатомия практически совпадают с таковыми при эпидемическом сыпном тифе. Однако поражение сосудов с развитием гранулематоза (узелки Попова) менее выражено, что обусловлено специфическим иммунитетом. С этим же связана и меньшая продолжительность риккетсиемии (8–10 сут).

**Клиническая картина**

Инкубационный период исчисляется десятилетиями. С момента воздействия фактора, провоцирующего рецидив, обычно проходит 5–7 дней.

Клиническая картина сходна с эпидемическим сыпным тифом. Болезнь проходит те же периоды, но отличается менее выраженной интоксикацией. Протекает преимущественно в среднетяжёлой (70% больных) или лёгкой форме. Сыпь на коже появляется в те же сроки и сохраняется 5–7 дней, имеет такую же локализацию, но преобладают розеолёзные, крупные (0,5–1,0 см) розеолёзно-папулёзные элементы; петехии отсутствуют либо их немного. У ряда больных (до 10%) высыпаний нет. Серьёзные психические нарушения наблюдаются редко, но возможны эйфория, возбуждение или заторможенность, умеренный делириозный синдром, нарушения сна, иногда деперсонализация. Размеры печени и селезёнки обычно нормализуются к 3–4-му дню после снижения температуры. Изменения сердечно-сосудистой системы исчезают к 5–7-му дню, а функции ЦНС восстанавливаются к 15–17-му дню после нормализации температуры.

**Осложнения**

Осложнения встречаются редко и связаны в основном с преклонным возрастом больных (тромбофлебит, тромбоз) или с присоединением вторичной микрофлоры (пневмония, пиелонефрит).

**Диагностика****Клиническая диагностика**

Высокая лихорадка, головная боль, инъекция сосудов склер и конъюнктив, в анамнезе — перенесённый сыпной тиф (табл. 17-45).

**Специфическая и неспецифическая лабораторная диагностика**

При лабораторной диагностике болезни Брилла используют преимущественно серологические методы. При этом IgG выявляют в более ранние сроки, а IgM могут отсутствовать.

**Лечение**

Лечение такое же, как при эпидемическом сыпном тифе. Госпитализировать больных с подозрением на болезнь Брилла обязательно.



**Таблица 17-45.** Дифференциально-диагностические признаки эпидемической формы сыпного тифа и болезни Брилла

Признак, критерий	Эпидемическая форма — первичный сыпной тиф	Рецидивная форма — болезнь Брилла
Характер заболеваемости	Групповой или в виде цепочки связанных между собой заболеваний, формирующих в итоге вспышку (эпидемию)	Спорадический, «рассеянный» в популяции и времени
Приуроченность к зимне-весенним месяцам	Чёткая: пик заболеваемости в марте-апреле	Отсутствует: возникает в любом месяце
Связь с переносчиком (вшами человека)	Прямая: на больном или в его окружении обязательно присутствуют вши	Связи нет, вши отсутствуют
Источник инфекции	Может быть установлен в окружении заболевшего	Первичное заболевание в прошлом (данные анамнеза или медицинской документации)
Возраст больных	Высокий удельный вес (до 40–45%) числа лиц активного трудового возраста (до 39 лет), обязательное вовлечение детей и подростков (до 40%)	Дети и подростки не болеют. В настоящее время возраст больных — старше 40 лет
Клиническое течение	Типичное, преобладают средняя и тяжёлая формы болезни. Летальность до 20% и более. Осложнения: гангренозные поражения конечностей, мочек ушей и т.д.*	Типичное, тяжёлая форма болезни отсутствует, преобладают формы лёгкие и средней тяжести, без осложнений. Летальность не выше 1–2%*
Инкубационный период	В среднем 10–14 сут	Интервал между первым заболеванием (вспышкой в регионе) и рецидивом составляет от 3 до 60 лет
Результаты серологических исследований со специфическим антигеном	Плавный подъём титра антител, диагностические значения достигаются не ранее 8–10-го дня болезни, наличие специфических IgM	Высокие значения титров антител (преимущественно IgG) в первую неделю болезни, как правило, выше диагностических

\* Без этиологического лечения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Лобан К.М., Лобзин Ю.В., Лукин Е.П. Риккетсиозы человека. — СПб.: ЭЛБИ, 2002. — 480 с.

Тарасевич И.В. Современные представления о риккетсиозах // Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия. — 2005. — Т. 7, № 2. — С. 119–129.

Юшук Н., Кареткина Г. Сыпной тиф. Конспект врача. — Вып. 83 (918) // Мед. газета. — 2002. — № 101.

Российская Федерация. Министерство здравоохранения. Об усилении мероприятий по профилактике эпидемического сыпного тифа и борьбе с педикулёзом. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 342, 26.11.98 г.

## Эндемический крысиный сыпной тиф

Эндемический сыпной тиф — спорадический острый доброкачественный зоонозный риккетсиоз, передаваемый через эктопаразитов мышей и крыс, с характерным циклическим течением, лихорадкой, умеренно выраженной интоксикацией и распространённой розеолезно-папулезной сыпью.



Синонимы: крысиный сыпной тиф, крысиный риккетсиоз, блошинный сыпной тиф, блошинный риккетсиоз, средиземноморский крысиный риккетсиоз, маньчжурский эпидемический тиф.

### КОДЫ ПО МКБ-10

A79. Другие риккетсиозы.

A79.8. Другие уточнённые риккетсиозы.

### ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель эндемического сыпного тифа — риккетсия Музера (*Rickettsia mooseri*), размножающаяся в цитоплазме поражённых клеток. По своим морфологическим, биологическим и антигенным свойствам очень близка к риккетсиям Провачека, но обладает меньшим плеоморфизмом. Они имеют общий термостабильный антиген и дают перекрёстные реакции с сыворотками больных сыпным тифом. Серологическая дифференцировка основана на выявлении видоспецифического термолabile антигена. Среди лабораторных животных к возбудителю чувствительны крысы, мыши, морские свинки. В окружающей среде при низких температурах риккетсии Музера в высушенном состоянии в испражнениях блох и выделениях грызунов могут сохранять жизнеспособность длительное время.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источник и естественный резервуар возбудителей инфекции — грызуны (крысы и мыши), их эктопаразиты (блохи и гамазовые клещи).

Человек от инфицированных грызунов заражается следующими путями:

- **контактным** — при втирании в кожу фекалий инфицированных блох или при попадании инфицированных испражнений на конъюнктиву (достаточно 0,01 мг);
- **аэрогенным** — при попадании высохших испражнений блох в дыхательные пути;
- **алиментарным** — при поедании пищи, загрязнённой мочой инфицированных животных;
- **трансмиссивным** — через укусы клещей, паразитирующих на грызунах и способных к трансвариальной передаче.

От человека к человеку болезнь не передаётся. Максимум заболеваемости отмечают в осенне-зимнее время, когда грызуны перемещаются в жилища людей. Заболевание регистрируют преимущественно среди лиц, живущих в домах, где есть грызуны, а также среди работников складов, продовольственных магазинов и т.п.

Восприимчивость человека высокая.

### РАСПРОСТРАНЕНИЕ

Блошинный сыпной тиф встречается в портовых городах Северной и Южной Америки, Индии, Австралии, бассейна Средиземного моря и других регионах, где обитает большое количество грызунов (крыс, мышей). Спорадические случаи регистрируют на побережьях Чёрного, Каспийского и Японского морей. В России эндемичны некоторые районы Ставропольского края и Новороссийск.

### ПРОФИЛАКТИКА И МЕРОПРИЯТИЯ В ОЧАГЕ

Больной эндемическим сыпным тифом не заразен и обязательной госпитализации не подлежит. Профилактические мероприятия в очаге в первую очередь направлены на борьбу с грызунами (дератизация). Проводят также дезинфекцию. Специфической профилактики нет.

### ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

В эксперименте на животных показано, что основа патогенеза и морфологический субстрат заболевания, также как при сыпном тифе, — деструктивно-

пролиферативный тромбоваскулит капилляров, прекапилляров и артериол с образованием гранулём в месте паразитирования риккетсий. Однако все процессы менее выражены и продолжительны. Аллергический компонент — один из существенных факторов в патогенезе эндемического сыпного тифа, что выражается в преимущественно папулёзном характере сыпи. После перенесённого крысиного риккетсиоза развивается стойкий гомологичный иммунитет.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период 5–15 дней (в среднем 8) дней. Начало, как правило, острое, с ознобом, головной болью, повышением температуры, мышечными и суставными болями. Лихорадка достигает максимума (38–40 °С) к 4–5-му дню болезни, без применения антибиотиков сохраняется до 2 нед и снижается ускоренным лизисом. Преобладает температурная кривая постоянного типа, реже ремиттирующая или неправильная.

На 4–7-й день болезни у 75% больных появляется полиморфная розеолёзная или розеолёзно-папулёзная сыпь, наиболее обильная на туловище. В отличие от эпидемического сыпного тифа элементы могут возникать на лице, ладонях и подошвах. Ещё одна особенность сыпи — превращение большинства розеолёзных элементов через 2–3 дня в папулы. Петехиальные элементы возможны только при тяжёлом течении болезни (10–13% случаев). Подсыпаний не бывает.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы минимальны, могут наблюдаться брадикардия и умеренная артериальная гипотензия. Поражения нервной системы у большинства больных незначительны — в виде головокружения и общей слабости. Менингеальных знаков, психозов, симптома Говорова–Годелье, тифозного статуса не бывает. Увеличение печени и селезёнки возможно у 30–50% больных.

Течение обычно благоприятное, без рецидивов. Осложнения (тромбофлебит, отит, пневмония) очень редки.

## ДИАГНОСТИКА

### Клиническая диагностика

Провести клиническую диагностику и дифференцированный диагноз с эпидемическим сыпным тифом и другими риккетсиозами очень трудно. Следует учитывать эпидемиологическую обстановку и наличие розеолёзной и папулёзной сыпи не только на коже туловища и конечностей, но и на лице, ладонях и стопах.

### Специфическая и неспецифическая лабораторная диагностика

В гемограмме вначале выявляют лейкопению, затем лейкоцитоз с лимфоцитозом; возможно увеличение СОЭ.

Основные методы специфической диагностики (стандарт диагностики) — РСК и РНГА. Учитывая антигенное сходство риккетсий Музера и риккетсий Провачека, реакции ставят параллельно. Отчётливое преобладание титра антител в реакции с антигеном *R. mooseri* по сравнению с антигеном *R. prowazekii* подтверждает диагноз эндемического сыпного тифа. Редко, в основном при одинаковых титрах антител к обоим видам, используют биологическую пробу (скротальный феномен).

### Пример формулировки диагноза

А79.8. Эндемический сыпной тиф средней тяжести.

## ЛЕЧЕНИЕ

Лечение проводят по общим принципам ведения больных с риккетсиозами. Больных госпитализируют по клиническим показателям. Специальной диеты не требуется. До нормализации температуры режим постельный. Назначают доксициклин (в первый день по 0,5 г два раза в сутки, затем один раз в сутки) или

тетрациклин (по 0,3 г четыре раза в сутки), а при его непереносимости — хлорамфеникол (по 0,5 г четыре раза в сутки) до второго дня нормализации температуры включительно (обычно 4–5 сут). При своевременном применении антибиотиков патогенетическое и симптоматическое лечение проводят в минимальном объеме.

### Правила выписки

Реконвалесцентов выписывают после полного клинического выздоровления.

### Диспансеризация

Диспансеризацию не проводят.

### ВРАЧЕБНАЯ ЭКСПЕРТИЗА

Не проводят.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Лобан К.М., Лобзин Ю.В., Лукин Е.П. Риккетсиозы человека. — СПб.: ЭЛБИ, 2002. — С. 194–211.

## Марсельская лихорадка

Марсельская лихорадка (Marseilles febris, ixodorickettsiosis, марсельский риккетсиоз, папулезная лихорадка, болезнь Кардуччи–Ольмера, лихорадка клещевая, средиземноморская и др.) — острый зоонозный риккетсиоз с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя, характеризующийся доброкачественным течением, наличием первичного аффекта и распространенной макулопапулезной сыпью.

### КОД ПО МКБ-10

A77.1. Пятнистая лихорадка, вызываемая *Rickettsia conorii*.

### ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель — палочковидная грамотрицательная бактерия *Rickettsia conorii*. Obligatный внутриклеточный паразит; размножается в культуре тканей (в желточном мешке куриного эмбриона) и при заражении лабораторных животных (в клетках мезотелия). Патогенен для морских свинок, обезьян, кроликов, сусликов, белых мышей и белых крыс. По антигенным свойствам близок к другим возбудителям группы клещевых пятнистых лихорадок. Может паразитировать в цитоплазме и ядрах клеток хозяина. У больных возбудитель выявляют в крови в первые дни лихорадочного периода, в первичном аффекте и в розеолах кожи. В окружающей среде неустойчив.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Основной переносчик — собачий клещ *Rhipicephalus sanguineus*, в организме которого они сохраняются до 1,5 года; характерна трансовариальная передача возбудителя. Переносчиками могут быть и другие клещи (*Rhipicephalus simus*, *Rh. everbsi*, *Rh. appendiculatus*). Резервуар возбудителя — многие виды домашних и диких животных (например, собаки, шакалы, ежи, грызуны). Сезонность марсельской лихорадки (май–октябрь) также обусловлена особенностью биологии собачьего клеща (в этот период значительно увеличивается их количество и повышается активность). Человеку возбудитель передаётся при присасывании клеща, однако возможно заражение при раздавливании и втирании в кожу инфицированных клещей. Собачий клещ относительно редко нападает на человека, поэтому заболеваемость носит спорадический характер. Заболевание диагностируют в основном среди владельцев собак. Случаи марсельской лихорадки регистрируют в странах Средиземноморья, на побережье Чёрного моря, в Индии. В Астраханской области распространена астраханская риккетсиозная лихорадка (АРЛ — вариант марсель-

ской лихорадки), рассматриваемая по ряду эпидемиологических, экологических и клинических критериев как самостоятельная нозологическая форма. Случаев передачи возбудителя от человека к человеку не выявлено. Постинфекционный иммунитет устойчивый.

### МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Специфической профилактики не разработано.

В эпидемических очагах проводят обработку возможных мест обитания клещей инсектицидами (например, собак, собачьих будок), отлов бродячих собак.

### ПАТОГЕНЕЗ

Начало заболевания обусловлено развитием риккетсии и токсинемии. Возбудитель проникает через кожу или слизистые оболочки носа и конъюнктивы. На месте внедрения формируется первичный аффект («чёрное пятно»), выявляемый вскоре после укуса клещом (за 5–7 сут до возникновения симптомов заболевания). Через лимфатическую систему риккетсии сначала попадают в регионарные лимфатические узлы (вызывают лимфаденит), а затем в кровь (поражают эндотелий капилляров и венул). При этом возникают изменения, схожие с выявляемыми при эпидемическом сыпном тифе, однако количество гранулём (узелков) меньше и некротические изменения выражены слабее.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период относительно короткий (3–7 сут).

#### Классификация

Выделяют четыре периода:

- инкубационный;
- начальный (до появления сыпи);
- разгара;
- выздоровления.

#### Основные симптомы и динамика их развития

Особенность марсельской лихорадки — наличие первичного аффекта, выявляемого у большинства пациентов до начала заболевания. Первичный аффект сначала представляет собой очаг воспаления кожи с покрытым тёмной корочкой участком некроза диаметром 2–3 мм в центре. Размеры первичного аффекта постепенно увеличиваются до 5–10 мм к началу лихорадочного периода. Корочка отпадает лишь на 5–7-е сут после установления нормальной температуры. Открывшаяся небольшая язвочка постепенно эпителизируется (в течение 8–12 сут), после чего остаётся пигментированное пятно. Локализация первичного аффекта разнообразна (обычно на участках кожи, закрытых одеждой); может быть 2–3 очага. На субъективные ощущения в области первичного аффекта больные не жалуются. Примерно у трети из них возникает регионарный лимфаденит с небольшим увеличением и болезненностью лимфатических узлов. Начало заболевания острое, с быстрым повышением температуры до 38–40 °С. Лихорадка постоянного типа (реже ремиттирующая) сохраняется в течение 3–10 сут и сопровождается ознобом, сильной головной болью, общей слабостью, выраженной миалгией, а также артралгией и бессонницей. Возможна рвота. При осмотре выявляют гиперемию и некоторую одутловатость лица, инъекцию сосудов склер и слизистых оболочек зева.

Для разгара заболевания характерно появление экзантемы (на 2–4-е сутки его течения), выявляемой у всех больных. Сыпь возникает сначала на груди и животе, затем распространяется на шею, лицо, конечности; почти у всех больных её обнаруживают на ладонях и подошвах. Высыпания обильные (особенно на конечностях), состоят из пятен и папул, часть элементов подвергается геморрагическому

превращению. У многих больных на месте папул возникают везикулы. На ногах сыпь наиболее обильна; её элементы ярче и крупнее, чем на других участках кожи. Высыпания исчезают через 8–10 сут, оставляя после себя пигментацию кожи, сохраняющуюся иногда до 2–3 мес.

Выявляют брадикардию, небольшое снижение АД. Существенной патологии органов дыхания не развивается. Живот мягкий или (у некоторых больных) умеренно вздут, при пальпации безболезненный. У 50% больных в лихорадочном периоде выявляют задержку стула и очень редко жидкий стул. У некоторых пациентов выражено увеличение печени и, реже, селезёнки. Снижается суточный диурез и возникает протеинурия (особенно в первую неделю). В период реконвалесценции улучшается общее состояние и угасают все симптомы.

### Осложнения

Картина крови малохарактерная. Осложнения возникают редко. Возможно развитие пневмонии, тромбоза (как правило, у лиц пожилого возраста).

## ДИАГНОСТИКА

### Клиническая диагностика

При диагностике данного заболевания учитывают эпидемиологические предпосылки (пребывание в эндемичной местности, сезон, контакт с собаками, укусы клещами и др.). В клинической картине наибольшее значение имеет триада симптомов:

- первичный аффе́кт («чёрное пятно»);
- регионарный лимфаденит;
- раннее появление обильной полиморфной сыпи по всему телу, включая ладони и подошвы.

Учитывают умеренную выраженность общей интоксикации и отсутствие тифозного статуса.

### Специфическая и неспецифическая лабораторная диагностика

Лабораторное подтверждение диагноза основано на серологических реакциях: реакции связывания комплемента со специфическим антигеном (параллельно проводят реакцию и с другими риккетсиозными антигенами), РНГА. Предпочтение отдают рекомендованной ВОЗ РНИФ (минимальный достоверный титр — разведение сыворотки 1:40–1:64). Высокие титры специфических антител в РНИФ выявляют на 4–9-е сутки заболевания и на диагностическом уровне — не меньше 45 сут.

### Дифференциальная диагностика

Марсельскую лихорадку дифференцируют от близких по клиническим проявлениям инфекционных болезней: крысиного, сыпного, брюшного тифа, паратифа, вторичного сифилиса, токсико-аллергического медикаментозного дерматита, а также от других экзантемных инфекционных патологий.

### Пример формулировки диагноза

A77.1. Марсельская лихорадка, среднетяжёлое течение (РНИФ положительная в титре 1:128).

### Показания к госпитализации

Показания к госпитализации — лихорадка, выраженная интоксикация, укусы клеща, сыпь.

## ЛЕЧЕНИЕ

### Режим. Диета

Режим постельный. Диета — стол № 13.

## Медикаментозная терапия

Как и при других риккетсиозах, наиболее эффективен тетрациклин (назначают внутрь по 0,3–0,4 г четыре раза в сутки в течение 4–5 сут). Применяют также доксициклин (по 0,2 г в первые сутки и по 0,1 г в последующие — до 3 суток после стабилизации температуры). При непереносимости антибиотиков тетрациклиновой группы назначают хлорамфеникол (по 0,5–0,75 г четыре раза в сутки в течение 4–5 сут).

Патогенетическое лечение направлено на устранение интоксикации и геморрагических проявлений. В зависимости от степени тяжести заболевания дезинтоксикацию проводят с помощью ЛС для приёма внутрь [цитраглюкосолан, регидрон\* (декстроза + калия хлорид + натрия хлорид + натрия цитрат)] или для внутривенного введения, учитывая возраст, массу тела, состояние кровеносной и мочевыделительной системы, в объёме от 200–400 мл до 1,5–2 л [натрия хлорида раствор сложный (калия хлорид + кальция хлорид + натрия хлорид), трисоль\* (натрия гидрокарбонат + натрия хлорид + калия хлорид), дисоль\* (натрия ацетат + натрия хлорид), ацесоль\* (натрия ацетат + натрия хлорид + калия хлорид)]. При выраженном геморрагическом синдроме (например, обильной геморрагической сыпи, кровоточивости дёсен, носовых кровотечениях) и наличии тромбоцитопении назначают аскорутин (аскорбиновая кислота + рутозид), кальция глюконат, менадиона натрия бисульфит, аскорбиновую кислоту, кальция хлорид, желатин, аминокaproновую кислоту.

## Прогноз

Благоприятный. Летальные исходы редки.

## Диспансеризация

Выписку больных проводят через 8–12 сут после нормализации температуры.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Казанцев А.П., Зубик Т.М., Иванов К.С. и др. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней. — М., 1999. — 481 с.
- Лобан К.М., Лобзин Ю.В., Лукин Е.П. Риккетсиозы человека. — СПб.: ЭЛБИ, 2002. — 480 с.
- Руководство по инфекционным болезням / Под ред. Ю.В. Лобзина. — СПб.: Фолиант, 2000. — 936 с.
- Пакшин М.Ф., Никитин А.М. Материалы по изучению природного очага марсельской лихорадки в одном из районах Крыма за 40 лет (1947–1986 гг.) // Мед. паразитол. — 1988. — № 4. — С. 46–48.
- Тарасевич И.В. Астраханская пятнистая лихорадка. — М.: Медицина, 2002. — 171 с.
- Тарасевич И.В., Макарова В.А., Фетисова Н.Ф. и др. Многолетнее изучение марсельской лихорадки в Севастополе // Вопр. риккетсиологии. — 1984. — С. 48–50.
- Фетисова Н.Ф., Макарова В.А., Колонин Г.В. и др. Экологическая характеристика очагов средиземноморской пятнистой лихорадки в Астраханской области // Вопр. риккетсиологии. — 1994. — С. 46–52.
- Walker D.H., Geer J.H.S. Correlation of the distribution of *Rickettsia conorii*, microscopic lesions and clinical features in South African tick bite fever // Am. J. Trop. Med. Hyg. — 1985. — Vol. 34, N 2. — P. 361–371.

## Астраханская риккетсиозная лихорадка

АРЛ (синонимы: астраханская пятнистая лихорадка, астраханская лихорадка, астраханская клещевая пятнистая лихорадка) — риккетсиоз из группы пятнистых лихорадок, передающийся клещом *Rhipicephalus pumilio* и характеризующийся доброкачественным течением, наличием первичного аффекта, лихорадкой, пятнисто-папулёзной сыпью.

**КОД ПО МКБ-10**

A77.8. Другие пятнистые лихорадки.

**ЭТИОЛОГИЯ**

Возбудитель АРЛ — *Rickettsia conori, var. casp.*, по морфологическим и тинкториальным свойствам не отличающийся от других представителей группы возбудителей пятнистых лихорадок. Риккетсии паразитируют в цитоплазме. Как показано методами электронной микроскопии, длина риккетсии составляет 0,8–1 мкм; клетка окружена двумя трёхслойными мембранами (Тарасевич И.В., 2002). Культивируются в культуре ткани, а также в желточном мешке развивающегося куриного эмбриона и в поражённых клетках мезотелия лабораторных животных (золотистых хомячков). Подробный анализ молекулярно-генетических характеристик риккетсий, вызывающих АРЛ, позволяет дифференцировать их от других возбудителей риккетсиозов группы КПЛ.

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ**

Основной эпидемиологически значимый фактор в очагах АРЛ — постоянная и довольно обширная поражённость собак клещом *Rhipicephalus pumilio* — основным резервуаром и переносчиком риккетсий. Клещом поражены не только бродячие собаки, но и животные, содержащиеся на привязи, и сторожевые собаки, не покидающие дворов. Значительная поражённость клещами *R. pumilio* выявлена у диких животных (например, у ежей, зайцев). С собак, с поверхности почвы и растений клещи могут переползать на человека. Клещи неравномерно распределяются по территории области в зависимости от микроклимата, ландшафта, численности и характера расселения прокормителей: ежей, зайцев и др. Несколько десятилетий назад клеща *R. pumilio* редко обнаруживали на сельскохозяйственных и домашних животных, хотя численность поражённых диких животных и степень их заклещёванности в Северном Прикаспии были высокими. При антропогенном воздействии (промышленное освоение Астраханского газоконденсатного месторождения, строительство и ввод в строй двух очередей газоконденсатного завода) малоактивный природный очаг неизвестного ранее риккетсиоза превратился в манифестный природно-антропургический очаг АРЛ.

Клещи сохраняют риккетсии пожизненно и передают их трансвариально. Человек заражается при присасывании клеща. Возможно заражение контактным путём при втирании гемолимфы раздавленного клеща, его нимфы или личинки в повреждённую кожу, слизистые оболочки глаз, носа или через аэрозольную взвесь. Естественная восприимчивость к АРЛ всевозрастная, чаще болеют жители сельских районов Астраханской области: взрослые трудоспособного и пожилого возраста (работа на огородах, дачах, в сельском хозяйстве), дети дошкольного и младшего школьного возраста (большой контакт с домашними животными). Заболевание сезонное: апрель–октябрь с пиком заболеваемости в июле–августе, что связано с нарастанием в это время численности клеща, в основном его ювенальных форм (нимфы, личинки). Заболеваемость АРЛ выявлена и в соседних с Астраханской областью регионах, в частности в Казахстане. Случаи АРЛ отмечены среди отдохавших в Астраханской области после их выезда.

**ПРОФИЛАКТИКА**

Специфической профилактики АРЛ не разработано.

Имеют значение дезинсекция собак, отлов бродячих собак.

В эпидемических очагах во время пребывания на природе в сезон АРЛ необходимо проводить само- и взаимоосмотры, чтобы своевременно обнаружить клещей. Следует одеваться так, чтобы верхняя одежда, по возможности, была однотонной, что облегчает поиски насекомых. Брюки рекомендуют заправлять в гольфы, рубашку — в брюки; манжеты рукавов должны плотно прилегать к рукам. Нельзя



сидеть и лежать на земле без специальной защитной одежды, ночевать на природе, если не гарантирована безопасность.

Для защиты от клещей рекомендуют использовать инсектициды, например перметрин.

Чтобы уменьшить риск переползания клещей с домашнего скота и других животных на человека, в весенне-летний период необходимо систематически осматривать животных, резиновыми перчатками снимать присосавшихся клещей, избегать их раздавливания. Клещей, собранных с животных, следует сжигать.

Присосавшегося к человеку клеща необходимо удалить пинцетом вместе с головкой; место укуса обработать дезинфицирующим раствором; клеща отправить в центр Госсанэпиднадзора для установления его заразности.

## ПАТОГЕНЕЗ

В месте присасывания клеща возбудитель начинает размножаться и образуется первичный аффект. Затем риккетсии проникают в регионарные лимфатические узлы, где также идёт их репродукция, сопровождающаяся воспалительной реакцией. Следующий этап — риккетсиемия и токсинемия, составляющие основу патогенеза АРЛ. Морфологически в первичном аффекте наблюдаются некротические повреждения эпидермиса, нейтрофильные микроабсцессы сосочкового слоя кожи. Развивается острый васкулит сосудов разного диаметра с выраженным набуханием эндотелия, местами с фибриноидным некрозом, деструкцией эластического каркаса, набуханием коллагеновых волокон дермы. Отмечают расширенные просветы сосудов, часть сосудов содержит тромбы. Васкулит сначала носит локальный характер, в пределах первичного аффекта, а при развитии риккетсиемии принимает генерализованный характер. Поражаются, главным образом, сосуды микроциркуляторного русла: капилляры, артериолы и венулы. Развивается диссеминированный тромбоваскулит.

Геморрагические элементы обусловлены периваскулярными диapedезными кровоизлияниями. К началу выздоровления в эпидермисе начинается пролиферация базальных кератицитов; развивается гиперпигментация в результате распада эритроцитов, гемоглобина; инфильтрация и набухание эндотелия уменьшаются; пролиферируют гладкомышечные элементы стенки сосудов; постепенно исчезают фибриноидное набухание коллагеновых волокон и отёк дермы.

Риккетсии диссеминируют в различные паренхиматозные органы, что клинически проявляется увеличением печени, селезёнки, изменениями в лёгких.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Различают четыре периода заболевания:

- инкубационный;
- начальный;
- разгара;
- реконвалесценции.

Инкубационный период колеблется от 2 дней до 1 мес.

Первый признак заболевания — первичный аффект в месте присасывания клеща. Основные симптомы болезни приведены в табл. 17-46.

**Таблица 17-46.** Частота и длительность отдельных симптомов у больных астраханской риккетсиозной лихорадкой

Симптом	Количество больных, %	Длительность сохранения симптомов, дней
Лихорадка	100	9-18
Слабость	95,8	12

Головная боль	88,5	10
Головокружение	33,9	7
Бессонница	37,5	7
Конъюнктивит	42,7	7
Склерит	45,8	7
Гиперемия зева	70,8	8
Кровоизлияния в слизистые оболочки	15,1	6,5
Сыпь геморрагическая	41,7	11
Сыпь пятнисто-розеолёзно-папулёзная	100	13
Сыпь со стойкой пигментацией	59,9	11,5
Локализация сыпи:		
руки	98,9	12
ноги	100	11
туловище	100	11
лицо	39,1	11
подошвы	43,2	10
ладони	34,9	11
Увеличение лимфатических узлов	15,6	7

Начало заболевания острое, с появления лихорадки. У половины больных лихорадке предшествует появление первичного аффекта. В большинстве случаев он локализуется на нижних конечностях, несколько реже — на туловище и в единичных случаях — на шее, голове, кистях, половом члене. Первичный аффект преимущественно одиночный, изредка наблюдают два элемента. Образование первичного аффекта не сопровождается субъективными ощущениями, но в день его появления иногда отмечают незначительный зуд и болезненность. Первичный аффект выглядит как розовое пятно, иногда на приподнятом основании, от 5 до 15 мм в диаметре. В центральной части пятна появляется точечная эрозия, довольно быстро покрываемая геморрагической корочкой тёмно-коричневого цвета, которая отторгается на 8–23-й день болезни, оставляя точечную поверхностную атрофию кожи. В основании первичного аффекта, в отличие от других клещевых риккетсиозов, не наблюдается инфильтрации, дефект кожи носит исключительно поверхностный характер без глубоких некротических изменений в дерме. Порой он с трудом распознаётся среди других элементов сыпи.

У каждого пятого больного с первичным аффектом отмечают регионарный лимфаденит. Лимфатические узлы не превышают размера фасоли; они безболезненны, подвижны, не спаяны друг с другом.

Начальный (доэкантематозный) период АКЛ длится 2–6 дней. Он начинается с повышения температуры тела, к концу суток достигающей 39–40 °С; с появления чувства жара, повторного озноба, головной боли, суставных и мышечных болей, ухудшения аппетита. Быстро усиливается головная боль, у некоторых больных она становится мучительной и лишает их сна. Иногда возникают головокружение,

тошнота и рвота. У пожилых лиц лихорадке могут предшествовать продромальные явления в виде нарастающей слабости: разбитости, утомляемости, подавленности настроения. Лихорадочная реакция сопровождается умеренной тахикардией. В этот период отмечают увеличение печени. Часто регистрируют явления склерита и конъюнктивита. Гиперемия слизистой оболочки задней стенки глотки, миндалин, дужек и язычка мягкого нёба в сочетании с жалобами на першение в горле и заложенность носа обычно расценивают как проявления ОРЗ, а в случае присоединения кашля — как бронхит или пневмонию.

На 3–7-й день лихорадки появляется сыпь и болезнь переходит в период разгара, что сопровождается усилением симптомов интоксикации.

Сыпь имеет распространённый характер с локализацией на коже туловища (преимущественно переднебоковых отделов), верхних (в основном на сгибательных поверхностях) и нижних конечностей, включая ладони и подошвы. На лице сыпь встречается редко, в случаях с более выраженной интоксикацией.

Экзантема обычно носит полиморфный пятнисто-розеолёзно-папулёзный, геморрагический характер, в более лёгких случаях может быть мономорфной. После исчезновения сыпи сохраняется пигментация. Сыпь на ладонях и подошвах носит папулёзный характер. Розеолёзные элементы обычно обильные, изредка единичные; розового или красного цвета, диаметром от 0,5 до 3 мм. При более тяжёлом течении наблюдается слияние розеол из-за их обилия. Розеола нередко трансформируются в геморрагические пятна, чаще всего на нижних конечностях.

У большинства больных выявляют приглушённость сердечных тонов и тахикардию, соответствующую выраженности температурной реакции, реже наблюдают различные нарушения ритма (пароксизмальную тахикардию, экстрасистолию, мерцательную аритмию), изредка — артериальную гипотензию.

Язык обложен сероватым налётом. Аппетит снижен вплоть до анорексии. Наблюдаются явления хейлита. В первые дни болезни возможна преходящая диарея. У каждого второго больного наблюдают гепатомегалию, в среднем до 10–12-го дня болезни. Печень безболезненная, плотноэластической консистенции, нижний край её ровный, поверхность гладкая. Увеличения селезёнки практически не встречается.

Температура тела выше 39 °C сохраняется в течение 6–7 дней, лихорадку выше 40 °C наблюдают редко. В среднем до 7-го дня многих больных беспокоит озноб. Температурная кривая ремиттирующая, реже — постоянная или неправильного типа. Лихорадочный период длится в среднем 11–12 дней, завершаясь в большинстве случаев укороченным лизисом.

С нормализации температуры начинается период реконвалесценции. Самочувствие больных постепенно улучшается, исчезают симптомы интоксикации, появляется аппетит. У некоторых выздоравливающих явления астенизации сохраняются сравнительно долго.

АРЛ может осложняться пневмонией, бронхитом, гломерулонефритом, флебитом, метрo- и ринорагиями, ИТШ, острым нарушением мозгового кровообращения. У некоторых больных отмечают признаки токсического поражения ЦНС (тошнота или рвота при сильной головной боли, яркая эритема лица, ригидность затылочных мышц и симптом Кернига, атаксия). При исследовании ликвора изменений воспалительного характера не обнаруживают.

Картина крови обычно малохарактерна. Отмечается нормоцитоз; значительные сдвиги в формуле и показателях фагоцитарной активности отсутствуют. При тяжёлом течении наблюдается лейкоцитоз, тромбоцитопения, признаки гипокоагуляции. Исследование мочи во многих случаях выявляет протеинурию, увеличение количества лейкоцитов.

## ДИАГНОСТИКА

Диагностические критерии АРЛ:

- эпидемиологические данные:
  - ✧ сезонность заболевания (апрель–октябрь),
  - ✧ пребывание в природном (антропургическом) очаге,
  - ✧ контакт с клещами (имаго, личинки, нимфы);
- высокая лихорадка;
- выраженная интоксикация без развития тифозного статуса;
- артралгия и миалгия;
- обильная полиморфная несливающаяся и незудящая сыпь на 2–4-й день болезни;
- первичный аффект;
- склерит, конъюнктивит, катаральные изменения в зеве;
- увеличение печени.

Для специфической диагностики АРЛ используют реакцию РНИФ со специфическим антигеном возбудителя. Исследуют парные сыворотки крови, забираемые в разгар болезни и в период реконвалесценции. Диагноз подтверждается при 4-кратном и более нарастании титров антител. Также используют метод ПЦР.

## Дифференциальная диагностика

При обследовании на догоспитальном этапе у 28% больных АРЛ допускались диагностические ошибки. АРЛ следует дифференцировать от сыпного тифа, кори, краснухи, псевдотуберкулёза, менингококкемии, крымской геморрагической лихорадки (КГЛ), лептоспироза, энтеровирусной инфекции (энтеровирусная экзантема), вторичного сифилиса (табл. 17-47).

**Таблица 17-47.** Дифференциальная диагностика астраханской риккетсиозной лихорадки

Нозоформа	Симптомы, общие с АРЛ	Дифференциально-диагностические различия
Сыпной тиф	Острое начало, лихорадка, интоксикация, поражение ЦНС, сыпь, экзантема, увеличение печени	Лихорадка более длительная, до 3 нед, поражение ЦНС более тяжёлое, с расстройствами сознания, возбуждением, стойкой бессонницей, бульбарными нарушениями, тремором; сыпь появляется на 4–6-й день болезни, не возвышается над поверхностью кожи, розеолезно-петехиальная. Лицо гиперемировано, склеры и конъюнктивы инъекцированы, пятна Киари–Авцына; селезёнка увеличена, первичный аффект отсутствует, лимфаденопатия. Сезонность зимне-весенняя, обусловлена развитием педикулёза. Положительные РНИФ и РСК с антигеном Провачека
Корь	Острое начало, лихорадка, интоксикация, сыпь	Выражены катаральные явления, сыпь на 4–5-й день, высыпает поэтапно, грубая, сливная, пятна Бельского–Филатова–Коплика. На ладонях и стопах сыпь отсутствует. Отсутствует связь с присасыванием (контактом) клеща, а также первичный аффект
Краснуха	Лихорадка, сыпь, лимфаденопатия	Лихорадка кратковременная (1–3 дня), сыпь отсутствует на ладонях и стопах, интоксикация не выражена. Увеличены преимущественно заднешейные лимфатические узлы. Отсутствует связь болезни с присасыванием (контактом) клеща, а также первичный аффект. В крови — лейкопения и лимфоцитоз

Псевдотуберкулёз	Острое начало, лихорадка, интоксикация, сыпь	Сыпь грубая, более обильная в области суставов; симптомы «носков», «перчаток», диспепсический синдром. Не характерны нейротоксикоз, артралгии, полиартрит, отсутствует связь болезни с присасыванием (контактом) клеща, а также первичный аффект
Менингококкемия	Острое начало, лихорадка, интоксикация, сыпь	Сыпь, появляющаяся в первые сутки, геморрагическая, преимущественно на конечностях, редко обильная. Со 2-го дня у большинства больных — гнойный менингит. Увеличение печени не характерно. Первичного аффекта и лимфаденопатии не наблюдают. В крови — нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом формулы влево. Связи с присасыванием (контактом) клеща не наблюдают
КГЛ	Острое начало, лихорадка, интоксикация, сыпь, гиперемия лица, поражение ЦНС, первичный аффект, присасывание клеща	Сыпь геморрагическая, возможны другие проявления геморрагического синдрома, боли в животе, сухость во рту. Выраженная лейкопения, тромбоцитопения, протеинурия, гематурия. Больные контактиозны
Лептоспироз	Острое начало, озноб, высокая лихорадка, сыпь	Уровень лихорадки выше, сыпь эфемерная, не пигментируется. Желтуха. Гепатолиенальный синдром. Резко выражена миалгия, поражение почек вплоть до ОПН. Часто — менингит. В крови — нейтрофильный лейкоцитоз, в моче — белок, лейкоциты, эритроциты, цилиндры. Отсутствует связь болезни с присасыванием (контактом) клеща, а также первичный аффект. Лимфаденопатия отсутствует
Энтеровирусная экзантема	Острое начало, лихорадка, интоксикация, макулопапулёзная сыпь, экзантема	Выражены катаральные явления. Сыпь на ладонях и подошвах бывает редко, характерны конъюнктивит, увеличение шейных лимфатических узлов. Часто серозный менингит. Отсутствует связь болезни с присасыванием (контактом) клеща, а также первичный аффект
Вторичный сифилис	Розеолёзно-папулёзная сыпь, лимфаденопатия	Лихорадка и интоксикация не характерны, высыпания стабильные, сохраняются 1,5–2 мес, в том числе на слизистых оболочках. Отсутствует связь болезни с присасыванием (контактом) клеща, а также первичный аффект. Положительные серологические сифилитические пробы (RW и др.)

### Пример формулировки диагноза

А77.8. Астраханская риккетсиозная лихорадка; среднетяжёлое течение (на основании клинических, эпидемиологических, серологических РНИФ данных).

### Показания к госпитализации

Показания к госпитализации:

- высокая лихорадка;
- выраженная интоксикация;
- присасывание клеща.

### ЛЕЧЕНИЕ

Этиотропную терапию проводят тетрациклином внутрь в дозе 0,3–0,5 г четыре раза в сутки или доксициклином в первый день 0,1 г два раза в сутки, в последую-

щие дни 0,1 г однократно. Эффективны также рифампицин по 0,15 г дважды в день; эритромицин по 0,5 г четыре раза в сутки. Терапию антибиотиками проводят до 2-го дня нормальной температуры тела включительно.

При выраженном геморрагическом синдроме (обильная геморрагическая сыпь, кровоточивость дёсен, носовые кровотечения) и тромбоцитопении назначают аскорбиновую кислоту + рутозид, кальция глюконат, менадиона натрия бисульфит, аскорбиновую кислоту, кальция хлорид, желатин, аминокaproновую кислоту.

### Прогноз

Прогноз благоприятный.

Больных выписывают спустя 8–12 сут после нормализации температуры тела.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Галимзянов Х.М., Малеев В.В., Тарасевич И.В. Астраханская риккетсиозная лихорадка. — Астрахань, 1997. — 338 с.

Ковтунов А.И. Эпидемиология, организация эпиднадзора и профилактики астраханской лихорадки. — М., 2000. — 25 с.

Малеев В.В., Галимзянов Х.М., Бутенко А.Н., Черенов И.В. Крымская геморрагическая лихорадка. — М.; Астрахань, 2003. — 120 с.

Покровский В.И., Касимова Н.Б., Галимзянов Х.М., Морозова Ю.В. Клинико-патогенетические и иммуногенетические особенности астраханской риккетсиозной лихорадки. — Астрахань, 2005. — 92 с.

Тарасевич И.В. Астраханская пятнистая лихорадка. — М., 2002. — 171 с.

## Ку-лихорадка

Ку-лихорадка (лат. *Q-febris, rickettsiosis* Q; ку-риккетсиоз, коксиеллёз, пневмориккетсиоз, лихорадка скотобоен, лёгочный тиф, болезнь Деррика–Бернета, балканский грипп, среднеазиатская лихорадка) — острый природно-очаговый зоонозный риккетсиоз с разнообразными механизмами передачи возбудителя, характеризующийся развитием распространённого ретикулоэндотелиоза. Заболеванию свойственны лихорадка, интоксикация, полиморфная симптоматика, поражение органов дыхания, в отдельных случаях — склонность к затяжному и хроническому течению.

### КОД ПО МКБ-10

A78. Ку-лихорадка.

### ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель (*Coxiella burnetii*) — мелкий полиморфный грамотрицательный неподвижный микроорганизм размером 200–500 нм, способный к образованию L-формы. По морфологическим, тинкториальным и культуральным свойствам *C. burnetii* сходна с другими риккетсиями, однако их антигенная активность нестабильна. Обладают фазовой вариабельностью: в РСК в период поздней реконвалесценции обнаруживают антигены первой фазы, в раннем периоде болезни — антигены второй фазы. *C. burnetii* — облигатный внутриклеточный паразит, размножающийся в цитоплазме и вакуолях поражённых клеток (но не в ядре) и способный к образованию спор, которые устойчивы в окружающей среде. Коксии выращивают на культуре клеток, куриных эмбрионах и путём заражения лабораторных животных (наиболее чувствительны морские свинки).

*C. burnetii* устойчивы в окружающей среде и к различным физическим и химическим воздействиям. Выдерживают нагревание до 90 °С в течение часа (не погибают при пастеризации молока); сохраняют жизнеспособность в сухих фекалиях инфицированных клещей до полутора лет, в сухих фекалиях и моче заражённых животных — до нескольких недель, в шерсти животных — до 9–12 мес, в стерильном молоке — до 273 дней, в стерильной воде — до 160 дней, в масле (в условиях

рефрижератора) — до 41 дня, в мясе — до 30 дней. Выдерживают кипячение в течение 10 мин и более. *C. burnetii* устойчивы к ультрафиолетовому облучению, воздействию формалина, фенола, хлорсодержащих и других дезинфектантов, чувствительны к антибиотикам тетрациклинового ряда, хлорамфениколу.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Ку-лихорадка — природно-очаговая зоонозная инфекция. Различают два типа очагов болезни: первичные природные и вторичные сельскохозяйственные (антропургические). В природных очагах возбудитель циркулирует между переносчиками (клещами) и их теплокровными прокормителями: клещи → теплокровные животные → клещи.

Резервуар возбудителя в природных очагах — иксодовые, частично гамазовые и аргасовые клещи (более семидесяти видов), у которых наблюдают трансфазовую и трансвариальную передачу риккетсий, а также дикие птицы (47 видов) и дикие млекопитающие — носители риккетсий (более восьмидесяти видов). Существование стойкого природного очага инфекции способствует заражению различных видов домашних животных (крупного и мелкого рогатого скота, лошадей, верблюдов, собак, ослов, мулов, домашних птиц и др.). Они длительно (до двух лет) выделяют риккетсии в окружающую среду с экскрементами, мокротой, молоком, околоплодными водами и могут играть роль самостоятельного резервуара возбудителя в антропургических очагах болезни.

Заражение человека ку-лихорадкой в антропургических очагах происходит различными путями:

- алиментарным — при употреблении инфицированного молока или молочных продуктов;
- водным — при питье заражённой воды;
- воздушно-пылевым — при вдыхании пыли, содержащей сухие фекалии и мочу заражённых животных или фекалии инфицированных клещей;
- контактным — через слизистые оболочки или повреждённую кожу при уходе за больными животными, обработке сырья животного происхождения.

Возможен трансмиссивный путь инфицирования (при нападении заражённых клещей), не имеющий существенного эпидемиологического значения.

Больной человек может выделять *C. burnetii* с мокротой, но источником инфекции бывает очень редко; известны единичные случаи ку-лихорадки среди контактных лиц (грудные дети, получавшие молоко больной матери, акушеры, патологоанатомы).

К ку-лихорадке чувствительны люди разного возраста, но чаще болеют мужчины, занятые сельскохозяйственными работами, животноводством, убоём скота, обработкой шкур и шерсти животных, птичьего пуха и др. В результате всё большего влияния человека на природу природные очаги вышли за пределы первоначально установленных «старых» границ и сформировали антропургические очаги с участием домашних животных. Заболевание, ранее считавшееся болезнью лесорубов, геологов, охотников, рабочих лесного и сельского хозяйства, теперь стало заболеванием жителей крупных населённых пунктов и городов. Заболеваемость, наблюдаемая преимущественно весной, летом и осенью, имеет спорадический характер; изредка возникают групповые вспышки; чаще обнаруживают бессимптомные формы инфекции. Повторные заболевания отмечаются редко; постинфекционный иммунитет стойкий.

Спорадические случаи и локальные вспышки ку-лихорадки регистрируют на всех континентах. «Белых пятен» по ку-лихорадке на географической карте осталось немного. В России заболевание встречается в Красноярском и Алтайском крае, на Сахалине, в Читинской области, в ряде регионов Западной и Центральной Сибири и почти на всей территории Европейской части (преимущественно в



южных регионах). Обязательная регистрация заболеваний ку-лихорадкой в Российской Федерации введена с 1957 г. В настоящее время заболеваемость невысока: ежегодно регистрируют около 500–600 случаев болезни.

### МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Больных ку-лихорадкой или лиц с подозрением на это заболевание госпитализируют в палаты-боксы инфекционного отделения. В очаге осуществляют текущую и заключительную дезинфекцию хлорсодержащими растворами. Лицам из очага инфекции проводят экстренную антибиотикопрофилактику: доксициклин по 0,2 г один раз в сутки или рифампицин по 0,3 г два раза в сутки в течение 10 дней.

Проводят комплекс ветеринарных, противоэпидемических и санитарно-гигиенических мероприятий: противоклещевую обработку пастбищ, охрану животноводческих хозяйств от заноса в них возбудителей и др. Молоко из неблагополучных хозяйств можно употреблять только в кипячёном виде (пастеризации недостаточно). К уходу за больными животными допускают лиц, переболевших коксидиозом, вакцинированных против этой инфекции или имеющих положительную РСК в разведении 1:10 и более и(или) положительную РНИФ в титре 1:40. Используют защитную одежду. В эндемичных очагах проводят активную санитарно-просветительную работу.

Лицам из группы риска (животноводы, рабочие мясокомбинатов, ветеринары, зоотехники, рабочие по обработке животноводческого сырья) проводят активную специфическую профилактику вакциной ку-лихорадки М-44 живой сухой накожной. Её вводят методом скарификации в дозе 0,05 мл однократно. Ревакцинация — через один год. Возможна общая и местная реакция на введение вакцины.

### ПАТОГЕНЕЗ

Ку-лихорадка — циклический доброкачественный риккетсиозный ретикуло-эндотелиоз. В связи с отсутствием тропизма возбудителя к эндотелию сосудов панваскулит не развивается, поэтому заболеванию несвойственна сыпь и другие симптомы поражения сосудов. В отличие от других риккетсиозов коксии размножаются преимущественно в гистиоцитах и макрофагах.

К.М. Лобан и соавт. (2002) описывают патогенез ку-лихорадки в виде ряда последовательных фаз:

- внедрение риккетсий без реакции в месте входных ворот;
- лимфогенная и гематогенная диссеминация риккетсий (первичная или «малая» риккетсиемия) с внедрением их в макрофаги и гистиоциты;
- размножение риккетсий в макрофагах и гистиоцитах, выход большого количества возбудителей в кровь (повторная или «большая» риккетсиемия);
- токсемия с формированием вторичных очагов инфекции во внутренних органах;
- аллергическая перестройка и формирование напряжённого (с элиминацией возбудителя и выздоровлением) или ненапряжённого (с повторной риккетсией и развитием затяжных и хронических форм процесса) иммунитета.

Вероятность затяжного, рецидивирующего и хронического течения болезни с развитием эндокардита, интерстициальной пневмонии и длительной персистенцией возбудителя — важная особенность патогенеза ку-лихорадки (рис. 17-14). Это может быть обусловлено иммунными дефектами, такими, как незавершённый фагоцитоз *C. burnetii* и иммунокомплексная патология с поражением различных тканей и органов (сердца, печени, суставов).

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В отличие от других риккетсиозов ку-лихорадка характеризуется выраженным полиморфизмом симптомов, что зависит от механизма передачи возбудителя, инфицирующей дозы риккетсий и состояния макроорганизма. Наиболее тяжёлые



Рис. 17-14. Схема патогенеза ку-лихорадки.

формы болезни возникают при аэрогенном заражении, тем не менее это циклическая инфекция, в течении которой различают следующие периоды: инкубационный, начальный (3–5 дней), разгара (4–8 дней) и реконвалесценции.

Выделяют следующие формы болезни:

- острую (длительность заболевания 2–4 нед) — у 75–80% больных;
- подострую или затяжную (1–3 мес) — у 15–20% больных;
- хроническую (от нескольких месяцев до одного года и более) — у 2–30% больных;
- стёртую.

Острые, подострые и хронические формы подразделяют на лёгкие, среднетяжёлые, тяжёлые и очень тяжёлые. Критерии степени тяжести — уровень лихорадки, выраженность интоксикации и органной патологии.

Инкубационный период при ку-лихорадке 3–30 сут (в среднем 12–19 сут).

В 95% случаев начало заболевания острое: озноб, быстрое повышение температуры до 39–40 °С и общетоксический синдром. Возникает сильная, упорная, не снимающаяся анальгетиками диффузная, реже — локализованная (лоб, затылок) головная боль. Возможны головокружение, слабость, потливость (вплоть до профузного пота), разбитость, артралгия, миалгия, болезненность при пальпации

мышц. С первых дней болезни у большей части больных наблюдают гиперемиию лица и шеи, инъекцию сосудов склер, гиперемиию зева. Иногда отмечают энантему, *herpes labialis* или *herpes nasalis*, нарушения сна вплоть до бессонницы. Очень характерна резкая боль в глазницах и глазных яблоках, усиливающаяся при их движении. У некоторых больных возникают сухой кашель, тошнота, рвота, носовые кровотечения, ухудшается аппетит.

При тяжёлом течении ку-лихорадки возможны возбуждение, делирий. Редко (1–5% случаев) на 3–16-е сутки болезни возникает розеолезная или пятнисто-папулезная экзантема без постоянной локализации.

Основной и наиболее постоянный симптом — лихорадка, продолжительность которой варьирует от нескольких дней до месяца и более (в среднем 7–10 дней). Обычно температура достигает 38,5–39,5 °С. Лихорадка может быть постоянной, ремиттирующей, неправильной. Характерны её значительные колебания, обнаруживаемые при трёхчасовой термометрии (особенно при тяжёлом и среднетяжёлом течении болезни). Нередко более выражены утренние, а не вечерние подъёмы температуры. Лихорадка сопровождается ознобом (познабливание), потливостью на протяжении всего заболевания. Температура снижается литически или по типу укороченного лизиса в течение 2–4 дней. У некоторых больных после её снижения сохраняется субфебрилитет, что может быть предвестником рецидива.

Поражение сердечно-сосудистой системы при ку-лихорадке непостоянно и малоспецифично. Можно обнаружить приглушённость тонов сердца, относительную брадикардию, незначительное снижение АД, систолический шум на верхушке сердца (иногда). У отдельных больных при хронизации инфекции может развиваться специфический риккетсиозный эндокардит, что чаще отмечают при предшествующем ревматическом поражении сердца и врождённых пороках сердца. В этом случае возникают шумы, расширение границ сердца. Коксиеллёзный эндокардит — хронический процесс продолжительностью от 5 мес до 5 лет. В большинстве случаев (до 65%) он заканчивается летально.

Для ку-лихорадки характерно поражение органов дыхания. Могут возникать трахеиты, бронхиты, пневмонии. Частота пневманий, по данным разных авторов, варьирует от 5 до 70% и зависит от путей инфицирования. Они развиваются преимущественно при аэрогенном заражении; единичные случаи пневмонии могут быть обусловлены вторичной бактериальной инфекцией. Больные жалуются на кашель (сухой, затем — продуктивный, с вязкой серозно-гнойной мокротой), чувство дискомфорта и саднения за грудиной; иногда возникает одышка. Физикальные данные скудные. Можно обнаружить участки укорочения перкуторного звука, жёсткое дыхание, сухие, а затем и влажные хрипы. На рентгенограмме определяют усиление лёгочного рисунка, снижение прозрачности лёгочных полей, мелкоочаговые конусовидные инфильтраты, локализующиеся преимущественно в нижних отделах лёгких и прикорневой зоне. Эти изменения свойственны интерстициальной пневмонии. Обычно пневмонические очаги определяют как нежное облаковидное затемнение. Даже при образовании массивных затемнений полости не образуются, острый процесс не переходит в хронический. При увеличении бронхиальных и паратрахеальных лимфатических узлов корни лёгких расширяются, уплотняются и деформируются. Очень редко обнаруживают плевропневмонию с сухим плевритом, вследствие чего болезнь может принимать затяжное или рецидивирующее течение. Течение пневманий торпидное, рассасывание воспалительных очагов происходит медленно (в пределах 6 нед).

Со стороны органов пищеварения отмечают ухудшение аппетита, при выраженной интоксикации — тошноту и рвоту; возможен запор. Некоторые больные предъявляют жалобы на метеоризм и боли в животе (вследствие поражения вегетативной нервной системы), иногда сильные, различной локализации. Язык увеличен в объёме, обложен грязно-серым налётом (края и кончик чистые), с отте-

чатками зубов по краям (схожие изменения отмечают при брюшном тифе). Очень характерна умеренная гепато- и спленомегалия. Иногда развивается реактивный гепатит со всеми присущими ему клиническими и биохимическими признаками; исход обычно благоприятный. Длительно сохраняющуюся гепатоспленомегалию (после нормализации температуры) можно наблюдать при затяжном, хроническом или рецидивирующем течении болезни.

Патологии со стороны мочеполовой системы обычно не обнаруживают.

В периоде разгара заболевания нередко усиливаются симптомы поражения ЦНС, обусловленные интоксикацией. Отчётливо манифестируют вегетативные расстройства. Возможны менингизм, серозный менингит, менингоэнцефалит, неврит, полиневрит, инфекционный психоз с бредом и галлюцинациями. В периоде реконвалесценции обычно сохраняется выраженный психоастенический синдром.

К необычным симптомам острого течения ку-лихорадки относят неврит зрительного нерва, экстрапирамидные расстройства, синдром Гийена–Барре, синдром гиперсекреции ЛДГ, эпидидимит, орхит, гемолитическую анемию, увеличение лимфатических узлов средостения (картина напоминает лимфому или лимфогранулематоз), панкреатит, узловатую эритему, мезентерит.

При исследовании крови отмечают нормо- или лейкопению, нейтро- и эозинопению, относительный лимфоцитоз и моноцитоз, небольшое увеличение СОЭ. У 25% больных обнаруживают тромбоцитопению, а при выздоровлении часто наблюдают тромбоцитоз, достигающий  $1000 \times 10^9/\text{л}$ . Этим можно объяснить тромбоз глубоких вен, нередко осложняющий ку-лихорадку. Иногда определяют протеинурию, гематурию, цилиндрурию.

Период реконвалесценции начинается с нормализации температуры, но уже за несколько дней до этого больные отмечают улучшение самочувствия, сна и аппетита. У 3–7% больных регистрируют рецидивы болезни через 4–15 дней после основной волны.

В периоде реконвалесценции часто сохраняется выраженный психоастенический синдром.

Стёртым формам свойственна скудная и нетипичная симптоматика. Их обнаруживают при плановых серологических исследованиях, проводимых в очагах инфекции.

Возможно бессимптомное течение инфекции в эндемичных очагах и при эпидемических вспышках болезни вследствие заноса возбудителя с сырьём (хлопок, шерсть и др.) в производственные коллективы. Положительные результаты серологических тестов можно интерпретировать по-разному: как свидетельство бессимптомной инфекции, латентную инфекцию без клинических симптомов, которая иногда может осуществить «прорыв» защитных барьеров и вызвать болезнь, как результат «проэпидемичивания» или «естественной иммунизации» населения в эпидемических очагах.

Первично-хронического течения ку-лихорадки не наблюдают. Обычно болезнь начинается быстро, а затем в силу каких-либо причин приобретает торпидное течение. При хроническом течении преобладают поражения лёгких или сердца (миокардит, эндокардит). Такие формы инфекции возникают у больных с пороками сердца, иммунодефицитом, хронической почечной недостаточностью. Высокой лихорадки обычно нет, но возможен субфебрилитет. При сочетании приобретённых пороков сердца с геморрагической сыпью неуточнённой этиологии или почечной недостаточностью следует в первую очередь заподозрить ку-лихорадку. Эндокардит, по-видимому, имеет аутоиммунный и иммунокомплексный генез. Иммунные комплексы осаждаются на створках клапанов сердца, поражённых инфекцией, или на разрастаниях эндотелия (особенно на стыке тканей больного и протезов клапанов).

Форму и течение заболевания определяет ряд факторов. Известно, что при спорадической заболеваемости течению болезни свойственна доброкачественность. У детей ку-лихорадка протекает легче, чем у взрослых. У младенцев грудного возраста, заразившихся через молоко, клиническое течение болезни такое же, как в других возрастных группах. Ряд инфекционистов отмечают более тяжёлое и длительное течение ку-лихорадки у больных старше пятидесяти лет. Сочетание с другими инфекциями (гепатит, дизентерия, амёбиаз и др.) утяжеляет течение коксииеллёза, а само заболевание способствует обострению хронической патологии (тонзиллита, отита, колита и др.).

### Осложнения

При своевременной и правильно проводимой антибиотикотерапии осложнений практически не наблюдают. В нераспознанных случаях ку-лихорадки или при поздно начатом лечении (особенно при хроническом течении) возможно развитие осложнений: коллапса, миокардита, эндокардита, перикардита, тромбофлебита глубоких вен конечностей; поражений органов дыхания — плеврита, инфаркта лёгких, абсцесса (при суперинфекции). У некоторых больных обнаруживают гепатит, панкреатит, орхит, эпидидимит, неврит, невралгию и др.

### ДИАГНОСТИКА

Основу лабораторной диагностики составляют серологические методы: РА, РСК, РНИФ, результаты которых анализируют с учётом фазовых вариаций коксииелл, что позволяет дифференцировать больных и переболевших (стандарт диагностики).

Наиболее простой и чувствительный тест — РА используют в макро- и микромодификации. Агглютинины к 8–10-му дню болезни обнаруживают в диагностических титрах 1:8–1:16. Максимальные титры (1:32–1:512) отмечают к 30–35-му дню болезни. Затем, постепенно снижаясь, они сохраняются в организме переболевшего от нескольких месяцев до нескольких лет.

В клинической практике наиболее широко используют РСК. Обнаружение комплексообразующих антител зависит от фазового состояния корпускулярного антигена коксииелл Бернета, используемого в реакции. Антитела к антигену второй фазы свидетельствуют об остром, «свежем» патологическом процессе, возникают с 9-го дня болезни и сохраняются до 11–23 лет, а антитела первой фазы появляются с 30-го дня и сохраняются не более 2–3 лет. Выявление антител к обоим фазовым вариантам коксииелл свидетельствует либо о хронической форме заболевания, либо об анамнестическом характере реакции, а не о болезни в данный период времени. Высокая концентрация антител к антигену первой фазы свидетельствует о хронической инфекции и характерна для больных с подострым или хроническим коксииеллёзным эндокардитом. Антитела в РСК обнаруживают позже, чем в РА. Самые высокие титры (1:256–1:2048) регистрируют на 3–4-й неделе от начала болезни. Они сохраняются длительно — 3, 5, 7, 11 лет. Для дифференциации маркёров острого процесса и «анамнестических» антител необходимо обследование в динамике («парные сыворотки»); подтверждением заболевания служит нарастание титра в 2–4 раза.

В последнее время всё шире применяют РНИФ, так как антитела в этой реакции обнаруживают раньше, чем в РА.

Таким образом, диагностика ку-лихорадки основана на выявлении комплекса клинических, эпидемиологических и лабораторных данных.

### Пример формулировки диагноза

А78. Ку-лихорадка, острое течение средней степени тяжести.

## Дифференциальная диагностика

В связи с полиморфизмом симптомов клиническая диагностика ку-лихорадки чрезвычайно затруднительна и возможна только в эндемичных очагах при наличии эпидемической заболеваемости.

Дифференциальную диагностику проводят с гриппом, сыпным и брюшным тифом, бруцеллёзом, орнитозом, пневмониями различной этиологии, безжелтушным лептоспирозом, сепсисом.

При поражении лёгких необходимо дифференцировать заболевание от туберкулёза (особенно если очаги расположены в верхних отделах лёгких). При ку-лихорадке со скудными клиническими симптомами уже в первые дни заболевания возможны значительные рентгенологические изменения.

Грипп от ку-лихорадки отличают более острое начало и выраженная интоксикация, наличие мышечных болей при отсутствии суставных, кратковременная лихорадочная реакция, постоянный трахеит, отсутствие гепатоспленомегалии, резко выраженная контагиозность.

Ку-лихорадке свойственно значительное сходство с тифо-паратифозными заболеваниями (постепенное начало, длительная лихорадка, брадикардия, дикротия пульса, изменение языка, гепатоспленомегалия, гемограмма). От брюшного тифа её отличают менее выраженный токсикоз, почти постоянное отсутствие сыпи и положительного симптома Падалки, менее выраженная гепатоспленомегалия, более раннее возникновение тифозного статуса, отрицательные результаты серологического и бактериологического обследования.

Хронические формы бруцеллёза и ку-лихорадки дифференцируют на основании характерного поражения локомоторного аппарата, нервной системы, внутренних органов, мочеполовой системы и наличия фиброзитов при бруцеллёзе.

## Показания к консультации других специалистов

Фтизиатр — при затяжном течении пневмонии и для дифференциальной диагностики с туберкулёзом; кардиолог — при подозрении на эндокардит.

## ЛЕЧЕНИЕ

Лечение ку-лихорадки включает этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию. Для этиотропного лечения применяют антибиотики тетрациклиновой группы и левомицетины (стандарт лечения). Тетрациклин в первые дни болезни (до нормализации температуры) назначают по 0,4–0,5 г четыре раза в сутки, затем — по 0,3–0,4 г четыре раза в сутки в течение ещё 5–7 дней, доксициклин — по 200 мг/сут, хлорамфеникол — по 0,5 г четыре раза в сутки. При непереносимости тетрациклинов возможно применение рифампицина и макролидов (азитромицин). Длительность курса антибиотикотерапии при ку-лихорадке больше, чем при других риккетсиозах, и составляет 8–10 дней. Введение меньших доз антибиотиков и проведение короткого курса этиотропной терапии не предупреждает рецидивов, а также малоэффективно при осложнениях (эндокардит, гепатит). При тяжёлой форме ку-лихорадки и отсутствии эффекта оптимальным считают парентеральное применение антибиотиков.

Длительно сохраняющиеся рентгенологические изменения в лёгких не считают показанием к пролонгированию этиотропной терапии. При хронических формах ку-лихорадки с развитием эндокардита проводят длительный курс лечения (не менее 2 мес) тетрациклином (по 0,25 мг четыре раза в день) в сочетании с ко-тримоксазолом (по 960 мг в день).

При тяжёлом течении затяжных и хронических форм возможно применение антибактериальных препаратов в сочетании с глюкокортикоидами (преднизолон по 30–60 мг/сут) в течение 5–8 дней.

Реконвалесцентов выписывают из стационара после полного клинического выздоровления.



## Прогноз

Прогноз при своевременном полноценном лечении благоприятный, хотя восстановительный период у некоторых больных более длителен, чем при других риккетсиозах, и сопровождается астенопатологическим синдромом, вегетативными и вестибулярными нарушениями.

Летальные исходы редки и обычно обусловлены развитием эндокардита — основного синдрома хронической формы ку-лихорадки.

## Примерные сроки нетрудоспособности

Примерно 50% лиц, перенёсших болезнь в различной форме, в течение одного месяца остаются нетрудоспособными, а больные с тяжёлой формой неспособны к труду в течение 2–3 мес после установления нормальной температуры, что обуславливает необходимость врачебной экспертизы для определения трудоспособности, особенно в случаях, когда ку-лихорадка — профессиональное заболевание.

Это обстоятельство, а также возможность рецидивирования свидетельствуют о необходимости длительного диспансерного наблюдения врачей за всеми лицами, перенёсшими ку-лихорадку, до полного исчезновения резидуальных симптомов со стороны всех органов и систем. В соответствии с санитарными правилами и нормами лиц, переболевших коксиеллёзом, ставят на диспансерный учёт на два года.

Обязателен динамический контроль за электрокардиограммой и состоянием сердечно-сосудистой системы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Лобан К.М., Лобзин Ю.В., Лукин Е.П. Риккетсиозы человека. — СПб.: ЭЛБИ, 2001. — С. 393–453.

Трансмиссивные инфекции и инвазии / Под общ. ред. Н.В. Чебышева. — М.: Мединформ, 2005. — 440 с.

Санитарные правила и нормы 3.1.095-96. Ветеринарные правила ВП 13.3.1221-96. Профилактика и борьба с заразными болезнями, общими для человека и животных. Коксиеллёз (Ку-лихорадка).

## Эрлихиозы

Эрлихиозы (*Ehrlichiosis*) — группа острых зоонозных, главным образом трансмиссивных, инфекционных болезней, характеризующихся полиморфизмом клинических проявлений.

## КОД ПО МКБ 10

A79.8. Другие уточнённые риккетсиозы.

## ЭТИОЛОГИЯ

Родовое название *Ehrlichia* было предложено в 1945 г. Ш.Д. Мошковским в честь Пауля Эрлиха. Эрлихии — неподвижные грамотрицательные, риккетсиозоподобные организмы, облигатные внутриклеточные паразиты, размножающиеся бинарным делением, не образующие спор. По современной классификации триба *Ehrlichia* входит в семейство *Rickettsiaceae* порядка *Rickettsiales* трибы  $\alpha$ -протеобактерий. В трибу кроме неклассифицированных родов и собственно рода *Ehrlichia* входят ещё три рода бактерий (*Anaplasma*, *Cowdria*, *Neorickettsia*), вызывающих заболевания у млекопитающих. Сам род *Ehrlichia* делят на три геногруппы. Геногруппа *canis* объединяет эрлихии четырёх видов: *E. canis*, *E. chaffeensis*, *E. ewingii*, *E. muris*. Геногруппа *phagocytophila* объединяет *E. bovis*, *E. equi*, *E. phagocytophila*, *E. platus*, несколько геновидов *Ehrlichia spp.* К геногруппе *risticii* принадлежат два вида — *E. risticii* и *E. sennetsu*. Часть эрлихий ещё не классифицирована и объединена в группу *Ehrlichia spp.*



Возбудителями заболевания у человека могут выступать по меньшей мере четыре вида этих бактерий. Этиологическими агентами моноцитарного эрлихиоза считают два вида эрлихий — *E. chaffeensis* и *E. muris*. *Anaplasma phagocytophilum* — возбудитель человеческого гранулоцитарного эрлихиоза (который с 2004 г. называют гранулоцитарным анаплазмозом) также относят к трибе *Ehrlichia* (род *Anaplasma*). *E. sennetsu* — возбудитель лихорадки сеннетсу, высокоэндемичный для ограниченной территории юга Японии.

Морфологически все виды эрлихий представляют собой небольшие плеоморфные кокковидные или овоидные микроорганизмы, имеющие при окраске по Романовскому–Гимзе тёмно-голубой или пурпурный оттенок. Их обнаруживают в вакуолях — фагосомах цитоплазмы поражённых эукариотических клеток (в основном лейкоцитарного ряда) в виде компактных скоплений отдельных частиц возбудителя, из-за внешнего вида называемых морулами. Цитоплазматические вакуоли содержат обычно 1–5 эрлихий, а количество таких вакуолей может достигать 400 и более в одной клетке. При электронной микроскопии эрлихий выявлены сходная с риккетсиями ультраструктура и одинаковый способ размножения — простое бинарное деление. Особенность клеточной стенки отдельной эрлихии — отставание наружной мембраны от цитоплазматической и её волнообразный вид. Внутренняя мембрана сохраняет гладкоконтурированный профиль.

По распределению рибосом и фибрилл ДНК эрлихий, в частности моноцитарного эрлихиоза, представлены двумя типами клеток морфологически различающимися.

- С равномерным распределением по цитоплазме — клетки ретикулярного типа; они имеют размеры 0,4–0,6×0,7–2,0 мкм.
- С концентрацией и уплотнением указанных компонентов в центре клетки. Этот тип клеток имеет размеры 0,4–0,8×0,6 мкм.

Предполагают, что клетки ретикулярного типа — это ранняя стадия развития микроба, а клетки второго типа отражают стационарную фазу жизненного цикла. Выход эрлихий происходит при разрыве мембраны морулы-вакуоли и затем клеточной стенки клетки-мишени или путём экзоцитоза (выдавливания) эрлихий из морулы либо экзоцитоза морулы целиком из клетки.

По антигенному составу эрлихии не имеют общих свойств с риккетсиями клещевой и сыпнотифозной группы, также как и с боррелиями. Внутри самой группы у эрлихий есть перекрёстные антигены.

Эрлихии не растут на искусственных питательных средах. Единственный доступный субстрат для накопления эрлихий с целью изучить их и приготовить специфические антигены — макрофагоподобные (линия собачьих макрофагов ДН 82) или эпителиоподобные (линия эндотелиальных клеток человека, клетки VERO, HeLa, ЛЭЧ) перевиваемые клетки эукариотов. Этот процесс трудоёмок и занимает длительное время; накопление эрлихий в этих клетках незначительно. Для размножения *E. sennetsu*, кроме того, могут быть использованы белые мыши, у которых эрлихии вызывают генерализованный процесс с накоплением возбудителя в макрофагах перитонеальной жидкости и в селезёнке.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Поддержание и распространение в природе возбудителей моноцитарного и гранулоцитарного эрлихиозов связаны с иксодовыми клещами, а возбудителя эрлихиоза сеннетсу — предположительно с моллюсками рыб.

В США возбудитель моноцитарного эрлихиоза передают клещи *A. americanum*, *D. variabilis*, *I. pacificus*, в значительной части Евразии — *I. persulcatus*. Основным переносчик гранулоцитарного анаплазмоза в США — клещ *I. scapularis*, в Европе — *I. ricinus*, в Западно-Сибирском регионе — *I. persulcatus*. Заражённость различных иксодовых клещей эрлихиями может варьировать от 4,7 до 50%. Кроме того, в

организме одного клеща могут сосуществовать несколько различных микроорганизмов (например, эрлихии, боррелии и вирус клещевого энцефалита) и возможно заражение человека этими возбудителями одновременно.

Основными резервуарными хозяевами *E. canis* считают собак, хозяевами *E. chaffeensis* — оленей. Возможным резервуаром *E. chaffeensis* могут быть также собаки и лошади. Антитела к *E. phagocytophila* обнаружены у нескольких видов диких грызунов, но, по-видимому, в США основной хозяин этих эрлихий — белоногий хомячок, а также лесные крысы, а в Великобритании — косули. В России основной хозяин *Anaplasma phagocytophilum* — рыжая полёвка.

Эрлихии попадают в организм человека со слюной присосавшегося заражённого клеща. При лихорадке сенинсетсу заражение связывают с употреблением в пищу сырой рыбы.

Заболеванию подвержены люди любого возраста; среди заболевших преобладают мужчины. В США установлено, что моноцитарный эрлихиоз встречается среди постоянных жителей некоторых штатов Юга страны с той же частотой, что и эндемичная для этих районов пятнистая лихорадка Скалистых гор. Чаше заболевают охотники, жители сельской местности, лица, часто посещающие лес, тайгу. Возможны и групповые заболевания.

Эрлихиозы в настоящее время регистрируют во многих странах. В США по серологическому тестированию заболевание моноцитарным эрлихиозом было подтверждено практически на всей территории страны. Единичные случаи моноцитарного эрлихиоза зарегистрированы серологически в Европе (Испания, Бельгия, Португалия), а также в Африке (Мали). Гранулоцитарный анаплазмоз, помимо США, зарегистрирован среди людей, подвергшихся нападению иксодовых клещей в Англии, Италии, Дании, Норвегии, Швеции.

Моноцитарный и гранулоцитарный эрлихиозы обнаружены и в России. При исследовании методом ПЦР клещей, собранных в Пермском крае, установлена заражённость *I. persulcatus* моноцитарными эрлихиями, которые относят к *E. muris*. Этот вид эрлихий был описан в Японии, но о его патогенности для человека ничего не было известно. Начиная с 1999–2002 гг. антитела к *E. muris* и *E. phagocytophila* а также к *A. phagocytophilum* обнаруживают у больных, к которым присасывался клещ, в Хабаровском, Алтайском, Красноярском и Пермском крае, Новосибирской, Томской и Ульяновской областях. В Пермском крае доля гранулоцитарного анаплазмоза в структуре «клещевых» инфекций составляет 23% и находится на втором месте после клещевого боррелиоза; более чем в 84% случаев эти заболевания протекают в виде микст-инфекции.

Смертность в США составляет 3–5% при моноцитарном эрлихиозе и 7–10% — при гранулоцитарном анаплазмозе.

Активация клещей в более тёплое время года обуславливает сезонность моноцитарного эрлихиоза: апрель–сентябрь с пиком в мае–июле. Для гранулоцитарного анаплазмоза характерна двухпиковая заболеваемость: наиболее значительный пик в мае–июне связан с активностью нимфальной стадии переносчика, а второй пик в октябре (до декабря) связан с преобладанием в это время взрослых особей клеща.

Экстренную специфическую профилактику следует проводить в эндемичных районах при обнаружении укуса клеща (однократный приём 0,1 г доксициклина). Неспецифическая профилактика состоит в проведении противоклещевых мероприятий перед выходом в местность, эндемичную по иксодовым клещам (специальная закрытая одежда, обработка секарицидами). После посещения эндемичной местности необходим взаимо- и самоосмотр для выявления присосавшихся клещей.

## ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез и патоморфология эрлихиозов изучены недостаточно из-за ограниченного наличия данных о результатах аутопсии, однако экспериментальные

исследования на макаках позволили более детально изучить это заболевание на гистоморфологическом уровне.

Патогенез моноцитарного и гранулоцитарного эрлихиоза в начальной стадии обусловлен внедрением возбудителя через кожу и идентичен таковому при риккетсиозах. Следов в месте присасывания клеща не остаётся. Возбудитель попадает в подлежащие ткани и гематогенно распространяется по организму. Так же, как и при риккетсиозах, происходят внедрение возбудителя в клетки, размножение в цитоплазматической вакуоли и последующий выход из неё. Преимущественно поражаются макрофаги селезёнки, печени, лимфатических узлов, костного мозга. Возможно развитие очаговых некрозов и периваскулярных лимфогистиоцитарных инфильтратов во многих органах и коже. В селезёнке, печени, лимфатических узлах и костном мозге развиваются мегакариоцитоз и гемофагоцитоз, в ответ на это формируется миелоидная гипоплазия. Полиорганная периваскулярная инфильтрация лимфогистиоцитами, гемофагоцитоз в органах и костном мозге, нарушение проницаемости сосудов и развитие геморрагий во внутренних органах и коже особенно выражены при тяжёлом течении болезни. При фатальном исходе моноцитарного эрлихиоза происходит тотальное поражение жизненно важных органов с необратимым нарушением их функции. *E. chaffeensis* способны проникать в СМЖ и вызывать менингит. Изменения со стороны клеточного состава крови описаны как «синдром гемофагоцитоза». Механизм подавления иммунной защиты при эрлихиозах пока неизвестен, но летальный исход развивается чаще у больных с клиническими признаками вторичных поражений грибковой или вирусной природы. Имеются экспериментальные данные, позволяющие предположить, что эрлихиоз может быть свойствен процесс L-трансформации.

При лихорадке сеннетсу входные ворота располагаются в области слизистой полости рта или глотки. Затем инфекция распространяется по лимфатическим и кровеносным сосудам и сопровождается генерализованной лимфаденопатией, поражением костного мозга и лейкоцитопенией. В инфекционный процесс вовлекается иногда эндотелий капилляров, о чём свидетельствует появление петехиальной или эритематозной сыпи.

При эрлихиозах уменьшается продукция цитокинов — регуляторов иммунного ответа различных семейств (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор) и увеличивается продукция ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8 и ИЛ-10, что способствует гибели фагоцитированных бактерий и указывает на участие иммунокомпетентных клеток в местных воспалительных реакциях.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период продолжается 1–21 день, а клинически выраженное заболевание — 2–3 нед, но иногда может затягиваться до 6 нед. Спектр клинических проявлений широк — от бессимптомной до выраженной клинической картины с тяжёлым, угрожающим жизни течением. Общими для всех считают внезапность развития лихорадки, появление озноба, чувства усталости, головной боли, боли в мышцах, анорексии, тошноты и рвоты, а также других неспецифических симптомов интоксикации, наблюдающихся при риккетсиозных инфекциях. При эрлихиозе сеннетсу летальные исходы не описаны, редко наблюдается и сыпь, в то время как при моноцитарном и гранулоцитарном эрлихиозе летальность достигает 3–10%, а эритематозную или петехиальную сыпь регистрируют в 2–11 (до 36)% случаев соответственно. Основные симптомы при лихорадке сеннетсу — подъём температуры тела до 38–39 °С, генерализованная лимфаденопатия и повышенное содержание моноцитов в периферической крови.

Продолжительность лихорадочного периода при лихорадке сеннетсу не превышает 2 нед, при моноцитарном эрлихиозе — 23 дней, при гранулоцитарном анаплазмозе — 3–11 нед. Поскольку эрлихиозы не имеют клинических патогно-

моничных признаков, у больных чаще всего подозревают различные типы риккетсиоза, сепсис, грипп, инфекции верхних дыхательных путей, инфекционный мононуклеоз и т.д.

У больных гранулоцитарным анаплазмозом, наблюдавшимися в Хабаровском крае, заболевание начиналось остро, с подъёмом температуры в течение первых же суток до 39–40 °С, что сопровождалось ознобом. Одновременно появлялись сильная головная боль, ломящие боли в мышцах и крупных суставах. По мере развития заболевания больные жаловались на упорную бессонницу, тревожный сон, сонливость днём. Ни у одного больного не было неврологических нарушений. Отмечали тахикардию, гипотонию, глухость тонов сердца; у половины больных были тошнота и рвота в первые два дня болезни. По данным литературы, эритематозная, папулёзная или петехиальная сыпь выявляется в более ранние сроки у 6% больных, на первой неделе болезни — у 23%, а на протяжении всего периода болезни — у 36,2%. Сыпь распространяется по всему телу, исключая ладони и подошвы. В Хабаровском крае сыпь зарегистрирована в 87% случаев; она появлялась на 1–8-й, чаще — на 3-й день болезни. Сыпь была преимущественно пятнистой, бледно-розового цвета, элементы не сливались, размеры не превышали 10 мм. Феномен подсыпания не отмечался. Обратное развитие сыпи происходило без остаточных явлений, обычно на 8–9-й день. У некоторых больных в месте присасывания клеща отмечали наличие плотноватого инфильтрата до 20 мм, покрытого в центре тёмно-коричневой корочкой (эта местная реакция была только у больных с длительным, более суток, присасыванием клеща). Ни у одного больного не было лимфаденопатии. На фоне высокой температуры отмечали сухость во рту, анорексию, задержку стула в течение несколько дней. У 20% больных выявлены потемнение мочи, иктеричность склер; у 33% больных — увеличение печени. Наиболее постоянным лабораторным признаком у большинства больных моноцитарным и гранулоцитарным эрлихиозом было повышение активности печёночных трансфераз в сыворотке крови (АЛТ — в 3–4 раза, АСТ — в 1,5–2,5 раза). В гемограмме отмечали лейкопению, нейтропению (не более  $2,0 \times 10^9/\text{л}$ ), выраженный сдвиг формулы влево. У 71% больных зарегистрирована умеренная тромбоцитопения. СОЭ чаще была увеличена (в среднем до 23 мм/ч). У 40% больных наблюдали изменения в моче, которые характеризовались протеинурией (0,033–0,33 г/л) и умеренной лейкоцитурией (до 30–40 в поле зрения).

У больных моноцитарным эрлихиозом из Пермского края (1999–2000 гг.) отмечали практически такую же симптоматику, за исключением катаральных явлений у  $1/4$  больных, увеличенных до 1,5 см подчелюстных лимфатических узлов и развития у ряда больных менингита. У некоторых из них выявляли поражение лицевого нерва по центральному типу. В отличие от больных гранулоцитарным анаплазмозом, у больных моноцитарным эрлихиозом не было сыпи. У 42% отмечали инъекцию сосудов склер и конъюнктив. Возможны гепатомегалия, субиктеричность склер и потемнение мочи с повышением уровня билирубина и активности аминотрансфераз. У части пациентов констатировали двухволновое течение болезни: вторая волна имела более тяжёлое течение, что проявлялось высокой и длительной лихорадкой, выраженной интоксикацией; у некоторых больных в это время развился серозный менингит. Также отмечено повышение уровня креатинина, но клинических проявлений почечной недостаточности не было. У половины больных зарегистрированы тромбоцитопения, повышение СОЭ (16–46 мм/ч); лейкоцитопения ( $2,9\text{--}4,0 \times 10^9/\text{л}$ ).

Клинические симптомы исчезают на 3–5-й день после начала антибиотикотерапии. У реконвалесцентов сохраняется астения в течение 4–6 нед после выписки. При тяжёлом течении моноцитарного и гранулоцитарного эрлихиоза и отсутствии этиотропной терапии наиболее часто отмечали нарушение функции почек, вплоть до почечной недостаточности (9%), развитие ДВС-синдрома с желудочно-

кишечным, лёгочным или множественным кровотечением. У 10% больных гранулоцитарным анаплазмозом наблюдали развитие лёгочных инфильтратов. У некоторых пациентов в начале болезни возникали судороги, развивалось коматозное состояние.

## ДИАГНОСТИКА

Основные признаки, позволяющие поставить диагноз, — клинико-лабораторные данные в сочетании с эпидемиологическим анамнезом: пребывание больного в местности, эндемичной по эрлихиозу, нападение клеща.

Исследование мазков крови, окрашенных по Романовскому–Гимзе, даёт положительные находки (вакуоли в цитоплазме нейтрофилов или моноцитов, содержащие скопления эрлихий) редко, и только в острой фазе болезни.

В настоящее время серологическую диагностику эрлихиозов проводят при помощи РНИФ, ИФА, реже иммуноблоттинга. Сероконверсия происходит в течение первой недели заболевания, а антитела, определяемые у переболевших, могут сохраняться на протяжении 2 лет. Минимальный диагностический титр составляет 1:64–1:80 при исследовании одного образца сыворотки, взятой в лихорадочный период или в период ранней реконвалесценции, а также в срок, не превышающий одного года после начала болезни. Максимальные титры антител при моноцитарном эрлихиозе на 3–10-й неделе болезни составляли 1:640–1:1280. При неубедительных результатах серологического исследования перспективно применение ПЦР.

## Дифференциальная диагностика

Поскольку отсутствуют патогномичные симптомы и возможно течение заболевания в виде микст-инфекции, дифференциальная диагностика затруднена. Предположить клинический диагноз, даже учитывая изменения картины крови, довольно сложно. Информация о нападении клеща за 1–3 нед до болезни даёт основание заподозрить системный клещевой боррелиоз (лайм-боррелиоз), а в эндемичных районах — другие клещевые лихорадки (Колорадо, пятнистая лихорадка Скалистых гор). Дифференциальную диагностику проводят также с инфекционным мононуклеозом, сыпным и брюшным тифом, лептоспирозом. Часто возникающая микст-инфекция (эрлихиозы с классической формой клещевого боррелиоза и клещевым энцефалитом) накладывает отпечаток на картину болезни и зачастую не имеет чётких дифференциальных признаков, необходимых для клинической диагностики, однако при гранулоцитарном анаплазмозе опорными симптомами могут служить острый безжелтушный гепатит, а также выраженная лейкопения, лимфопения и увеличение числа палочкоядерных элементов в начале болезни.

## Показания к консультации других специалистов

Угрожающие жизни осложнения (выраженная почечная недостаточность, массивные кровотечения и др.) требуют консультации реаниматолога с последующим лечением больного в отделении интенсивной терапии.

## Пример формулировки диагноза

A79.8. Моноцитарный эрлихиоз, тяжёлое течение: желудочно-кишечное кровотечение.

## Показания к госпитализации

Показаниями к госпитализации считают тяжёлое течение болезни, развитие осложнений. В госпитализации нуждаются 50–60%, причём около 7% больных необходима интенсивная терапия.

## ЛЕЧЕНИЕ

### Медикаментозная терапия

Эрлихии чувствительны к препаратам тетрациклинового ряда (тетрациклин, доксициклин), в меньшей степени — к хлорамфениколу.

Наиболее эффективны тетрациклин (0,3–0,4 г четыре раза в сутки в течение 5–10 дней) или доксициклин (по 0,1 г два раза в первые сутки, затем однократно). Можно использовать левомицетин. Лечение необходимо сочетать с патогенетическими и симптоматическими средствами (дезинтоксикация, борьба с осложнениями и пр.).

### Прогноз

Прогноз при развитии тяжёлых осложнений в отсутствие своевременной комплексной терапии серьёзный.

### Диспансеризация

Диспансеризация не регламентирована. Рекомендовано врачебное наблюдение до восстановления трудоспособности.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Афанасьева М.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика гранулоцитарного анаплазмоза человека в России (на примере Пермского края): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2006. — 20 с.

Воробьёва Н.Н., Григорян Е.В., Коренберг Э.И. Эрлихиоз в России // Вестн. инфектологии и паразитологии. — 2000. — № 12.

Гранулоцитарный эрлихиоз человека — новое для России трансмиссивное заболевание: Информационное письмо / Дальневосточный государственный медицинский университет. — Хабаровск, 2001. — 8 с.

Коренберг Э.И. Эрлихиоз — новая трансмиссивная инфекция // Дезинфекционное дело. — 2000. — № 2.

Лобан К.М., Лобзин Ю.В., Лукин Е.П. Риккетсиозы человека: Руководство для врачей. — М.; СПб.: 2002. — С. 374–392.

Bakken J.S., Dumler J.S., Chen S.M. et al. Human granulocyte ehrlichiosis in the upper Mid-West United States: a new species emerging // JAMA. — 1994. — Vol. 272, N 3. — P. 212–218.

Dumler J.S. Human Ehrlichiosis: clinical, laboratory, epidemiologic and pathologic considerations // Rickettsia and Rickettsial Diseases. — 1996. — P. 287–302.

## Доброкачественный лимфоретикулёз

Доброкачественный лимфоретикулёз (фелиноз, болезнь кошачьих царапин, cat scratch disease) — острая зоонозная инфекционная болезнь с контактным и трансмиссивным механизмом передачи возбудителя, характеризующаяся лимфаденитом, первичным аффектом в виде нагнаивающейся папулы, в части случаев — конъюнктивитом, ангиоматозом и поражением печени.

### КОД ПО МКБ 10

A28.1. Лихорадка от кошачьих царапин.

### ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель — *Bartonella henselae* B. *quintanae* семейства *Bartonella* — подвижная мелкая грамотрицательная палочка округлой формы, размером 0,3–0,5×1,0×3,0 мкм, имеет один жгутик, способна к внутриклеточному паразитированию.

В срезах из заражённых тканей палочки могут быть изогнутыми, плеоморфными, часто сгруппированы в компактные скопления (кластеры). Окрашиваются по Романовскому–Гимзе, а в биоптатах из тканей — красителями с применением серебра (по Warthing–Starry). В иммунохимических исследованиях используют краситель акридиновый оранжевый. Бактерии имеют чётко структурированную



трёхслойную оболочку, содержащую до 12 протеинов с молекулярной массой 28–174 кД. Размножение возбудителя происходит простым поперечным делением.

*B. henselae* вне организма человека можно культивировать в кошачьих блохах, а также на полужидких или твёрдых питательных средах, обогащённых 5–10% крови человека или животных (при этом необходима длительная, более 15–45 сут, выдержка засеянных чашек с агаром в оптимальных условиях).

Факторы патогенности *B. henselae* не изучены.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источник возбудителя для человека — кошки, чаще котят. Кошки легко заражаются *B. henselae* посредством укусов блохами *Ctenocephalides felis*. В организме кошки *B. henselae* сохраняется более года, не вызывая нарушений здоровья, входит в состав нормальной микрофлоры полости рта. У кошек возможна бессимптомная бактериемия длительностью до 17 мес (срок наблюдения), которая прекращается после курса антибиотикотерапии. Заражение человека происходит во время тесного контакта с кошкой (укус, царапание, лизание) при повреждении кожи или конъюнктивы глаза. Блохи могут нападать и на человека, осуществляя трансмиссивную передачу болезни. Приблизительно у 90% заболевших в анамнезе есть указания на контакт с кошками, также описаны контакты с белками, собаками, козами, укулы клешнями крабов, колючей проволокой. Восприимчивость низкая.

Обычно заболевают дети и лица моложе 20 лет, чаще осенью и зимой. Иногда возникают семейные вспышки. Больные не представляют опасности для окружающих. После перенесённого заболевания развивается стойкий иммунитет, но описаны рецидивы болезни у взрослых.

## МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Специфической профилактики не разработано. Показаны удаление когтей, особенно у котят, дезинсекция кошек. При уходе за кошками необходимо соблюдать правила личной гигиены. Кошек не следует выпускать на улицу. Ранку от укуса, царапины обрабатывают настойкой йода или бриллиантового зелёного.

## ПАТОГЕНЕЗ

Распространение возбудителя от места входных ворот происходит лимфогенно и гематогенно. *B. henselae* с помощью жгутиков сначала прикрепляются к поверхности, а затем внедряются в эритроциты и эндотелиальные клетки сосудов и эндокарда и в дальнейшем стимулируют пролиферацию клеток эндотелия и рост мелких сосудов (капилляров), что может приводить к развитию ангиоматоза.

Обычно при болезни кошачьих царапин место входных ворот определяет локализацию и форму процесса (типичны формы, проявляющиеся первичным аффектом и регионарным лимфаденитом; атипичные формы — глазная, поражение ЦНС или других органов). Бациллярный ангиоматоз можно выделить как отдельную генерализованную форму, свойственную больным с ВИЧ-инфекцией и с другими видами иммунодефицита.

В местах прикрепления возбудителя к чувствительным клеткам формируются скопления микроорганизмов с развитием воспаления и разрастанием клеток эндотелия и прилегающих тканей. Часть эндотелиальных клеток некротизируется. В результате развиваются лимфаденопатия (в основном при типичных формах болезни кошачьих царапин), ангиоматоз или их сочетание с одновременным поражением костномозговых клеток и эритроцитов. Вокруг участков с «набухшими» («эпителиоидными») клетками группируются нейтрофилы и эозинофилы. Бактерии обнаруживают в эритроцитах, клетках эндотелия сосудов, селезёнке, лимфатических узлах, печени, костного мозга, кожи. В клапанах сердца у больных с выраженным эндокардитом появляются многочисленные вегетации, состоящие



из фибрина и тромбоцитов (микроскопически определяют массы внеклеточно расположенных возбудителей и поверхностные воспалительные инфильтраты), на створках клапанов — перфорации. У лиц с иммунной недостаточностью при формировании хронической бактериемии часть популяции *B. henselae* в воспалительных инфильтратах локализуется внутриклеточно. При бациллярном ангиоматозе морфологической основой болезни служит локальная пролиферация разбухших эндотелиальных клеток, выступающих в просвет сосудов, поэтому при преимущественном поражении кожного покрова на различных его участках обнаруживают одиночные или множественные (возможно, более 1000) возвышающиеся над уровнем кожи безболезненные папулы и гемангиомы (часто с формированием ножки) и достигающие иногда величины лимфатических узлов. При более глубоком подкожном расположении сосудистых разрастаний формируются узловатые сплетения размерами до нескольких сантиметров. Часто возможно их некротизирование, при лёгком повреждении — кровоточивость. При микроскопии биоптатов, окрашенных с применением серебрения, обнаруживают периваскулярные эозинофильные агрегаты с участками массивных скоплений бактерий. Аналогичную картину наблюдают при поражении внутренних органов; возможно развитие некроза костной ткани.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период длится от 3 до 20 (обычно 7–14) сут. Различают типичную, глазную формы болезни и бациллярный ангиоматоз. Типичные формы характеризуются развитием первичного аффекта и регионарным лимфаденитом. На месте уже зажившей ранки после укуса или царапины появляется небольшая болезненная папула от 2 до 5 мм в диаметре с ободком гиперемии кожи, затем она превращается в везикулу или пустулу, а в дальнейшем — в небольшую язвочку (не всегда), покрытую сухой коркой. Папула возникает у 60% больных, но к моменту обращения к врачу воспалительная реакция исчезает, корочка может отпасть, царапина зажить, поэтому первичный аффект часто не обнаруживают. Первичный аффект локализуется чаще на кисти или предплечье, реже — на лице, шее, в области ключиц, на голени. Общее состояние при этом не нарушается. У половины больных через 1 мес и более происходит нагноение лимфатических узлов, они спаиваются с кожей; появляются застойная гиперемия, флюктуация; формируется свищ, из которого в течение 2–3 мес выделяется гной, затем происходит заживление с образованием рубца. Через 15–30 сут после заражения развивается регионарный лимфаденит — постоянный и иногда единственный симптом болезни. Чаще поражаются подмышечные, локтевые, реже — околоруковые и паховые лимфатические узлы. Они достигают диаметра 3–5 см и более, бывают обычно плотными, малоболезненными, подвижными; не спаяны между собой, с кожей и окружающими тканями. Увеличение лимфатических узлов сохраняется от 2–4 мес до года. В процесс вовлекается от одного до нескольких (10–20% случаев) лимфатических узлов одной группы. Двустороннюю лимфаденопатию обнаруживают редко. При этом лимфатические узлы достигают диаметра 2–3 см, они плотные, безболезненные, не нагнаиваются. Симптомы интоксикации (лихорадка, озноб, слабость, головная боль и др.) наблюдают у 30–40% больных. Температура тела может повышаться до 38–41 °С, быть приступообразной, сохраняться от 1 до 3 нед. Характерны слабость, повышенная утомляемость, головная боль. Часто увеличиваются печень и селезёнка, даже при отсутствии лихорадочной реакции. Течение болезни может быть волнообразным. Поражение нервной системы регистрируют у 5–6% больных. Оно развивается при тяжёлом течении болезни через 1–6 нед после появления лимфаденопатии, сопровождается выраженной лихорадкой, интоксикацией и может проявляться в виде серозного менингита с невысоким лимфоцитарным плеоцитозом СМЖ, радикулита, полиневрита, миелита с пара-

плегией. Осложнения при тяжёлом течении болезни — тромбоцитопеническая пурпура, пневмония, миокардит, абсцесс селезёнки.

Если входными воротами служит конъюнктивит, развивается глазная форма болезни (3–7% больных), напоминающая конъюнктивит Парина. Как правило, поражается один глаз. На фоне лихорадки и интоксикации появляется выраженный отёк век, конъюнктивы, развивается хемоз. На конъюнктиве век (или только верхнего века) и переходной складке появляются серо-жёлтые узелки, которые часто изъязвляются. Отделяемое из конъюнктивальной полости слизисто-гнойное. Роговица обычно не поражается. Лимфатический узел, находящийся перед мочкой ушной раковины, значительно увеличивается и в последующем часто нагнаивается с образованием свищей, после чего остаются рубцовые изменения. Иногда увеличиваются и поднижнечелюстные лимфатические узлы. Воспалительные изменения сохраняются 1–2 нед; общая длительность болезни колеблется от 1 до 28 нед.

У большинства пациентов заболевание протекает в вышеописанной типичной форме. Иногда течение заболевания имеет необычный характер и сопровождается системным поражением организма, что проявляется полиморфизмом клинической картины. Возможны появление разнообразной сыпи, тромбоцитопенической пурпуры, поражение костей, суставов, печени, селезёнки, развитие висцеральной лимфаденопатии. Такое течение в основном характерно для лиц с выраженным поражением иммунитета и хорошо описано у больных с ВИЧ-инфекцией. Это проявление фелиноза часто выделяют под названием «бациллярный ангиоматоз», который можно охарактеризовать как генерализованную форму доброкачественного лимфоретикулёза. При этом развивается ангиоматоз кожи в виде одиночных или множественных безболезненных папул красного или пурпурного цвета, от точечных до более крупных, беспорядочно расположенных на различных участках тела, конечностях, голове и лице. В дальнейшем папулы увеличиваются (до размеров лимфатических узлов или небольших опухолей, напоминая гемангиомы) и могут возвышаться, подобно грибам, над кожей. Некоторые из них нагнаиваются и напоминают пиогенные гранулёмы. Иногда развиваются поражения в виде бляшек с центром гиперкератоза или некроза. Многие сосудистые разрастания кровоточат. При более глубоком подкожном расположении сосудистых разрастаний появляются узловатые образования, размеры которых могут достигать нескольких сантиметров. Они также располагаются на любом участке тела, часто диффузно по всему телу или голове (рис. 17-15, см. ☞). Возможно сочетание поверхностных и более глубоко расположенных подкожных сосудистых разрастаний, а также поражение сосудов внутренних органов и костей, вплоть до выраженного остеолита. Бациллярный ангиоматоз протекает с лихорадкой, выраженной интоксикацией. Характерны значительное повышение СОЭ, лейкоцитоз.

В самостоятельную форму заболевания некоторые авторы выделяют бациллярный пурпурный гепатит (bacillary peliosis hepatitis), однако более правильно эту форму расценивать как вариант течения бациллярного ангиоматоза, у которого преобладают признаки поражения паренхимы печени. Вследствие поражения мелких сосудов печени в них формируются кистозные образования, переполненные кровью, которые сдавливают клетки печени. В результате развивается застой крови и нарушаются функции печени. Среди жалоб фигурируют тошнота, диарея, вздутие живота на фоне лихорадки и озноба. При обследовании обнаруживают гепатоспленомегалию, анемию, тромбоцитопению, повышение активности печёночных ферментов в сыворотке крови, а гистологически в биоптатах печени — множественные расширенные капилляры и переполненные кровью кавернозные пространства в паренхиме.

## ДИАГНОСТИКА

При диагностике болезни кошачьих царапин принимают во внимание первичный аффект в анамнезе, возникший после контакта с кошкой за несколько дней

или недель до начала заболевания, увеличение регионального лимфатического узла.

Диагноз можно подтвердить результатами бактериологического анализа крови, а также гистологически: исследуют ткани папулы или лимфатического узла, окрашивая их с применением серебра по Warthing–Starry с целью определить скопления бактерий. При бациллярном ангиоматозе гнёздные скопления возбудителя обнаруживают в массивных периваскулярных эозинофильных инфильтратах. При электронной микроскопии отчётливо видны плеоморфные палочки с трёхслойной грамтрицательной оболочкой. Используют серодиагностику: она даёт возможность обнаружить антитела в крови (и нарастание их титра) к специфическому антигену микроорганизма (РИФ и ИФА). Разработаны молекулярно-генетические методы с использованием ПЦР.

### Дифференциальная диагностика

Проводят дифференциальную диагностику с туберкулёзом лимфатических узлов, туляремией, бактериальным лимфаденитом и другими заболеваниями (табл. 17-48). Во всех случаях необходимо учитывать характерный анамнез. При бациллярном ангиоматозе или тяжёлых системных поражениях дифференциальную диагностику следует проводить также с саркомой Капоши (обязательно гистологическое исследование).

**Таблица 17-48.** Дифференциальная диагностика болезни кошачьих царапин

Признак	Болезнь кошачьих царапин	Туберкулёз лимфатических узлов	Кожно-бубонная туляремия	Бактериальный лимфаденит
Лимфатические узлы	Регионарный лимфаденит, болезненность, отёк, гиперемия кожи, процесс односторонний	Увеличены чаще лимфатические узлы шейной группы. Возможно образование свищей	Регионарный лимфаденит	Резкая болезненность, гиперемия кожи, флюктуация, лимфангит
Первичный аффект	Папула или царапина за несколько дней до лимфаденита	Отсутствует	Безболезненная язвочка с рубцеванием	Отсутствует
Сыпь	При развитии бациллярного ангиоматоза одиночные или множественные безболезненные папулы красного или пурпурного цвета от точечных до очень крупных, которые в дальнейшем увеличиваются. Возможны узловые элементы, кровоточивость	Отсутствует	В разгаре заболевания возможна сыпь аллергического характера (эритема, петехии, везикулы) с последующим отрубевидным или пластинчатым шелушением	Отсутствует
Лихорадка, интоксикация	Возможны при нагноении лимфатического узла	Отсутствуют	Выражены с 1-го дня болезни	Возможны при нагноении лимфатического узла

### Показания к консультации других специалистов

При развитии бациллярного ангиоматоза для проведения дифференциальной диагностики с саркомой Капоши и другими кожными поражениями показана консультация дерматовенеролога, при нагноении лимфатического узла — консультация хирурга, при глазной форме болезни — консультация офтальмолога. При

развитии эндокардита у некоторых больных даже на фоне длительного (4–6 мес) внутривенного введения антибиотиков может возникнуть необходимость в протезировании клапанов.

### Пример формулировки диагноза

Доброкачественный лимфоретикулёз, типичная форма, лёгкое течение.

ВИЧ-инфекция, стадия вторичных проявлений 4В: бациллярный ангиоматоз, тяжёлое течение.

### Показания к госпитализации

Показания к госпитализации — необходимость дифференциальной диагностики с лимфаденопатиями другой этиологии, бациллярный ангиоматоз.

## ЛЕЧЕНИЕ

### Режим. Диета

Режим домашний.

В специальной диете нет необходимости.

### Медикаментозная терапия

В типичных случаях проводят симптоматическую терапию, при нагноении лимфатического узла производят его пункцию с удалением гноя. Вскрывать лимфатический узел не рекомендуется, так как возможно формирование свищей, которые не заживают до года и более. В клинической практике, в частности, при нагноении лимфатических узлов, бациллярном ангиоматозе применяют ципрофлоксацин по 0,5–1,0 г дважды в день, азитромицин 0,5 г один раз в сутки, рифампицин 0,9 г/сут в два приёма. Длительность антибиотикотерапии 2–3 нед. Используют также доксициклин, тетрациклин, рокситромицин, норфлоксацин. При поражении костей рекомендуют комбинированное применение фторхинолонов и рифампицина. Больным с ВИЧ-инфекцией кроме антибиотиков назначают противоретровирусную терапию (по показаниям).

### Примерные сроки нетрудоспособности

Сроки нетрудоспособности зависят от клинического выздоровления.

### Диспансеризация

Диспансеризацию проводят только больным с ВИЧ-инфекцией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Лобан К.М., Лобзин Ю.В., Лукин Е.П. Риккетсиозы человека: Руководство для врачей. — М.—СПб., 2002. — С. 347–374.

Маргилет Э. Фелиноз // Инфекционные болезни у детей: Пер с англ. / Под ред. Д. Марру. — М.: Практика, 2006. — С. 439–445.

Юшук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. — М.: Медицина, 2007. — 1032 с.

Koehler J.E., Glaser C.A., Tappero J.W. *Rochalimaea henselae* infection: a new zoonosis with the domestic cat as reservoir // JAMA. — 1994. — Vol. 271. — P. 531–535.

Koehler J.E., Quinn F.D., Berger T.G. et al. Isolation of *Rochalimaea* species from cutaneous and osseous lesions of bacillary angiomatosis // N. Engl. J. Med. — 1992. — Vol. 327. — P. 1625–1631.

Zangwill K.M., Hamilton D.H., Perkins B.A. et al. Epidemiology, risk factors, and evaluation of new diagnostic test // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 329. — P. 8–13.

## ОРНИТОЗ

Орнитоз (ornithosis; син. пситтакоз — *psittacosis*) — зоонозная природно-антропоургическая инфекционная болезнь с аэрозольным механизмом передачи возбудителя, характеризующаяся лихорадкой, интоксикацией, поражением лёгких, нервной системы, гепатолиенальный синдром.

### КОД ПО МКБ-10

A70. Орнитоз.

### ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель орнитоза — *Chlamydophila psittaci*, рода *Chlamidia* семейства *Chlamydiaceae*, облигатный внутриклеточный паразит. Размножается путём бинарного деления в цитоплазме поражённых клеток. Хламидии способны образовывать L-формы. Имеют термолabile антигены. Факторы патогенности — поверхностные экзотоксины и ЛПС (эндотоксин). Культивируются в культурах ткани и на куриных эмбрионах. Высокоустойчивы в окружающей среде. Чувствительны к средствам дезинфекции.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Резервуар и источник возбудителя — различные виды диких синантропных, декоративных и домашних птиц, у которых орнитоз протекает в виде носительства или острой кишечной инфекции. Механизм передачи возбудителя аэрозольный, путь передачи — воздушно-пылевой. Возможен фекально-оральный механизм с пищевым путём передачи инфекции (до 10% случаев). Орнитоз — повсеместно распространённая болезнь, регистрируется в виде спорадических случаев и групповых производственных или семейных вспышек. Установлено, что 10–20% внебольничных пневмоний имеют орнитозную этиологию. Наибольшее эпидемиологическое значение имеют птицы семейства попугаевых и голубиных. Заражённость городских голубей колеблется в пределах 30–80%. Значительная заражённость отмечается среди ворон. Орнитоз у птиц проявляется ринитом, диареей, адинамией, отказом от еды, слипанием перьев. Больные птицы, особенно декоративные, часто погибают. Заражённые птицы выделяют возбудитель с фекалиями и носовым секретом. Возможна трансвариальная передача возбудителя в двух и более поколениях. Заражение человека происходит вследствие контакта с птицами, инфицированными предметами ухода за ними и продуктами птицеводства.

Восприимчивость человека к орнитозу высокая. Болеют в основном люди среднего и старшего возраста, дети — редко. Иммуитет нестойкий, известны случаи повторного заболевания. В ряде случаев у переболевших формируется длительное носительство. Как носители, так и больные орнитозом люди, как правило, опасности для окружающих не представляют. Однако описаны единичные достоверные случаи заражения медицинских сестёр, обслуживающих больных орнитозом.

### ПАТОГЕНЕЗ

Возбудитель проникает через слизистые оболочки верхних дыхательных путей и фиксируется в эпителии бронхов, бронхиол и альвеол, где проходит его репродукция, вызывающая гибель клеток, высвобождение возбудителя и его токсинов. Развиваются бактериемия и токсемия и, как следствие, лихорадка и интоксикация. Существенное значение имеет присоединение вторичной бактериальной флоры. *C. psittaci* могут поражать лёгкие, бронхи, печень, селезёнку, мышцу сердца, ЦНС. Подавляя защитные механизмы, возбудитель способен длительно персистировать в макрофагах, ретикулоэндотелиальных клетках и эпителии дыхательных путей, что объясняет возможность затяжного, рецидивирующего и хронического

течения болезни. При пероральном инфицировании возбудитель не вызывает каких-либо изменений в органах пищеварительного тракта, отсутствуют и симптомы поражения респираторного тракта, т.е. развивается тифоподобная (лихорадочная) форма болезни.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Общепринятой классификации орнитоза нет. Наиболее рациональна следующая классификация.

- Манифестные формы:

- ✧ острая:

- пневмоническая,
- гриппоподобная,
- тифоподобная;

- ✧ подострая:

- с поражением лёгких,
- без поражения лёгких;

- ✧ хроническая:

- с поражением лёгких,
- без поражения лёгких.

- Бессимптомная (инаппарантная) инфекция.

По тяжести выделяют лёгкую, среднетяжёлую и тяжёлую формы болезни. Острая форма длится до 1,5–2,0 мес, подострая — от 2 до 6 мес, хроническая — от 2 до 8 лет.

На гриппоподобную и пневмоническую формы приходится до 85% всех случаев болезни.

Инкубационный период при орнитозе составляет от 5 до 30, чаще 8–12 дней. При пневмонической форме болезнь обычно начинается остро: с озноба, повышения температуры тела до 38–40 °С, выраженной слабости, головной боли, боли в мышцах и суставах. Температура достигает максимума на 2–4-й день болезни. Лихорадка носит ремиттирующий характер, и без лечения на 2–4-й неделе болезни температура литически снижается. При тяжёлом течении возможна лихорадка постоянного типа. Со 2–3-го дня болезни появляется сухой, иногда приступообразный кашель. На 3–4-й день кашель становится продуктивным. Мокрота слизисто-гнойная, иногда с прожилками крови. Возможны боли при дыхании, одышка. Основные признаки в этот период — ларинготрахеит и трахеобронхит. На 5–7-й день определяют физикальные признаки поражения лёгких: укорочение перкуторного звука, ослабленное или жёсткое дыхание, необильную крепитацию или мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах лёгких. У некоторых больных к концу первой недели болезни выслушивается шум трения плевры. Экссудативного плеврита, как правило, не бывает. При рентгенологическом исследовании определяют одностороннюю, чаще справа, нижнедолевую пневмонию, реже двустороннюю пневмонию. Выделяют четыре типа пневмоний при орнитозе: интерстициальный (у половины больных), мелкоочаговый, крупноочаговый и лобарный. Для всех типов пневмоний характерны расширение корней лёгких, усиление бронхосудистого рисунка и увеличение бифуркационных лимфатических узлов. К концу лихорадочного периода пневмония разрешается. У части больных в течение многих лет может сохраняться усиление лёгочного рисунка. Со стороны сердечно-сосудистой системы — тенденция к брадикардии, умеренной гипотензии и лабильности пульса. При тяжёлом течении болезни выявляют приглушение тонов сердца, систолический шум и ЭКГ-признаки диффузного поражения миокарда. Аппетит снижен, могут быть тошнота, рвота, чаще отмечается задержка стула. Язык обложен. У половины больных с 3–4-го дня болезни увеличивается печень, определяются признаки нарушения её функции, возможен гепатит. У трети



больных в этот же период увеличивается селезёнка. У всех больных развиваются признаки нейротоксикоза: головная боль, бессонница, вялость, адинамия. При тяжёлом течении — депрессивное состояние, бред, спутанное сознание с психомоторным возбуждением, эйфория. Могут определяться признаки менингизма, в редких случаях — серозный менингит. Обычно пневмонический вариант орнитоза характеризуется среднетяжёлым и тяжёлым течением.

Гриппоподобная форма орнитоза диагностируется только во время вспышек и характеризуется острым началом, кратковременной (от 2 до 8 дней) лихорадкой от 37,5 до 39 °С, признаками интоксикации, сухим кашлем, першением в горле, иногда — осиплостью голоса. Течение болезни лёгкое или среднетяжёлое.

Тифоподобная форма развивается при алиментарном заражении и характеризуется выраженной лихорадкой постоянного или ремиттирующего типа, относительной брадикардией, гепатоспленомегалией, выраженным нейротоксикозом и отсутствием поражения органов дыхания.

Орнитозный менингит определяют у 1–2% больных. Болезнь начинается остро, с повышения температуры тела до 39–40 °С и симптомов интоксикации. В течение 2–4 сут (реже 6–8 дней) определяется менингеальный синдром. При проведении спинномозговой пункции жидкость вытекает под повышенным давлением. В СМЖ отмечают умеренный лимфоцитарный цитоз (до 300–500 клеток в 1 мкл), умеренное увеличение белка. Болезнь протекает длительно. Лихорадка имеет волнообразное течение и сохраняется 3–4 нед. Санация СМЖ наступает через 5–6 нед и позже. Стойких резидуальных явлений со стороны ЦНС после перенесённого орнитозного менингита, как правило, не бывает.

У всех больных, независимо от формы орнитоза, в периоде реконвалесценции длительно (до 2–3 мес и более) сохраняется астенизация с резким снижением трудоспособности, быстрой утомляемостью, гипотензией, вегето-сосудистыми изменениями (акроцианоз, зябкость конечностей, гипергидроз ладоней, тремор век и пальцев рук).

Хронизация процесса происходит у 5–10% больных и обусловлена развитием хронической пневмонии, реже эндокардитом (у лиц, страдающих пороками сердца). В большинстве случаев хроническая пневмония обусловлена не только хламидофилой, но и кокковой флорой, что необходимо учитывать при лечении.

Для всех форм острого орнитоза характерна тенденция к лейкопении и лимфоцитозу, значительное, до 40–60 мм/ч, увеличение СОЭ даже в лёгких случаях.

### Осложнения

Осложнения орнитоза — менингит, тромбофлебит, гепатит, миокардит, иридоциклит, тиреоидит, панкреатит. Их возникновение возможно и в период ранней реконвалесценции. При современных формах орнитоза осложнения встречаются редко, более часты рецидивы (особенно при нерациональном лечении). Рецидивы возникают через 1–2 нед после нормализации температуры тела и длятся 5–7 дней.

### ДИАГНОСТИКА

Предварительный диагноз пневмонической формы орнитоза устанавливают на основании клинико-эпидемиологических данных: картины атипичной пневмонии (клинически, рентгенологически), отсутствия острой воспалительной реакции крови, высокой СОЭ, контакта с птицей, иногда групповой заболеваемости. Диагноз подтверждают нижеперечисленными способами.

- Методом бактериоскопии мазков мокроты, окрашенных по Романовскому–Гимзе.
- Антигены хламидий определяют при помощи РИФ или РНИФ с использованием антител, меченных флюорохромом.
- Биологическим методом — путём заражения куриных эмбрионов или индикаторных клеток исследуемым материалом.



- Серологическим методом — посредством РСК (диагностический титр 1:16–1:32 и выше) или в парных сыворотках, взятых с интервалом в 10–14 сут при нарастании титра антител в четыре раза и более. Реже используют РНГА, диагностический титр 1:512 или нарастание титра антител в парных сыворотках в четыре раза и более.

Диагноз гриппоподобной и тифоподобной формы орнитоза устанавливают при лабораторном обследовании лихорадящих больных, имевших контакт с птицей.

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с широким кругом острых лихорадочных заболеваний, протекающих с катарально-респираторным синдромом и поражением лёгких; наиболее часто с пневмококковой пневмонией, ку-лихорадкой, легионеллёзом (табл. 17-49).

**Таблица 17-49.** Дифференциальная диагностика орнитоза

Нозоформа	Орнитоз	Пневмококковая пневмония	Ку-лихорадка	Легионеллёз
Показатель				
Заболеемость	Спорадическая, вспышки на производстве и семейные	Спорадическая	Спорадическая, вспышки в животноводческих регионах	Спорадическая, вспышки в городах
Группы риска	Работники птицеводства, владельцы декоративных птиц	–	Животноводы, занятые в переработке животноводческого сырья	Курающие, алкоголики, лица с иммунодефицитом
Контакт с птицей	Характерен	Не характерен	Не характерен	Не характерен
Интоксикация	Умеренная	Умеренная, выраженная	Умеренная	Резко выраженная
Боли при дыхании	Возможны	Характерны	Не характерны	Характерны
Физикальные данные	Скудные	Выраженные	Скудные	Выраженные
ДН	Не наблюдается	Возможна	Не наблюдается	Характерна
Рентгенологические данные	Интерстициальная пневмония	Лобарная, сливная, очаговая пневмония	Интерстициальная пневмония	Массивная пневмония
Полиорганные поражения	Возможны	Возможны	Возможны	Характерны
Картина крови	Увеличение СОЭ до 40–70 мм/ч	Островоспалительная	Лимфоцитоз	Умеренные воспалительные изменения, СОЭ до 60–80 мм/ч
Бактериологическая диагностика	РИФ окрашенных мазков мокроты	Посев мокроты, крови	–	РИФ мазков мокроты
Серологическая диагностика	РСК, РНГА	Не применяется	РСК, РНИФ	РМА, РНИФ
Бензиленициллин, цефалоспорины	Неэффективны	Эффективны	Неэффективны	Неэффективны
Тетрациклины, макролиды	Эффективны	Малоэффективны	Эффективен тетрациклин	Эффективны макролиды

**Показания к консультации других специалистов**

При локализации изменений в верхних отделах лёгких показана консультация фтизиатра, при отсутствии положительной динамики в лёгких — консультация пульмонолога.

**ПРИМЕР ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА**

A70. Орнитоз, пневмоническая форма (рентгенологически: правосторонняя интерстициальная пневмония), среднетяжёлое течение. РСК 1:64.

**ПОКАЗАНИЯ К ГОСПИТАЛИЗАЦИИ**

Госпитализация по клиническим показаниям (высокая лихорадка свыше 5 сут, пневмония, не поддающаяся стандартной терапии).

**ЛЕЧЕНИЕ****Режим. Диета**

Режим постельный или полупостельный. Специфической диеты не требуется, стол № 13.

**Медикаментозная терапия**

Этиотропная терапия: доксициклин 0,1 г два раза в сутки до третьего дня нормальной температуры, но не менее 10 сут. При замедленном регрессе процесса в лёгких — до 10-го дня нормальной температуры (до 3 нед). Альтернативные препараты — эритромицин в дозе 0,5 г 3–4 раза в сутки по аналогичной схеме и азитромицин — 0,5 г/сут однократно, до 10–12 сут.

Патогенетическая терапия: бронхолитики, отхаркивающие средства, в периоде реконвалесценции — физиотерапия.

При затяжном, рецидивирующем и хроническом течении вне обострений показано лечение в санаториях пульмонологического профиля в климатической зоне по месту проживания.

**Прогноз**

Летальность менее 1%, частота хронизации — до 10%.

**Примерные сроки нетрудоспособности**

Сроки нетрудоспособности — 7–10 сут при гриппоподобной форме, 20–40 сут при остром течении пневмонической формы. При затяжном и хроническом течении сроки нетрудоспособности, ограничение трудоспособности (инвалидность) устанавливаются комиссией.

**Диспансеризация**

Проводится не менее 1 года.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

Новиков Ю.А. Атипичные пневмонии // Рус. мед. журн. — 2002. — Т. 10, № 20. — С. 915–918.

Руководство по инфекционным болезням / Под общ. ред. Ю.В. Лобзина. — СПб.: Фолиант, 2003. — 1036 с.

Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Чернеховская Н.Е. Пневмония. — М.: Экономика и информатика, 2002. — 480 с.

Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. — М.: Медицина, 2007. — 1032 с.

## МИКОПЛАЗМОЗЫ

Микоплазмоз (микоплазменная инфекция) — антропонозные инфекционные болезни, вызываемые бактериями родов *Mycoplasma* и *Ureaplasma*, характеризующиеся поражением различных органов и систем (органы дыхания, мочеполовая, нервная и другие системы). Различают:

1. Микоплазмоз респираторный (микоплазма-пневмонии инфекция);
2. Микоплазмоз урогенитальный (негонококковый уретрит, уреаплазмоз и другие формы) — рассматривается в национальном руководстве по дерматовенерологии.

### коды по МКБ-10

J15.7. Пневмония, вызванная *Mycoplasma pneumoniae*.

J20.0. Острый бронхит, вызванный *Mycoplasma pneumoniae*.

B96.0. *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) как причина болезней, классифицированных в других рубриках.

### ЭТИОЛОГИЯ

Микоплазмы — бактерии класса *Mollicutes*; возбудитель респираторного микоплазмоза — микоплазма вида *Pneumoniae* рода *Mycoplasma*. Отсутствие клеточной стенки обуславливает ряд свойств микоплазм, в том числе выраженный полиморфизм (округлые, овальные, нитевидные формы) и устойчивость к  $\beta$ -лактамным антибиотикам. Микоплазмы размножаются бинарным делением или вследствие десинхронизации деления клеток и репликации ДНК, удлинняются с образованием нитевидных, мицелоподобных форм, содержащих многократно реплицированный геном и впоследствии разделяющихся на кокковидные (элементарные) тела. Размер генома (наименьший среди прокариот) обуславливает ограниченные возможности биосинтеза и, как следствие, зависимость микоплазм от клетки-хозяина, а также высокие требования к питательным средам для культивирования. Культивирование микоплазм возможно в культуре тканей.

Микоплазмы широко распространены в природе (их выделяют от человека, животных, птиц, насекомых, растений, из почвы и воды).

Для микоплазм характерна тесная связь с мембраной эукариотических клеток. Терминальные структуры микроорганизмов содержат протеины p1 и p30, которые, вероятно, играют роль в подвижности микоплазм и прикреплении их к поверхности клеток макроорганизма. Возможно существование микоплазм внутри клетки, что позволяет им избежать воздействия многих защитных механизмов организма-хозяина. Механизм поражения клеток макроорганизма многогранен (*M. pneumoniae*, в частности, вырабатывает гемолизин и обладает способностью к гемадсорбции).

Микоплазмы малоустойчивы в окружающей среде: в составе аэрозоля в условиях помещения сохраняют жизнеспособность до 30 мин, гибнут под действием ультрафиолетовых лучей, дезинфицирующих средств, чувствительны к изменению осмотического давления и другим факторам.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источник возбудителя — больной человек с манифестной или бессимптомной формой инфекции *M. pneumoniae* (она может выделяться из глоточной слизи в течение 8 нед и более от начала заболевания даже при наличии антимикоплазматических антител и несмотря на эффективную антимикробную терапию). Возможно транзитное носительство *M. pneumoniae*.

Механизм передачи — аспирационный, осуществляется преимущественно воздушно-капельным путём. Для передачи возбудителя необходим довольно тесный и длительный контакт.

Восприимчивость к инфекции наиболее высока у детей от 5 до 14 лет, среди взрослых самая поражаемая возрастная группа — лица моложе 30–35 лет.

Продолжительность постинфекционного иммунитета зависит от интенсивности и формы инфекционного процесса. После перенесённой микоплазменной пневмонии формируется выраженный клеточный и гуморальный иммунитет длительно — 5–10 лет.

*M. pneumoniae*-инфекция распространена повсеместно, но наибольшее число случаев отмечается в городах. Для респираторного микоплазмоза не характерно быстрое эпидемическое распространение, свойственное респираторным вирусным инфекциям. Для передачи возбудителя требуется довольно тесный и длительный контакт, поэтому респираторный микоплазмоз особенно распространён в закрытых коллективах (воинских, студенческих и др.); во вновь сформированных воинских коллективах до 20–40% пневмоний вызвано *M. pneumoniae*. На фоне спорадической заболеваемости периодически наблюдаются вспышки респираторного микоплазмоза в крупных городах и закрытых коллективах, длящиеся до 3–5 мес и более.

Типичны вторичные случаи *M. pneumoniae*-инфекции в семейных очагах (первично заболевает ребёнок школьного возраста); они развиваются в 75% случаев, при этом частота передачи достигает 84% у детей и 41% у взрослых.

Спорадическая заболеваемость *M. pneumoniae*-инфекцией наблюдается в течение всего года с некоторым повышением в осенне-зимний и весенний период; вспышки респираторного микоплазмоза чаще возникают осенью.

Для *M. pneumoniae*-инфекции характерно периодическое повышение заболеваемости с интервалом в 3–5 лет.

Специфической профилактики микоплазмозов не разработано.

Неспецифическая профилактика респираторного микоплазмоза сходна с профилактикой других ОРЗ (разобщение, влажная уборка, проветривание помещений).

## ПАТОГЕНЕЗ

*M. pneumoniae* попадает на поверхность слизистых оболочек дыхательных путей, проникает через мукоцилиарный барьер и прочно прикрепляется к мембране эпителиальных клеток с помощью терминальных структур. Происходит встраивание участков мембраны возбудителя в мембрану клеток; тесный межмембранный контакт не исключает проникновения содержимого микоплазм в клетку. Возможно внутриклеточное паразитирование микоплазм. Повреждение клеток эпителия вследствие использования микоплазмами клеточных метаболитов и стеролов мембраны клетки, а также вследствие действия метаболитов микоплазм: перекиси водорода (гемолитический фактор *M. pneumoniae*) и супероксидных радикалов. Одно из проявлений поражения клеток мерцательного эпителия — дисфункция ресничек вплоть до цилиостаза, что приводит к нарушению мукоцилиарного транспорта. Пневмония, вызываемая *M. pneumoniae*, нередко интерстициальная (инфильтрация и утолщение межальвеолярных перегородок, появление в них лимфоидных гистиоцитарных и плазматических клеток, поражение альвеолярного эпителия). Происходит увеличение перибронхиальных лимфатических узлов.

В патогенезе микоплазмоза большое значение придают иммунопатологическим реакциям, вероятно, обуславливающим многие внелёгочные проявления микоплазмоза.

Для респираторного микоплазмоза высоко характерно образование холодовых агглютининов. Предполагается, что *M. pneumoniae* поражает антиген эритроцитов I, делая его иммуногеном (по другой версии, не исключено их эпитопное родство), в результате чего вырабатываются комплементсвязывающие холодовые IgM антитела к антигену эритроцитов I.

*M. pneumoniae* вызывает поликлональную активацию В- и Т-лимфоцитов. У инфицированных значительно повышается уровень общего сывороточного IgM.

*M. pneumoniae* индуцирует специфический иммунный ответ, сопровождающийся выработкой секреторного IgA и циркулирующих IgG антител.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период длится 1–4 нед, в среднем составляет 3 нед.

Микоплазмы способны поражать различные органы и системы.

Респираторный микоплазмоз протекает в двух клинических формах:

- острое респираторное заболевание, вызванное *M. pneumoniae*;
- пневмония, вызванная *M. pneumoniae*;

*M. pneumoniae*-инфекция может быть бессимптомной.

Для острого респираторного заболевания, вызванного *M. pneumoniae*, характерны лёгкое или среднетяжёлое течение, сочетание катарально-респираторного синдрома, преимущественно в виде катарального фарингита или ринофарингита (реже с распространением процесса на трахею и бронхи) с маловыраженным синдромом интоксикации.

Начало болезни обычно постепенное, реже острое. Температура тела повышается до 37,1–38 °C, иногда выше. Повышение температуры может сопровождаться умеренным ознобом, чувством «ломоты» в теле, недомоганием, головной болью преимущественно в лобно-височной области. Иногда отмечается повышенная потливость. Лихорадка сохраняется в течение 1–8 дней, возможно сохранение субфебрилитета до 1,5–2 нед.

Характерны проявления катарального воспаления верхних дыхательных путей. Больных беспокоят сухость, першение в горле. С первого дня болезни появляется непостоянный, нередко приступообразный непродуктивный кашель, который постепенно усиливается и в ряде случаев становится продуктивным с отделением небольшого количества вязкой, слизистой мокроты. Кашель сохраняется 5–15 дней, но может беспокоить и дольше. Примерно у половины больных фарингит сочетается с ринитом (заложенность носа и умеренная ринорея).

При лёгком течении процесс обычно ограничивается поражением верхних дыхательных путей (фарингит, ринит), при среднетяжёлом и тяжёлом течении присоединяется поражение нижних отделов респираторного тракта (ринобронхит, фарингобронхит, ринофарингобронхит). При тяжёлом течении болезни преобладает картина бронхита или трахеита.

При осмотре выявляют умеренную гиперемию слизистой оболочки задней стенки глотки, увеличение лимфатических фолликулов, иногда гиперемию слизистой оболочки мягкого нёба и язычка. Нередко увеличиваются лимфатические узлы, обычно поднижнечелюстные.

У 20–25% пациентов выслушивают жёсткое дыхание, в 50% случаев в сочетании с сухими хрипами. Для бронхита при *M. pneumoniae*-инфекции характерно несоответствие между выраженностью приступообразного кашля и неяркими и непостоянными физикальными изменениями в лёгких.

В отдельных случаях отмечается диарея, возможна боль в животе, иногда в течение нескольких дней.

### Пневмония, вызванная *M. pneumoniae*

В крупных городах *M. pneumoniae* — этиологический агент в 12–15% случаев внебольничных пневмоний. У детей старших возрастных групп и молодых взрослых до 50% пневмоний обусловлено *M. pneumoniae*.

Пневмония, вызванная *M. pneumoniae*, относится к группе атипичных пневмоний. Обычно характеризуется нетяжёлым течением.

Начало болезни чаще постепенное, но может быть и острым. При остром начале симптомы интоксикации появляются в первый день и достигают максимума к третьему. При постепенном начале болезни имеется продромальный период длительностью до 6–10 дней: появляется сухой кашель, возможны симптомы фарингита, ларингита

(осиплость голоса), нечасто — ринита; недомогание, познабливание, умеренная головная боль. Температура тела нормальная или субфебрильная, затем повышается до 38–40 °С, усиливается интоксикация, достигая максимума на 7–12-й день от начала болезни (умеренная головная боль, миалгии, повышенная потливость, наблюдающаяся и после нормализации температуры).

Кашель частый, приступообразный, изнурительный, может приводить к рвоте, болям за грудиной и в эпигастральной области, — ранний, постоянный и продолжительный симптом микоплазменной пневмонии. Вначале сухой, к концу 2-й недели болезни он обычно становится продуктивным, с выделением небольшого количества вязкой слизистой или слизисто-гнойной мокроты. Кашель сохраняется 1,5–3 нед и более. Нередко с 5–7-го дня от начала болезни отмечается боль в грудной клетке при дыхании на стороне поражённого лёгкого.

Лихорадка сохраняется на высоком уровне в течение 1–5 дней, затем снижается, и в течение разного времени (в отдельных случаях до месяца) может сохраняться субфебрилитет. Слабость может беспокоить больного в течение нескольких месяцев. При микоплазменной пневмонии возможно затяжное и рецидивирующее течение.

При физикальном обследовании изменения в лёгких нередко выражены слабо; могут отсутствовать. У части больных выявляют укорочение перкуторного звука. При аускультации может выслушиваться ослабленное или жёсткое дыхание, сухие и влажные (преимущественно мелко- и среднепузырчатые) хрипы. При плеврите — шум трения плевры.

Нередко наблюдают внелёгочные проявления; для некоторых из них этиологическая роль *M. pneumoniae* однозначна, для других — предполагается.

Одно из наиболее частых внелёгочных проявлений респираторного микоплазмоза — гастроинтестинальные симптомы (тошнота, рвота, диарея), описаны гепатит и панкреатит.

Возможна экзантема — пятнисто-папулёзная, уртикарная, узловатая эритема, многоформная экссудативная эритема и др. Нередкое проявление *M. pneumoniae*-инфекции — артралгии, артриты. Описано поражение миокарда, перикарда. Характерен геморрагический буллёзный мирингит.

Субклинический гемолиз со слабым ретикулоцитозом и положительной реакцией Кумбса наблюдают часто, явный гемолиз с анемией — редко. Гемолитическая анемия возникает на 2–3-й неделе болезни, что совпадает с максимальным титром холодовых антител. Часто развивается желтуха, возможна гемоглобинурия. Процесс обычно самолимитирующийся, продолжается несколько недель.

Известен широкий спектр неврологических проявлений *M. pneumoniae*-инфекции: менингоэнцефалит, энцефалит, полирадикулопатия (включая синдром Гийена–Барре), серозный менингит; реже — поражение черепных нервов, острый психоз, мозжечковая атаксия, поперечный миелит. Патогенез этих проявлений не ясен, в цереброспинальной жидкости в ряде случаев выявляется ДНК *M. pneumoniae* методом ПЦР. Поражение нервной системы может быть причиной летального исхода. Респираторный микоплазмоз нередко протекает как микст-инфекция с ОРВИ.

### Осложнения

Абсцесс лёгкого, массивный плевральный выпот, острый РДС. В исходе заболевания возможно развитие диффузного интерстициального фиброза. Риск осложнений наиболее высок у пациентов с иммунодефицитом и детей с серповидно-клеточной анемией и другими гемоглобинопатиями. Бактериальная суперинфекция развивается редко.

### Летальность и причины смерти

Летальность при внебольничной пневмонии, вызванной *M. pneumoniae*, составляет 1,4%. В некоторых случаях причиной смерти являются диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови или осложнения со стороны ЦНС.

## ДИАГНОСТИКА

Клиническая диагностика инфекции *M. pneumoniae* позволяет предположить ОРЗ или пневмонию, в ряде случаев и его возможную этиологию. Окончательная этиологическая диагностика возможна при использовании специфических лабораторных методов.

Клинические признаки пневмонии микоплазменной этиологии:

- подострое начало респираторного синдрома (трахеобронхит, назофарингит, ларингит);
- субфебрильная температура тела;
- малопродуктивный, мучительный кашель;
- негнойный характер мокроты;
- скудные аускультативные данные;
- внелёгочные проявления: кожные, суставные (артралгии), гематологические, гастроэнтерологические (диарея), неврологические (головная боль) и другие.

При остром респираторном заболевании, вызванном *M. pneumoniae*, картина крови неинформативна. При пневмонии у большинства пациентов наблюдается нормальный уровень лейкоцитов, в 10–25% случаев лейкоцитоз до 10–20 тыс., возможна лейкопения. В лейкоцитарной формуле повышено количество лимфоцитов, палочкоядерный сдвиг наблюдается редко.

Большое значение для диагностики имеет **рентгенологическое исследование органов грудной клетки**.

При *M. pneumoniae*-пневмонии возможны как типичные пневмонические инфильтрации, так и интерстициальные изменения. Рентгенологическая картина может быть весьма вариабельной. Нередко наблюдается двустороннее поражение лёгких с усилением лёгочного рисунка и перибронхиальной инфильтрацией. Характерны расширение теней крупных сосудистых стволов и обогащение лёгочного рисунка мелкими линейными и петлистыми деталями. Усиление лёгочного рисунка может быть ограниченным или распространённым.

Инфильтративные изменения разнообразны: пятнистые, неоднородные и негомогенные, без чётких границ. Локализуются обычно в одной из нижних долей, вовлекая в процесс один или более сегментов; возможна очагово-сливная инфильтрация в проекции нескольких сегментов или доли лёгкого. При инфильтрации, захватывающей долю лёгкого, затруднена дифференциация с пневмококковой пневмонией. Возможны двустороннее поражение, инфильтрация в верхней доле, ателектазы, вовлечение в процесс плевры как в виде сухого плеврита, так и с появлением небольшого выпота, интерлобит.

Микоплазменная пневмония имеет склонность к затяжному обратному развитию воспалительных инфильтратов. Примерно у 20% пациентов рентгенологические изменения сохраняются около месяца.

**В мазке мокроты** больных пневмонией обнаруживают большое количество мононуклеарных клеток и некоторое количество гранулоцитов. У некоторых пациентов наблюдается гнойная мокрота с большим количеством полиморфно-ядерных лейкоцитов. Микоплазмы не выявляются при микроскопии мазка мокроты, окрашенного по Граму.

**При специфической лабораторной диагностике** *M. pneumoniae*-инфекции предпочтительно использовать несколько методов. При трактовке результатов необходимо учитывать, что *M. pneumoniae* способна к персистенции и её выделение — неоднозначное подтверждение острой инфекции. Следует также помнить, что антигенное родство *M. pneumoniae* с тканями человека может и провоцировать аутоиммунные реакции, и вызывать ложноположительные результаты в различных серологических исследованиях.

Культуральный метод малоприменим для диагностики *M. pneumoniae*-инфекции, так как для выделения возбудителя (из мокроты, плевральной жидкости, лёгочной



ткани, смывов с задней стенки глотки) требуются специальные среды и для роста колоний необходимо 7–14 дней или более.

Более значимы для диагностики методы, основанные на выявлении антигенов *M. pneumoniae* или специфических антител к ним.

РИФ позволяет выявлять антигены микоплазмы в мазках из носоглотки, мокроты и другом клиническом материале. Антиген *M. pneumoniae* можно обнаружить также в сыворотке крови методом ИФА. Определение специфических антител с использованием РСК, НРИФ, ИФА, РНГА. Наиболее часто используют ИФА и/или НРИФ для обнаружения IgM-, IgA-, IgG-антител. Диагностическое значение имеют нарастание титров IgA- и IgG-антител в четыре раза и более при исследовании в парных сыворотках и высокие титры IgM-антител. Следует помнить, что некоторые тесты не различают *M. pneumoniae* и *M. genitalium*.

Определение генетического материала возбудителя методом ПЦР в настоящее время относится к наиболее распространённым методам диагностики микоплазменной инфекции.

Одна из рекомендуемых схем диагностики *M. pneumoniae*-инфекции — определение ДНК возбудителя методом ПЦР в материале из носоглотки в комбинации с определением антител методом ИФА.

Диагностический минимум обследования соответствует порядку обследования больных внебольничной пневмонией, который проводят амбулаторно и/или в стационарных условиях. Специфическая лабораторная диагностика *M. pneumoniae*-инфекции не входит в обязательный перечень, но её желательно проводить при подозрении на атипичную пневмонию и соответствующих диагностических возможностях. При ОРЗ она не обязательна, проводится по клиническим и/или эпидемиологическим показаниям.

### Дифференциальная диагностика

Патогномоничных клинических симптомов, позволяющих отличить острое респираторное заболевание микоплазменной этиологии от других ОРЗ, не выявлено. Этиологию можно уточнить при проведении специфических лабораторных исследований; она важна для эпидемиологического расследования, но определяющего значения для лечения не имеет.

Актуальна дифференциальная диагностика между ОРЗ и микоплазменной пневмонией. До 30–40% микоплазменных пневмоний в течение первой недели болезни оцениваются как ОРЗ или бронхит.

Клинико-рентгенологическая картина внебольничной пневмонии во многих случаях не позволяет с определённой уверенностью высказаться в пользу «типичного» или «атипичного» характера процесса. В момент выбора антибактериальной терапии данные специфических лабораторных исследований, позволяющие установить этиологию пневмонии, в подавляющем большинстве случаев недоступны. В то же время, учитывая различия в выборе антимикробной терапии при «типичной» и «атипичной» внебольничной пневмонии, необходимо оценить имеющиеся клинические, эпидемиологические, лабораторные и инструментальные данные для определения возможного характера процесса.

Первичная атипичная пневмония, кроме *M. pneumoniae*, — пневмония, ассоциированная с орнитозом, *S. pneumoniae*-инфекцией, ку-лихорадкой, легионеллёзом, туляремией, коклюшем, аденовирусной инфекцией, гриппом, парагриппом, респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией. Для исключения орнитоза, ку-лихорадки, туляремии часто информативен эпидемиологический анамнез. В спорадических случаях легионеллёза рентгенологическая и клиническая картина может быть идентичной пневмонии, вызванной *M. pneumoniae*, и дифференциальную диагностику можно осуществить только с помощью лабораторных данных.

Инфильтрат в верхней доле лёгкого в ассоциации с мокротой с прожилками крови заставляет исключить туберкулёз.

### Показания к консультации других специалистов

Показание к консультации других специалистов — возникновение внелёгочных проявлений *M. pneumoniae*-инфекции.

### Пример формулировки диагноза

В96.0. Правосторонняя нижнедолевая полисегментарная пневмония, вызванная *Mycoplasma pneumoniae*.

### ПОКАЗАНИЯ К ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

Госпитализация при респираторном микоплазмозе требуется не всегда.

Показания к госпитализации:

- клинические (тяжёлое течение заболевания, отягощённый преморбидный фон, неэффективность стартовой антибактериальной терапии);
- социальные (невозможность адекватного ухода и выполнения врачебных назначений в домашних условиях, желание пациента и/или членов его семьи);
- эпидемиологические (лица из организованных коллективов, например казарм).

## ЛЕЧЕНИЕ

### Немедикаментозная терапия

В остром периоде болезни режим полупостельный, специальной диеты не требуется.

### Медикаментозная терапия

ОРЗ, вызванное *M. pneumoniae*, не требует этиотропной терапии.

Препараты выбора у амбулаторных больных при подозрении на первичную атипичную пневмонию (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*) — макролиды. Предпочтение отдают макролидам с улучшенными фармакокинетическими свойствами (кларитромицин, рокситромицин, азитромицин, спирамицин).

Альтернативные препараты — респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин); возможно применение доксициклина.

Продолжительность терапии составляет 14 дней. Препараты принимают внутрь.

Дозы препаратов:

- азитромицин 0,25 г один раз в сутки (в первые сутки 0,5 г);
- кларитромицин 0,5 г два раза в сутки;
- рокситромицин 0,15 г два раза в сутки;
- спирамицин 3 млн МЕ два раза в сутки;
- эритромицин 0,5 г четыре раза в сутки;
- левофлоксацин 0,5 г один раз в сутки;
- моксифлоксацин 0,4 г один раз в сутки;
- доксициклин 0,1 г 1–2 раза в сутки (в первые сутки 0,2 г).

У госпитализированных по различным причинам больных с нетяжёлым течением заболевания схема терапии обычно не имеет различий.

Тяжёлое течение *M. pneumoniae*-пневмонии встречается относительно редко. Клиническое предположение об «атипичной» этиологии процесса рискованно и маловероятно. Выбор схемы антимикробной терапии осуществляется по принципам, общепринятым для тяжёлого течения пневмоний.

Патогенетическую терапию острого респираторного заболевания и пневмонии, вызванных *M. pneumoniae*, проводят по принципам патогенетической терапии ОРЗ и пневмоний иной этиологии.

В период реконвалесценции показаны физиотерапия и ЛФК (дыхательная гимнастика).

Реконвалесцентам пневмонии, обусловленной *M. pneumoniae*, может понадобиться санаторно-курортное лечение в связи со склонностью заболевания к затяжному течению и нередко длительным астеновегетативным синдромом.

Прогноз в большинстве случаев благоприятный. Летальный исход наблюдается редко. Описан исход *M. pneumoniae*-пневмонии в диффузный интерстициальный фиброз лёгких.

Примерные сроки нетрудоспособности определяются степенью тяжести респираторного микоплазмоза и наличием осложнений.

Диспансерное наблюдение за переболевшим не регламентировано.

### ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТА

- В остром периоде заболевания полупостельный режим, в период реконвалесценции постепенное расширение активности.
- Диета в остром периоде обычно соответствует столу № 13 по Певзнеру, с постепенным переходом в периоде реконвалесценции к обычному рациону.
- В периоде реконвалесценции необходимо соблюдать рекомендации лечащего врача, регулярно проходить назначенное обследование.
- В периоде реконвалесценции возможны длительно сохраняющиеся проявления астеновегетативного синдрома, в связи с чем необходимо соблюдать режим труда и отдыха, временно ограничить привычные нагрузки.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Практическое руководство по антимикробной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. — М., 2002. — 381 с.

Прозоровский С.В., Покровский В.И., Васильева В.И. Микоплазма пневмонии инфекция. — М.: Медицина, 1978. — 312 с.

Тартаковский И.С. Современные подходы к диагностике атипичных пневмоний // Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия. — 2000. — Т. 2. — С. 60–68.

Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Яковлев С.В. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: Пособие для врачей. — 2004. — 40 с.

Dale D.C. Infectious Diseases: The Clinician's Guide to Diagnosis, Treatment, and Prevention. — Webmd Professional Publishing, 2003.

Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases, 2000.

Wilson R., Lawrence W., Drew M.D. et al. Current Diagnosis and Treatment in Infectious Diseases. — 1st ed. — 2001. — 780 p.

# Глава 18

## Вирусные инфекции

### ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ

#### Гепатит А

ВГА (инфекционный гепатит, эпидемический гепатит, болезнь Боткина) — острое вирусное заболевание человека с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя. Характеризуется воспалением печени, циклическим доброкачественным течением, может сопровождаться желтухой.

#### КОДЫ ПО МКБ-10

B15. Острый гепатит А.

B15.0. Гепатит А с печёночной комой.

B15.9. Гепатит А без печёночной комы.

#### ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель ВГА — вирус HAV (*hepatitis A virus*), относимый к роду *Hepatovirus* в составе семейства *Picornaviridae*. Морфологически HAV выглядит как мелкая безоболочечная сферическая частица размером 27–30 нм. Геном представлен одноцепочечной молекулой РНК, состоящей из приблизительно 7500 нуклеотидов. РНК вируса окружена наружной белковой капсулой (капсидом). Известен только один антиген HAV — HAAg, на который макроорганизм вырабатывает антитела. При изучении многочисленных штаммов HAV, выделенных от больных в разных регионах мира и от экспериментально заражённых обезьян, установлено наличие 7 генотипов и нескольких подтипов HAV. Выделенные в России штаммы принадлежат к варианту вируса 1А. Все известные изоляты HAV относят к одному серотипу, что обеспечивает развитие перекрёстного протективного иммунитета. HAV — гепатотропный, обладает слабым цитопатогенным действием на печёночные клетки. HAV относят к числу наиболее устойчивых к факторам внешней среды вирусов человека. Он обладает способностью к сохранению при комнатной температуре в течение нескольких недель, при +4 °С — месяцами, при –20 °С остаётся жизнеспособным несколько лет. Выдерживает нагревание до 60 °С в течение 4–12 ч; устойчив к действию кислот и жирорастворителей, способен к длительному сохранению в воде, пищевых продуктах, сточных водах, на различных объектах внешней среды. При кипячении разрушается в течение 5 мин, при

обработке хлорамином — через 15 мин. Вирус чувствителен к формалину, ультрафиолетовому облучению. Инактивируется также автоклавированием, перманганатом калия, йодистыми соединениями, 70% этанолом, дезинфектантами на основе четвертичных аммониевых соединений.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ВГА — классический антропоноз, единственный источник (резервуар) возбудителя инфекции — человек. Вирус выделяют больные с различными формами заболевания, в том числе наиболее частыми (особенно у детей): безжелтушной и стёртой, которые обычно не диагностируют, соответственно заболевших этими формами не госпитализируют, они ведут активный образ жизни и могут заражать окружающих. У больных желтушной формой вирус выделяется с фекалиями наиболее интенсивно в конце инкубационного и в течение преджелтушного периодов. С появлением желтухи в большинстве случаев заразность больных значительно уменьшается. Именно эта особенность — наиболее активное выделение вируса из организма больного в инкубационном периоде в сочетании с высокой устойчивостью HAV в окружающей среде обуславливает широкое распространение этого гепатита. HAV обладает высокой инфекционностью, для заражения HAV достаточно всего нескольких вирусных частиц.

ВГА — типичная кишечная инфекция с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя. Пути передачи: водный, пищевой и бытовой. Факторы передачи — различные пищевые продукты (в том числе морепродукты, замороженные овощи и фрукты), не подвергшиеся термической обработке, а также вода и грязные руки. Крупные вспышки ВГА связаны с фекальным загрязнением водоёмов (источников водоснабжения) или с попаданием сточных вод в водопроводную сеть. В детских коллективах большое значение имеет контактно-бытовой путь передачи через грязные руки и различные предметы обихода: игрушки, посуду, бельё и т.д. Очень редко может происходить передача HAV половым путём при орально-анальных контактах, преимущественно у гомосексуалистов.

Вирусологическими и молекулярно-генетическими методами установлено, что циркуляция РНК HAV в крови может продолжаться несколько месяцев после инфицирования. Это дало основание предполагать возможность парентерального механизма заражения HAV, в частности реципиентов крови, а также лиц с наркотической зависимостью, вводящих психоактивные препараты внутривенно. Не столь редко наблюдаемое сочетание ВГА с ВГС подтверждает такую возможность.

В конце прошлого века описаны вспышки ВГА среди «внутривенных наркоманов» (Финляндия, 1994 г.; Норвегия, 1995–1999 гг.; Эстония, 1998 г.), практикующих групповое использование шприцев, игл и забор наркотического вещества из общей ёмкости. Эпидемиологическое расследование этих вспышек свидетельствует о парентеральном механизме инфицирования HAV. Более высокая заболеваемость ВГА лиц с наркотической зависимостью может быть также связана с несоблюдением ими санитарно-гигиенических правил.

HAV не проходит через плаценту и его нет в грудном молоке, поэтому если женщина во время беременности заболеет ВГА, ребёнку не угрожает развитие врождённого гепатита и она может кормить новорождённого грудью, соблюдая правила личной гигиены.

Восприимчивость людей к HAV всеобщая. Дети первого года жизни относительно редко заболевают ВГА, так как у многих из них есть материнские антитела. Раньше ВГА считали преимущественно детской инфекцией, в прежние годы в России около 80% заболевших составляли дети дошкольного и школьного возраста. Сейчас, после значительного снижения заболеваемости ВГА в конце прошлого века, повлекшего за собой уменьшение иммунной прослойки среди населения, изменился возрастной состав больных, увеличилась доля лиц молодого и зрелого

возраста, а удельный вес детей, напротив, уменьшился. Среди детей болеют преимущественно школьники, среди взрослых — военнослужащие, студенты, пациенты закрытых учреждений (психиатрические больницы, специализированные интернаты и т.д.). Иммунитет после перенесённого ВГА прочный и длительный, практически пожизненный.

ВГА — одно из самых распространённых заболеваний человека, встречаемых повсеместно. В мире ежегодно регистрируют около 1,4 млн случаев ВГА. В разных странах показатель заболеваемости имеет существенные отличия в зависимости, прежде всего, от санитарно-гигиенических условий жизни населения. Так, в развивающихся странах Африки, Юго-Восточной Азии и Латинской Америки он составляет 500–1000 на 100 тыс. населения, а в высокоразвитых странах Западной Европы, США — менее 10 на 100 тыс. Описаны многочисленные эпидемии ВГА; одна из наиболее известных произошла в Шанхае в 1987 г. Тогда после употребления сырых моллюсков заболели более 300 тыс. человек. Уровень регистрируемой заболеваемости ВГА в России до 1995 г. включительно был очень высоким, превышая 100 на 100 тыс. населения, а в 1999 г. значительно снизился. В 2000 г. вследствие циклического подъёма заболеваемость ВГА вновь повысилась и в 2001 г. зафиксирована на уровне 79,5, в следующем году уменьшилась до 46,6 на 100 тыс. населения. Несмотря на общую благоприятную тенденцию к снижению распространения ВГА в России, остаются регионы с очень высокой заболеваемостью, что обусловлено, прежде всего, недостатками в обеспечении населения доброкачественной питьевой водой. При оценке широты распространённости ВГА следует учитывать, что на один случай заболевания, протекающего с желтухой, приходится 5 и более случаев без желтухи, которые обычно не выявляют и, соответственно, не регистрируют.

Характерные эпидемиологические особенности ВГА — осенняя сезонность и периодичность. Подъём заболеваемости регистрируют обычно каждые 5–6–10 лет. Впрочем, возникающие в любое время года вспышки ВГА (преимущественно водные, отчасти пищевые) могут вносить соответствующие коррективы.

## **МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ**

### **Специфические**

Специфическую профилактику осуществляют инактивированными вакцинами. В России зарегистрированы несколько как отечественных, так и зарубежных вакцин. В национальный календарь профилактических прививок вакцинация против ВГА включена по эпидемическим показаниям. Прививкам подлежат: дети с трёх лет, проживающие на территориях с высоким уровнем заболеваемости ВГА; медицинские работники, воспитатели и персонал детских дошкольных учреждений; работники сферы общественного питания; рабочие, обслуживающие водопроводные и канализационные сооружения; лица, выезжающие в гиперэндемичные по ВГА регионы и страны, а также контактные в очагах ВГА. Вакцинация против ВГА показана также пациентам с хроническими заболеваниями печени (в том числе бессимптомным носителям HB<sub>s</sub>Ag, больным хроническими ВГВ и ВГС). Вакцинируют и воинские коллективы, дислоцированные в полевых условиях.

### **Неспецифические**

Неспецифическая профилактика ВГА, как и других кишечных инфекций, включает санитарно-гигиенические мероприятия, обеспечение населения доброкачественной питьевой водой и продуктами питания. Ранняя диагностика ВГА и изоляция заболевших ещё до появления у них желтухи может предотвратить заражение окружающих. В отделениях для больных вирусными гепатитами необходима раздельная госпитализация больных ВГА и другими гепатитами во избежание внутрибольничного заражения.

Лица, контактировавшие с больными ВГА, должны находиться под наблюдением в течение 35 дней с момента последнего контакта (термометрия, опрос, определение размеров печени и селезёнки, осмотр кожи и слизистых оболочек и т.д.). При наличии у контактных лиц лихорадки, диспепсических явлений, потемнения мочи и т.д. проводят лабораторные исследования с определением активности АЛТ. По решению врача эпидемиолога в зависимости от конкретной ситуации в очаге ВГА может быть назначено также обследование контактных, не имеющих каких-либо явных признаков заболевания, с целью выявления безжелтушного, стёртого и инapparантного вариантов ВГА.

## ПАТОГЕНЕЗ

Внедрение HAV в организм происходит через рот и далее в желудок. Будучи кислотоустойчивым, вирус легко преодолевает желудочный барьер, поступает в тонкую кишку, всасывается в кровь и по системе воротной вены достигает печени, в клетках которой происходит его репликация. На мембране гепатоцитов есть соответствующие вирусу рецепторы, к которым HAV прикрепляется и проникает внутрь печёночной клетки; в цитоплазме гепатоцита происходит его репликация. Часть вновь образованных вирусных частиц поступает с жёлчью в фекалии и выделяется из организма, другая инфицирует соседние гепатоциты.

Установлено, что длительную репликацию HAV в культуре клеток не сопровождается цитолиз гепатоцитов. Поэтому в настоящее время полагают, что поражение печени при ВГА обусловлено не столько самим HAV, сколько клеточными иммунными реакциями человека. Цитотоксические Т-клетки распознают и лизируют инфицированные вирусом гепатоциты. Кроме того, эти же Т-лимфоциты продуцируют гамма-интерферон, запуская целый ряд иммунных реакций. Освобождение от вируса происходит в значительной степени благодаря иммунологически опосредствованному разрушению печёночных клеток. Вследствие распада подвергшихся некрозу гепатоцитов вирус и его «обломки» поступают в кровь, то есть возникает фаза вторичной вирусемии.

HAV обладает высокой иммуногенной активностью. Одновременно с клеточным происходит активизация и гуморального компонента иммунной системы с накоплением вируснейтрализующих антител. Благодаря быстрому и интенсивному иммунному ответу возникает блокада репликации вируса, а его дальнейшее внедрение в неинфицированные гепатоциты ограничивается. В результате сочетанного действия всех звеньев иммунной системы, как правило, уже через несколько недель организм освобождается от HAV, поэтому при ВГА нет ни длительного вирусоносительства, ни хронических форм. Адекватностью защитной иммунной реакции при ВГА объясняют сравнительно лёгкое его течение, исключительную редкость фульминантных форм с летальным исходом, полное выздоровление в подавляющем большинстве случаев. Массивного некроза гепатоцитов при ВГА обычно не бывает. Основная масса гепатоцитов остаётся неповрежденными. Как и при других острых вирусных гепатитах, при ВГА возникает острое диффузное воспаление печени, которое можно выявить ещё до появления желтухи. При ВГА печень — единственный орган-мишень, в котором происходит репликация вируса, поэтому внепечёночные проявления ВГА не свойственны.

В лизисе поражённых HAV гепатоцитов принимают участие молекулы HLA, вследствие чего в течение болезни «запускаются» аутоиммунные механизмы с образованием антител к собственным гепатоцитам. У лиц с генетической предрасположенностью к аутоиммунным реакциям HAV может инициировать развитие аутоиммунного гепатита первого типа. Существующие в настоящее время данные о патогенезе ВГА позволяют трактовать это заболевание как острое, доброкачественное со способностью к самоограничению, хотя в 1996 г. японские авторы



опубликовали первое сообщение о хроническом ВГА и персистирующей вирусной репликации у человека.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Продолжительность инкубационного периода колеблется от 7 до 50 дней, составляя в среднем около месяца.

### Классификация

- По выраженности клинических проявлений.
  - ✧ Клинические варианты:
    - желтушный;
    - безжелтушный;
    - стёртый.
  - ✧ Субклинический (инаппарантный) вариант.
- По длительности и цикличности течения.
  - ✧ Острое (до 3 мес).
  - ✧ Затяжное (более 3 мес).
  - ✧ С рецидивами, обострениями (клиническими, ферментативными).
- Формы по тяжести.
  - ✧ Лёгкая.
  - ✧ Среднетяжёлая.
  - ✧ Тяжёлая.
  - ✧ Фульминантная (молниеносная).
- Осложнения.
  - ✧ Печёночная кома.
  - ✧ Функциональные и воспалительные заболевания жёлчных путей.
- Исходы.
  - ✧ Выздоровление.
  - ✧ Затянувшаяся реконвалесценция.

### Основные симптомы и динамика их развития

Классическим, хотя и не самым частым, считают протекающий циклически желтушный вариант ВГА, при котором вслед за инкубационным следует преджелтушный период. Начало болезни обычно острое, с повышением температуры тела до 38–39 °С, симптомами интоксикации (головная боль, головокружение, необъяснимая слабость, разбитость, ломота в мышцах, костях, суставах и др.) и диспепсическим синдромом (снижение аппетита, тошнота, горечь во рту, отрыжка, рвота, тяжесть в эпигастральной области и правом подреберье, задержка или послабление стула). Одновременно, а иногда раньше диспепсических, могут возникнуть незначительно выраженные катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей (першение в горле, небольшая боль при глотании и др.), что нередко приводит к ошибочной диагностике ОРВИ. У детей возможны интенсивные боли в животе, имитирующие острый аппендицит, желчную колику; для взрослых это нехарактерно. В конце преджелтушного периода, продолжительность которого чаще всего составляет от 3 до 7 дней (с колебаниями от 2 до 14 дней), моча становится тёмно-жёлтой, а кал — осветлённым. Однако эти очень важные для своевременной диагностики ВГА симптомы могут быть не замечены больными. В отдельных случаях возможен зуд. У детей уже в преджелтушном периоде может быть выявлено увеличение печени. В сыворотке крови заболевших ВГА в преджелтушном периоде значительно (в 10 и более раз) повышена активность аминотрансфераз — АЛТ и АСТ, а в моче увеличено содержание уробилина.

Через 3–5 дней от дебюта болезни температура тела обычно нормализуется, но возникает иктеричность — вначале склер, затем кожи, что знаменует начало желтушного периода. У 2–5% больных симптомы преджелтушного периода отсут-

ствуют, ВГА сразу начинается с изменения окраски испражнений и желтушного окрашивания склер.

Обычно с появлением желтухи самочувствие больных довольно быстро начинает улучшаться, нормализуется температура тела, через несколько дней исчезают все симптомы преджелтушного периода. Дольше сохраняются слабость и снижение аппетита. В последние годы нередко у больных ВГА на фоне возникшей желтухи продолжается лихорадка и нарастают симптомы интоксикации; чаще это бывает у пациентов с хронической алкогольной интоксикацией или наркотической зависимостью.

Желтуха при ВГА нарастает быстро, достигая обычно максимума за 3–5 дней, в последующие 5–10 дней держится на одном уровне, а затем интенсивность её уменьшается. В среднем продолжительность желтушного периода около 2 нед. При осмотре больного в этом периоде обнаруживают увеличение и уплотнение печени, край её закруглён, чувствителен при пальпации; увеличение селезёнки отмечают в 10–20% случаев, чаще у детей. На высоте желтухи характерна брадикардия. По мере уменьшения интенсивности желтухи нормализуется окраска кала и мочи, постепенно уменьшается до нормальных размеров печень. В желтушном периоде сохраняется выраженная гиперферментемия (активность аминотрансфераз в 10–100 раз выше нормы) с преимущественным повышением активности АЛТ по сравнению с АСТ (соответственно коэффициент де Ритиса всегда менее 1). Гипербилирубинемия обычно умеренная и непродолжительная, в основном за счёт прямого билирубина. Характерно значительное повышение показателя тимоловой пробы, который может оставаться изменённым длительное время и в периоде реконвалесценции. В гемограмме отмечают нормоцитоз или лейкопению, относительный лимфоцитоз; СОЭ в норме. В моче присутствуют жёлчные пигменты (билирубин) с первых дней желтушного периода.

Период реконвалесценции характеризует обычно быстрое исчезновение клинических и биохимических признаков болезни, в частности гипербилирубинемии. Позднее происходит нормализация показателей активности АЛТ и АСТ; повышение тимоловой пробы может сохраняться долго, в течение нескольких месяцев. Самочувствие переболевших ВГА, как правило, бывает удовлетворительным, возможны утомляемость после физической нагрузки, неприятные ощущения, тяжесть в животе после еды, иногда сохраняется незначительное увеличение печени. Продолжительность этого периода в большинстве случаев не превышает 3 мес.

В некоторых случаях период реконвалесценции может затягиваться до 6–8 и более месяцев, возможны обострения (ферментативные или клинические), а также рецидивы. Последние возникают обычно у лиц 20–40 лет и протекают, как правило, легче, чем первая волна заболевания. Однако есть сообщения о рецидивах с острой печёночной недостаточностью, а также с летальным исходом.

Описанный выше желтушный вариант ВГА чаще всего протекает в лёгкой или среднетяжёлой формах. Тяжёлую форму ВГА встречают не более чем у 1% больных, преимущественно у лиц старше 40 лет, у пациентов с хронической алкогольной интоксикацией или наркотической зависимостью, при сочетании ВГА с острым или хроническим вирусным гепатитом иной этиологии. У детей тяжёлую форму ВГА регистрируют в пубертатном периоде, а также на фоне ожирения и отягощённого аллергологического анамнеза. Как и при других острых вирусных гепатитах, основной критерий тяжести ВГА — выраженность синдрома интоксикации (общая слабость, адинамия, головокружение, диспепсические расстройства, вегетососудистые нарушения, а в отдельных случаях — нарушения сознания).

Лёгкую форму гепатита характеризуют слабовыраженные явления интоксикации или их отсутствие. Слабость, утомляемость, снижение работоспособности отсутствуют или выражены нерезко, непостоянно и кратковременно. Аппетит умеренно снижен, тошнота непостоянна, рвота в желтушном периоде нехарактерна.

Степень увеличения размеров печени обычно не коррелирует с тяжестью болезни и в большей степени обусловлена предшествующими и сопутствующими заболеваниями, профессиональными вредностями и др. Интенсивность и стойкость желтухи при лёгкой форме меньше, чем при среднетяжёлой форме. При отчётливом повышении уровня АЛТ и АСТ в крови показатели протейнограммы, а также коагулограммы при лёгкой форме вирусного гепатита не имеют существенных отклонений от нормы.

*Среднетяжёлую* форму гепатита характеризует количественное нарастание и усиление всех перечисленных ранее клинических признаков болезни без проявления качественно новых клинических симптомов. Общая слабость умеренно выражена, обычно усиливается во второй половине дня и менее заметна утром. Головная боль непостоянна, больше выражены тяжесть в голове и умеренная адинамия с повышенной утомляемостью. Аппетит плохой, тошнота выраженная, без рвоты. Желтуха яркая и стойкая, уровень билирубина и АЛТ существенно не отличимы от таковых при лёгкой форме. Наиболее информативны некоторые показатели коагулограммы, в частности снижение протромбинового индекса.

*Тяжёлую* форму гепатита характеризуют более чёткие критерии, так как, помимо количественного нарастания признаков интоксикации, возникают новые клинические симптомы: головокружение, мелькание мушек перед глазами и адинамия, к которым могут присоединиться геморрагический синдром, тахикардия, болезненность в области печени, склонность к задержке жидкости, лихорадка с нейтрофильным лейкоцитозом. Более чёткими оказываются и разграничительные биохимические признаки: билирубинемия, протромбиновый индекс, более высокие показатели АСТ по сравнению с АЛТ, появление при нарастании тяжести билирубино-ферментной диссоциации — снижение уровня активности аминотрансфераз при повышении уровня билирубина крови.

ОПЭ связана с дальнейшей интоксикацией. Нарастают перечисленные ранее признаки, и возникают новые симптомы: сонливость с эмоциональными нарушениями, «хлопающий тремор», стереотипность в ответах, уменьшение размеров печени с появлением боли на фоне усиления желтухи. Такова I степень ОПЭ — начальный период прекомы. Степень II ОПЭ — заключительный период прекомы, который характеризует спутанность сознания в виде нарушения ориентации в месте и времени, стереотипный характер возбуждения, проявляющийся не только в ответах, но и в спонтанной форме (повторные однообразные возгласы, двигательное возбуждение). Степень III ОПЭ — начальный период комы, который отличается от предыдущей нарушением словесного контакта при сохранении адекватной реакции на боль. При IV степени ОПЭ — глубокая кома; исчезает болевая реакция, возникает арефлексия. Нарушение биохимических показателей крови, особенно коагулограммы, весьма разительны, но они лишь дополняют яркую клиническую симптоматику, которая сама по себе обычно достаточна для проведения градации ОПЭ. Фульминантную (молниеносную) форму ВГА с развитием острой печёночной недостаточности, ОПЭ встречают крайне редко, в 0,1–0,8% всех случаев.

Иногда ВГА сопровождается выраженным холестатическим компонентом, при этом желтушный период удлиняется до нескольких месяцев, интенсивность желтухи велика, болезнь сопровождается мучительным зудом, в сыворотке крови значительно повышена активность ЩФ. Синдром холестаза характерен и для ВГА с аутоиммунным компонентом, сочетаясь в этом случае с другими системными иммунными нарушениями: васкулит, нефрит, полиартралгия, пурпура, острая гемолитическая анемия, лихорадка. В сыворотке крови появляются криоглобулины и ревматоидный фактор, повышены показатели циркулирующих иммунных компонентов (ЦИК), гамма-глобулиновой фракции белкового спектра, могут выявляться аутоантитела (в частности, к гладкой мускулатуре).

Безжелтушный вариант характеризуют те же клинические и лабораторные признаки, что и желтушный, однако отсутствие одного из самых заметных проявлений гепатита — желтухи и, соответственно, гипербилирубинемии затрудняет диагностику. Клиническая симптоматика безжелтушного варианта соответствует проявлениям начального периода классического желтушного варианта. Возможны кратковременное повышение температуры тела, диспепсические явления, слабость, катаральный синдром и др. в течение 3–5 дней. Увеличивается и становится слегка болезненной при пальпации печень, может быть потемнение мочи. Выявляют гиперферментемию, показатели АЛТ и АСТ повышены почти так же существенно, как и при желтушном варианте, увеличен показатель тимолового теста. Безжелтушный вариант возникает во много раз чаще, чем желтушный, однако регистрируют его редко, обычно только при целенаправленном обследовании детских коллективов и в эпидемических очагах ВГА. Чем младше ребёнок, тем больше вероятность именно безжелтушного варианта ВГА; у подростков и взрослых преобладает желтушный вариант.

Стёртый вариант проявляется минимальными и быстро проходящими клиническими симптомами (в том числе желтухой) в сочетании с гиперферментемией и повышенной тимоловой пробой.

При субклиническом (инаппарантном) варианте, в отличие от безжелтушного и стёртого, самочувствие заболевших вообще не нарушено, печень не увеличена, желтухи нет, но показатели активности АЛТ и АСТ повышены, в сыворотке крови определяют специфические маркёры НАV.

В последние годы в России наблюдался рост заболеваемости не только ВГА, но и вирусными гепатитами другой этиологии (В и С прежде всего), а также ВИЧ-инфекцией, вследствие чего участились случаи гепатитов смешанной этиологии, отличающихся по течению и исходу от моноинфекции, вызванной НАV. В частности волнообразную гиперферментемию у реконвалесцентов ВГА с HCV-инфекцией наблюдают почти в 70% случаев в течение 6 мес, и в 40% — до года. С другой стороны, при коинфекции НАV и HCV выявлено конкурирующее взаимодействие вирусов, что приводит к временному подавлению репликации HCV.

ВГА на фоне хронической инфекции HBV характеризует пролонгированное течение, стойкие остаточные явления. У ВИЧ-инфицированных острый период гепатита А не имеет каких-либо примечательных особенностей.

ВГА и хроническая алкогольная интоксикация оказывают эффект взаимного отягощения. При таком сочетании ВГА протекает тяжело, лихорадка может продолжаться более 2 нед на фоне желтухи, нередко сочетание клинических признаков ВГА и алкогольного абстинентного синдрома вплоть до метаалкогольного психоза; часто развитие декомпенсации алкогольной болезни печени, возможен летальный исход.

### Осложнения

Осложнения для ВГА не характерны, самое тяжёлое из них — печёночная кома, которую встречают исключительно редко. Среди возможных осложнений следует иметь в виду функциональные и воспалительные заболевания жёлчных путей. У лиц с нарушением функции Т-супрессоров во время и/или после перенесённого ВГА может развиваться активный аутоиммунный гепатит первого типа.

### Летальность и причины смерти

Летальный исход от ВГА представляет исключительную редкость, тем не менее возможен у лиц старших возрастных групп и пациентов с предшествующими заболеваниями печени (алкогольной болезнью печени, хроническими гепатитами различной этиологии). Причиной смерти может быть отёк мозга у больных с острой печёночной недостаточностью, ОПЭ.

## ДИАГНОСТИКА

Диагноз ВГА устанавливают с учётом клинических, эпидемиологических и лабораторных данных. Основание для предположения о ВГА:

- ✧ острое начало болезни с высокой температурой тела, диспепсическими и астеновегетативными явлениями;
- ✧ короткий преджелтушный период;
- ✧ увеличение печени;
- ✧ улучшение самочувствия, нормализация температуры тела при появлении желтухи;
- ✧ гиперферментемия (АЛТ, АСТ) с коэффициентом де Ритиса менее 1;
- ✧ гипербилирубинемия (преимущественно за счёт прямого);
- ✧ высокий показатель тимоловой пробы;
- ✧ указание на контакт с больным(и) желтухой за 7–50 дней до заболевания или употребление сырой воды из случайных источников, невымытых овощей и фруктов и т.д.; случаи ВГА в коллективе, местности, где находился пациент в соответствующие инкубационному периоду сроки.

## Специфическая и неспецифическая лабораторная диагностика

Специфический маркёр ВГА — антитела к HAV класса М (анти-HAV IgM), выявляемые методом ИФА в сыворотке крови с первых дней болезни и далее в течение 3–6 мес. Эти антитела («ранние») вырабатываются у всех больных ВГА независимо от клинического варианта и формы тяжести; их обнаружение — ранний и надёжный диагностический метод, позволяющий не только подтвердить клинический диагноз ВГА, но и выявить его безжелтушный, стёртый и субклинический варианты. Через 6–8 мес анти-HAV IgM уже не обнаруживают. Синтез специфических «поздних» анти-HAV IgG начинается со 2–3-й нед болезни, титр их нарастает медленно и достигает максимума через 4–6 мес, затем снижается, но в течение нескольких десятилетий (возможно, пожизненно) их можно обнаружить методом ИФА. Анти-HAV IgG обнаруживают у значительной части взрослых людей, что считают доказательством перенесённого ранее ВГА и наличия иммунитета к этой инфекции. Анти-HAV IgG вырабатываются также у вакцинированных против ВГА. В последние годы появилась возможность тестирования РНК HAV с помощью ПЦР. РНК HAV в сыворотке крови может быть выявлена за несколько дней до повышения активности АЛТ, т.е. ПЦР — высокоспецифический ранний метод диагностики ВГА, но на практике пока его используют редко.

## Стандарт диагностики

Стандарт лабораторной диагностики ВГА (обязательный).

- Клинический анализ крови.
- Клинический анализ мочи и жёлчные пигменты (билирубин).
- Биохимический анализ крови: билирубин, АЛТ, АСТ, протромбиновый индекс, тимоловая проба.
- Иммунологическое исследование:
  - ✧ анти-HAV IgM;
  - ✧ HB<sub>s</sub>Ag;
  - ✧ анти-HB<sub>c</sub> IgM;
  - ✧ анти-HCV.

Дополнительная лабораторно-инструментальная диагностика ВГА.

- Холестерин, ЩФ, ГГТ, глюкоза, амилаза, общий белок и белковые фракции, ЦИК, криоглобулины, LE-клетки, РНК HAV, анти-HEV IgM, анти-ВИЧ.
- УЗИ брюшной полости.
- Рентгенография органов грудной клетки.

Представленный стандарт обеспечивает диагностику ВГА, протекающего как в виде моноинфекции, так и в сочетании с гепатитами иной этиологии.

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с различными заболеваниями в зависимости от периода, формы и варианта ВГА; в преджелтушном периоде — с гриппом и другими ОРВИ, ПТИ, гастроэнтеритами различной этиологии. При этом кроме указаний заболевшего на его контакт с больным ВГА и острое начало, обращают внимание на признаки поражения именно печени: жалобы на горечь во рту, непереносимость жирной пищи, тяжесть в правом подреберье, потемнение мочи и осветление кала, увеличение и чувствительность при пальпации печени. Следует учитывать, что только при вирусном гепатите выявляют выраженную гиперферментемию с преимущественным повышением активности АЛТ и только при ВГА в сыворотке крови пациентов обнаруживают анти-HAV IgM.

В желтушном периоде проводят дифференциальный диагноз с другими гепатитами, в том числе вирусными (В, С, D, E). Принимают во внимание вышеописанные особенности именно ВГА, а также результаты определения соответствующих специфических маркёров в динамике заболевания (при ВГВ наличие HB<sub>s</sub>Ag и анти-HB<sub>c</sub> IgM; при ВГС — анти-HCV и РНК HCV и т.д.).

В ряде случаев возникает необходимость отграничения ВГА от других инфекционных заболеваний, протекающих с гепатитом (лептоспироз, иерсиниозы, инфекционный мононуклеоз, малярия и др.), а также от пигментных гепатозов (в частности, синдрома Жильбера). Кроме тщательно собранного эпидемиологического анамнеза и учёта последовательности появления клинических симптомов, существенное значение имеют особенности гемограммы (атипичные мононуклеары при инфекционном мононуклеозе, повышенный лейкоцитоз и высокая СОЭ при лептоспирозе и иерсиниозах), результаты биохимических (гипербилирубинемия за счёт непрямого билирубина при синдроме Жильбера, высокая ферментемия только при вирусном гепатите), серологических (РМА с лептоспирами, РПГА и РА с иерсиниями, реакция Гоффа–Бауэра) и других исследований (например, обнаружение малярийного плазмодия в мазке и/или толстой капле крови).

Токсические гепатиты (в том числе лекарственный, острый алкогольный и др.) могут иметь сходство с ВГА. Тщательный сбор анамнеза, включая сведения о применении конкретных медикаментов, употреблении алкоголя, грибов, контакте с гепатотропными ядами имеют важное значение для установления соответствующего диагноза. Неоценимое подспорье — отсутствие в сыворотке крови заболевшего анти-HAV IgM у пациентов с гепатитом иной этиологии (не ВГА).

### Показания к консультации других специалистов

Показания к консультации других специалистов индивидуальны. При наличии сильных болей в правом подреберье необходима консультация хирурга для исключения желчнокаменной болезни; признаки энцефалопатии у больных ВГА на фоне хронической алкогольной интоксикации побуждают обратиться к психиатру для разграничения ОПЭ и метаалкогольного психоза и т.д.

### Пример формулировки диагноза

В15.9 Острый гепатит А, желтушный вариант, среднетяжёлая форма, затяжное течение (анти-HAV IgM+).

## ЛЕЧЕНИЕ

### Режим. Диета

Больные ВГА подлежат госпитализации и лечению в инфекционных больницах или отделениях. Режим полупостельный при лёгком и среднетяжёлом ВГА.



Больным разрешают вставать к столу, ходить по палате, в туалет. При тяжёлом течении ВГА необходим строгий постельный режим. Диета щадящая (по кулинарной обработке и исключению раздражающих веществ), стол № 5.

### Медикаментозная терапия

При лёгкой форме ВГА лечение ограничивают базисной терапией, которая включает в себя вышеуказанную диету и полупостельный режим. Рекомендуют обильное питьё (до 2–3 л в сутки): некрепко заваренный чай с молоком, мёдом, вареньем, а также отвар шиповника, свежеприготовленные фруктовые и ягодные соки, компоты, щелочные минеральные воды.

Больным среднетяжёлой формой ВГА кроме базисной терапии с целью дезинтоксикации назначают энтеросорбенты, а при тошноте, отказе от питья внутривенно капельно 5% раствор глюкозы\* или раствор Рингера\* по 800–1200 мл. При тяжёлой и фульминантной формах патогенетическую терапию проводят по той же схеме, как и при соответствующих формах ВГВ (см. «Гепатит В»).

В случаях с выраженным холестатическим синдромом рекомендуют жирорастворимые витамины А и Е, энтеросорбенты, препараты урсодезоксихолевой кислоты по 10–15 мг/кг в сутки. Пациентам, больным ВГА с хронической алкогольной интоксикацией, показан адеметионин в первые 2 нед внутривенно по 800 мг ежедневно, затем по 800 мг 2 раза в сутки в таблетках. Потребность в витаминах следует обеспечивать за счёт натуральных пищевых продуктов. Если это невозможно, дополнительно назначают поливитаминные препараты.

Необходимо следить за ежедневным опорожнением кишечника. При запорах следует использовать лактулозу, дозу которой подбирают индивидуально (15–45 мл/сут) таким образом, чтобы стул был ежедневно, оформленный или кашицеобразный.

#### Стандарт лечения

##### • Лёгкая форма.

###### ✧ Базисная терапия:

- режим полупостельный;
- щадящая диета (стол № 5);
- обильное питьё (до 2–3 л в сутки).

##### • Среднетяжёлая форма.

###### ✧ Базисная терапия.

- ✧ Инфузионная дезинтоксикационная терапия: внутривенно капельно 5–10% раствор глюкозы или раствор Рингера 800–1200 мл/сут.
- ✧ Поливитаминные препараты.

##### • Тяжёлая и молниеносная формы (см. «Гепатит В»).

Выписку из стационара производят при хорошем самочувствии, отсутствии желтухи, уменьшении печени до нормальных размеров (или явной тенденции к таковому), улучшении биохимических показателей по сравнению с периодом разгара (допускают остаточное повышение активности аминотрансфераз на уровне 3–4 норм).

### Прогноз

Прогноз при ВГА благоприятный. В подавляющем большинстве случаев наступает полное выздоровление в течение 1–3 мес после выписки из стационара. Среди других исходов ВГА возможны остаточные явления в виде затянувшейся реконвалесценции (сохранение на протяжении 3–6 мес астенического синдрома, функциональных расстройств ЖКТ, небольшого повышения активности аминотрансфераз и/или тимоловой пробы). В некоторых случаях в периоде реконвалесценции ВГА впервые проявляется синдром Жильбера. После перенесённого ВГА могут выявиться дискинезия или воспаление желчевыводящих путей.



После выписки из стационара реконвалесценты нуждаются в освобождении от работы не менее чем на 2 нед. При затянувшейся реконвалесценции сроки нетрудоспособности соответственно увеличиваются.

### Диспансеризация

Все реконвалесценты ВГА должны находиться на диспансерном наблюдении в КИЗ в течение 3–6 мес в зависимости от их самочувствия, скорости нормализации размеров печени и динамики результатов биохимических исследований. При отсутствии каких-либо клинических и лабораторных отклонений от нормальных показателей они могут быть сняты с учёта с рекомендацией освобождения от тяжёлой физической работы и занятий спортом. После выписки из стационара в течение 6 мес противопоказаны профилактические прививки, кроме (при наличии показаний) анатоксина столбнячного и вакцины для профилактики бешенства. Нежелательно проведение плановых операций, противопоказано назначение гепатотоксичных медикаментов в течение полугода после перенесённого ВГА.

При возобновлении у реконвалесцента ВГА желтухи и гиперферментемии (АЛТ, АСТ) необходима повторная госпитализация для разграничения возможного рецидива ВГА от манифестации гепатита иной этиологии (в том числе аутоиммунного). Реконвалесцентам со стойким умеренным повышением активности АЛТ и АСТ целесообразно назначение одного из гепатопротекторов: фосфоглив\* по 1 капсуле 3 раза в сутки, силибинин, эссенциале Н\* по 1–2 капсулы 3 раза в сутки, адеметионин по 2–4 таблетки в сутки, урсодезоксихолевая кислота по 15 мг/кг в сутки.

### ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Несмотря на исчезновение желтухи и удовлетворительное самочувствие ко времени выписки из больницы, изменения со стороны печени сохраняются ещё несколько месяцев. Поэтому важно строго соблюдать врачебные рекомендации, относимые к условиям труда, режиму дня и диете. После выписки возвращение к труду может определить врач КИЗ. В течение 3–6 мес после гепатита следует избегать физических нагрузок, переохлаждения и перегревания, занятий физкультурой и спортом, самостоятельного приёма каких-либо лекарств.

**Диета.** На протяжении 6 мес после выписки необходимо обращать особое внимание на питание, которое должно быть достаточно полноценным при полном исключении вредных для печени веществ. Питаться в течение дня следует регулярно каждые 3–4 ч, избегая переедания. Алкогольные напитки (в том числе пиво) категорически запрещены.

Разрешено:

- ✦ молоко и молочные продукты во всех видах;
- ✦ отварное и тушёное мясо — говядина, телятина, куры, индейка, кролик;
- ✦ свежая отварная рыба — щука, карп, судак и морская рыба (треска, окунь);
- ✦ овощи, овощные блюда, фрукты, квашеная капуста;
- ✦ крупяные и мучные изделия;
- ✦ супы овощные, крупяные, молочные.

Следует ограничить:

- ✦ мясные бульоны и супы — не жирные, не чаще 1–2 раз в неделю;
- ✦ сливочное масло (не более 50–70 г в день, для детей — 30–40 г), сливки, сметана;
- ✦ яйца — не более 2–3 раз в неделю белковые омлеты;
- ✦ сыр в небольшом количестве, только не острый;
- ✦ сосиски говяжьи, колбаса докторская, диетическая, столовая;
- ✦ икра лососёвая и осетровых, сельдь;
- ✦ помидоры.

Запрещено:

- ✦ алкогольные напитки;
- ✦ все виды жареных, копчёных и маринованных продуктов;
- ✦ свинина, баранина, гусь, утка;
- ✦ острые приправы — хрен, перец, горчица, уксус;
- ✦ кондитерские изделия — торты, пирожные;
- ✦ шоколад, шоколадные конфеты, какао, кофе;
- ✦ томатный сок.

Дату вашего первого посещения поликлиники назначает лечащий врач больницы, где вы лечились.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Балаян М.С. Гепатит А: вчера, сегодня, завтра // Медицина для всех. — 1999. — № 2. — С. 22–25.

Болезни печени и желчевыводящих путей / Под общ. ред. В.Т. Ивашкина. — М.: М-Вести, 2002. — 416 с.

Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 1999. — 423 с.

Руководство по инфекционным болезням / Под ред. Ю.В. Лобзина. — СПб.: Фолиант, 2000. — 936 с.

Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты в клинической практике. — СПб.: Теза, 1998. — 330 с.

Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 1999. — 864 с.

Юшук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. — М.: Медицина, 2007. — 1032 с.

Российская Федерация. Департамент здравоохранения г. Москвы. Стандарты медицинской помощи больным острыми вирусными гепатитами. Приложение № 1 к приказу № 44 Департамента здравоохранения г. Москвы, 26.01.2007 г.

## Гепатит Е

Вирусный гепатит Е (ВГЕ) — острое вирусное заболевание с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, для которого характерны циклическое течение и частое развитие ОПЭ у беременных.

### КОД ПО МКБ-10

B17.2.

### ЭТИОЛОГИЯ

Вирус гепатита Е (HEV) имеет сферическую форму, диаметр около 32 нм и по своим свойствам близок калицивирусам (семейство *Caliciviridae*). Геном вируса представлен однонитчатой РНК. Вирус быстро разрушается под действием хлорсодержащих дезинфицирующих средств. Он менее устойчив в окружающей среде, чем HAV.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источник инфекции — больные с острой формой ВГЕ. Хронического носительства вируса не зарегистрировано. Вирус выявляют в крови больного через 2 нед после заражения, а в фекалиях — за неделю до начала болезни и в течение первой недели болезни. Виремия продолжается около 2 нед. HEV также выделяют от животных и птиц, которые могут быть резервуарами HEV для человека. Есть данные о передаче HEV при переливании крови от донора с бессимптомной формой заболевания и виремией. Основной путь передачи инфекции — водный. Чаще всего болеют мужчины 15–40 лет. У детей заболевание возникает редко. ВГЕ распространён главным образом в развивающихся странах Азии и Африки, где вызывает значительные эпидемические вспышки преимущественно водного происхождения или спорадические случаи болезни. Характерна сезонность инфекции:

подъём заболеваемости связан с началом или окончанием сезона дождей в Юго-Восточной Азии, а в странах Центральной Азии пик заболеваемости приходится на осень. Периодические подъёмы заболеваемости в эндемичных регионах регистрируют каждые 7–8 лет. Описаны повторные случаи заболевания ВГЕ, что, возможно, связано с антигенной неоднородностью вируса. HEV может передаваться плоду от матери в III триместре беременности. В странах Европы (в том числе и в России) и Северной Америки заболеваемость ВГЕ носит спорадический характер и регистрируется у лиц, вернувшихся из эндемичных регионов. Следует отметить, что у больных хроническими гепатитами (вирусными, аутоиммунными), у доноров, больных гемофилией и лиц, перенёвших трансплантацию почек, высока частота обнаружения анти-HEV IgG, что подтверждает гипотезу о риске парентеральной передачи вируса от доноров.

## МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

### специфические

Вакцина против ВГЕ проходит клинические испытания. У беременных, проживающих в эндемичных районах, целесообразно использование специфического иммуноглобулина с профилактической целью.

### Неспецифические

Меры по улучшению водоснабжения населения, проведение гигиенических мероприятий для снижения заболеваемости ВГА эффективны и в отношении ВГЕ. Большое значение имеет санитарно-просветительная работа среди населения, направленная на разъяснение опасности использования воды из открытых водоёмов (каналов, арыков, рек) для питья, мытья овощей без термической обработки и т.д.

## ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез изучен недостаточно. По-видимому, HEV обладает прямым цитопатическим действием. Для ВГЕ характерно тяжёлое течение болезни в III триместре беременности, однако причины этого феномена неизвестны. В основе тяжёлого течения болезни лежит массивный некроз гепатоцитов, развитие тромбогеморрагического синдрома вследствие резкого дефицита плазменных факторов гемостаза, а также гемолиз, приводящий к ОПН. В этих случаях отёк мозга и ДВС-синдром могут приводить к смерти.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период болезни составляет 15–40 дней, в среднем около 1 мес.

Выделяют желтушные и безжелтушные формы болезни (соотношение 1:9).

Для желтушных форм характерно острое циклическое, преимущественно лёгкое течение болезни (60% всех случаев). Различают острое и постепенное начало заболевания. Преджелтушный период чаще короткий и составляет 2–5 дней, преобладают проявления диспепсического синдрома. Кратковременная лихорадка (чаще субфебрильная) возникает у 10–20% больных. Примерно у 20% больных болезнь начинается с изменения цвета мочи и развития желтухи. Продолжительность желтушного периода составляет от нескольких дней до одного месяца (в среднем 2 нед), возможно развитие холестатической формы с длительной желтухой, кожным зудом.

У 1% больных желтушными формами ВГЕ развивается фульминантный гепатит. Тяжёлое течение ВГЕ наблюдают у беременных (особенно в III триместре), а также у рожениц в течение первой недели после родов. Предвестниками такого течения ещё в преджелтушном периоде заболевания могут быть выраженные симптомы

интоксикации, лихорадка, диспепсический синдром, боль в правом подреберье. После появления желтухи быстро нарастают симптомы печёночной энцефалопатии вплоть до развития комы. При этом отмечают выраженный гемолиз, гемоглобинурию, олигоанурию, а также резко выраженный геморрагический синдром, обусловленный снижением активности (до 2–7% нормальных показателей) факторов гемостаза, входящих в протромбиновый комплекс (II, VII, X). При развитии геморрагического синдрома возникают массивные желудочно-кишечные, маточные и другие кровотечения, которые нередко приводят к смерти. Беременность в большинстве случаев заканчивается внутриутробной смертью плода, выкидышем, преждевременными родами. Из родившихся живыми каждый второй погибает в течение месяца. В эндемичных регионах ВГЕ у беременных в 70% случаев протекает фульминантно. Летальность составляет более 50%, особенно в III триместре беременности.

## ДИАГНОСТИКА

На наличие ВГЕ могут указывать:

- ✦ предположение о водном пути передачи заболевания;
- ✦ посещение эндемичной по ВГЕ страны;
- ✦ клинические проявления, сходные с таковыми при ВГА;
- ✦ выявление тяжёлых форм с симптомами печёночной энцефалопатии, особенно у беременных во второй половине беременности, раннем послеродовом периоде или у кормящих матерей.

Подтверждает диагноз выявление анти-HEV IgM в сыворотке крови, которые появляются в крови через 3–4 недели после инфицирования и исчезают через несколько месяцев.

## Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика проводится между ВГЕ и другими вирусными гепатитами, а также острым жировым гепатозом (у беременных). В отличие от острого жирового гепатоза для ВГЕ характерно значительное (более 20 норм) повышение активности АЛТ и АСТ. При остром жировом гепатозе отмечают практически нормальную активность трансаминаз, низкий уровень общего белка с отрицательным результатом исследования на анти-HEV IgM.

## ЛЕЧЕНИЕ

Госпитализация обязательна. Стол 5 и 5А, режим полупостельный.

Этиотропная терапия отсутствует.

При ВГЕ применяют такой же комплекс лечебных мероприятий, как при других острых вирусных гепатитах лёгкой и средней тяжести. В случае тяжёлого течения гепатита лечение проводится в отделениях (палатах) интенсивной терапии с использованием всех средств и методов, направленных на профилактику и лечение печёночной энцефалопатии, тромбогеморрагического синдрома, включая применение кортикостероидов, ингибиторов протеаз, оксигенотерапии, дезинтоксикационной терапии, криоплазмы, экстракорпоральных методов детоксикации. При развитии ВГЕ у беременных искусственное прерывание беременности не показано. Рекомендуется укорочение периода родов и их обезболивание.

Больных выписывают из стационара после нормализации клинических и биохимических показателей с последующим диспансерным наблюдением через 1–3 мес после выписки.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Balayan M.S. Hepatitis E virus infection in Europe: regional situation regarding laboratory diagnosis and epidemiology // Clin. Diagn. Virol. — 1993. — Vol. 1. — P. 1–9.

Bradley D.W. Hepatitis E: Epidemiology, aetiology and molecular biology // J. Virol. Methods. — 1992. — Vol. 2. — P. 19–28.

Khuroo M.S., Kamili S., Jameel Sh. Vertical transmission of hepatitis E virus // Lancet. — 1995. — Vol. 345. — P. 1025–1026.

Khuroo M.S., Kamili S. Etiology, clinical course and outcome of sporadic acute viral hepatitis in pregnancy // J. Viral Hepat. — 2003. — Vol. 10, N 1. — P. 61–69.

Takahashi M., Nishizawa T., Miyajima H. et al. Swine hepatitis E virus in Japan form four phylogenetic clusters comparable with those of Japanese isolates of human hepatitis E virus // J. Gen. Virol. — 2003. — Vol. 84. — Pt. 4. — P. 851–862.

Xia N.S., Zhang J., Zhtng Y.J. et al. Transfusion of plasma from a blood donor induced hepatitis E in Rhesus monkey // Vox Sang. — 2004. — Vol. 86, N 1. — P. 45–47.

## Гепатит В

Вирусный гепатит В (ВГВ), или гепатит В, — вирусная антропонозная инфекционная болезнь с контактным и вертикальным механизмами передачи возбудителя. Характеризуется циклически протекающим паренхиматозным гепатитом с наличием в части случаев желтухи и возможной хронизацией.

### коды по МКБ-10

B16. Острый вирусный гепатит В.

B16.2. Острый вирусный гепатит В без дельта-агента с печёночной комой.

B16.9. Острый вирусный гепатит В без дельта-агента без печёночной комы.

### ЭТИОЛОГИЯ

Вирус гепатита В (HBV) относится к семейству гепаднавирусов (*hepar* — печень, DNA — ДНК, т.е. ДНК-содержащие вирусы, поражающие печень), роду *Orthohepadnavirus*. HBV, или частица Дейна, имеет сферическую форму, диаметр 40–48 нм (в среднем 42 нм). Оболочка состоит из фосфолипидного бислоя толщиной 7 нм, в который погружены частицы поверхностного антигена, состоящие из нескольких сотен молекул белка, гликопротеидов и липопротеидов. Внутри HBV находится нуклеокапсид, или ядро (*core*), имеющее форму икосаэдра диаметром 28 нм, содержащее геном HBV, концевой белок и фермент ДНК-полимеразу. Геном HBV представлен частично двухцепочечной молекулой ДНК, имеющей незамкнутую кольцевую форму и содержащей около 3200 пар нуклеотидных оснований (3020–3200). ДНК HBV включает четыре гена: S-ген, кодирующий поверхностный антиген оболочки — HB<sub>s</sub>Ag; C-ген, кодирующий HB<sub>c</sub>Ag; P-ген, кодирующий информацию о ферменте ДНК-полимеразе, обладающей функцией обратной транскриптазы; X-ген, несущий информацию о X-белке.

HB<sub>s</sub>Ag синтезируется в цитоплазме гепатоцита. Во время репликации вируса образуется значительный избыток HB<sub>s</sub>Ag, и, таким образом, в сыворотке крови больного преобладают частицы HB<sub>s</sub>Ag, а не полноценные вирусы — в среднем на одну вирусную частицу приходится от 1000 до 1 000 000 сферических частиц HB<sub>s</sub>Ag. Кроме того, в сыворотке крови больных ВГВ возможно присутствие дефектных вирионов (до 50% всего пула, циркулирующего в крови), нуклеокапсид которых не содержит ДНК HBV. Установлено, что существует 4 основных субтипа HB<sub>s</sub>Ag: adw, adr, ayw, ayr. В России регистрируют в основном субтипы ayw и adw. На основе анализа нуклеотидных последовательностей S и Pre-S гена изоляты вируса, выделенные в различных регионах мира, объединены в 8 основных генотипов, которые обозначены буквами латинского алфавита: A, B, C, D, E, F, G и H. В России превалирует генотип D, реже регистрируют генотип A. Полного соответствия между генотипами HBV и серотипами HB<sub>s</sub>Ag не установлено. Изучение субтипов и генотипов HBV важно для установления связи определённого варианта вируса с тяжестью течения острого и хронического гепатита, развитием фульминантного ВГВ, для создания вакцин и оценки эффективности противовирусной терапии.

Вероятность развития тяжёлого гепатита на фоне ОГВ и формирования гепатоцеллюлярной карциномы у больных ХГВ выше среди инфицированных генотипом С по сравнению с генотипом В. Генотипу В более свойственна сероконверсия  $\text{HB}_\text{e}/\text{анти-}\text{HB}_\text{e}$  в молодом возрасте по сравнению с генотипом С. Пациенты с генотипами А и В имеют более высокую вероятность ответа на лечение интерфероном по сравнению с пациентами, инфицированными генотипами А и В.

S-ген HBV отвечает за синтез  $\text{HB}_\text{s}\text{Ag}$ , который вызывает продукцию нейтрализующих антител, поэтому S-ген используют для производства генноинженерных вакцин.

Ген С (*core*-ген) кодирует белок нуклеокапсида ( $\text{HB}_\text{c}\text{Ag}$ ), обладающий способностью к самосборке в *core*-частицы, в которые после завершения цикла репликации упаковывается ДНК HBV. В *core*-гене выделяют *pre-core*-зону, кодирующую *pre-core*-полипептид, модифицирующийся в растворимую форму и секретируемый в эндоплазматический ретикулум и затем в кровь белок —  $\text{HB}_\text{e}\text{Ag}$  (e-антиген HBV).  $\text{HB}_\text{e}\text{Ag}$  — один из основных эпитопов, вызывающих формирование пула специфических цитотоксических Т-лимфоцитов, которые мигрируют в печень и отвечают за элиминацию вируса. Установлено, что мутации в *pre-core*-зоне приводят к снижению или полному прекращению продукции  $\text{HB}_\text{e}\text{Ag}$ . При развитии ХГВ селекция  $\text{HB}_\text{e}\text{Ag}$ -негативных штаммов HBV, обусловленная их ускользанием от иммунного контроля организма, приводит к переходу хронического  $\text{HB}_\text{e}\text{Ag}$ -позитивного ВГВ в стадию  $\text{HB}_\text{e}\text{Ag}$ -негативного ХГВ. Больные  $\text{HB}_\text{e}\text{Ag}$ -негативным ХГВ могут иметь иной биохимический профиль болезни (волнообразный характер уровня АЛТ), у них более низкое содержание ДНК HBV в крови, они хуже отвечают на терапию противовирусными препаратами.

Ген Р кодирует белок, обладающий ферментативной активностью, — ДНК-полимеразу HBV. Этот фермент также выполняет функцию обратной транскриптазы. Клиническое значение мутаций в Р-гене ДНК HBV прежде всего связано с резистентностью к лечению аналогами нуклеозидов ХГВ.

Ген Х кодирует белок, который играет важную роль в развитии первичного рака печени у вирусоносителей HBV. Кроме того, Х-белок способен активировать репликацию других вирусов, в частности ВИЧ, что определяет ухудшение клинического течения у лиц, инфицированных вирусом HBV и ВИЧ.

Против каждого антигена HBV в организме человека вырабатываются антитела. В клинической практике выявление антигенов и антител используют для диагностики ВГВ, определения стадии процесса, прогноза, оценки эффективности терапии, определения показаний к вакцинации и ревакцинации.

HBV высоко устойчив к физическим и химическим факторам, сохраняет жизнеспособность в сыворотке крови при комнатной температуре в течение 3 мес, при 20 °С — 15 лет, в высушенной плазме — до 25 лет, не погибает при действии многих дезинфицирующих средств и консервантов крови. Он инактивируется при автоклавировании (45 мин) и стерилизации сухим жаром (+160 °С), чувствителен к эфиру и неионным детергентам. Для химической дезинфекции используют в основном альдегиды и соединения хлора.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Основным резервуаром и источником HBV служат больные ОГВ, больные хронической HBV-инфекцией (вирусоносители и больные ХГВ), число которых на земном шаре превышает 300 млн человек, а в РФ их более 5 млн.

У больных HBV-инфекцией  $\text{HB}_\text{s}\text{Ag}$  и ДНК HBV обнаруживают в крови, моче, слюне, жёлчи, слёзах, фекалиях, грудном молоке, вагинальном секрете, сперме, цереброспинальной жидкости, крови пуповины. Однако только кровь, сперма и, возможно, слюна представляют реальную эпидемиологическую опасность, так как в других жидкостях концентрация вируса очень мала. Основной фактор переда-



чи — кровь. Инфицирующая доза вируса может содержаться в 0,0005 мл крови. ВГВ характеризуется множественностью путей передачи (естественных и искусственных): возможен контактный, вертикальный и искусственный (парентеральные манипуляции, трансплантация органов) пути передачи. Чрезвычайно эффективен половой путь передачи HBV. Среди инфицированных вирусом гепатита В высок удельный вес наркоманов, практикующих внутривенное введение наркотиков. В связи с этим даже в высокоразвитых странах значительная инфицированность наркоманов, а также гомо- и гетеросексуалов с большим числом половых партнеров поддерживает высокий эпидемический потенциал HBV-инфекции. Заражение ВГВ возможно и при бытовом общении с больным или вирусоносителем при нарушении целостности слизистых оболочек и кожного покрова. В этих случаях HBV внедряется через повреждённую кожу (микротравмы), при прямом контакте с источником инфекции либо при совместном пользовании различными предметами обихода и личной гигиены (загрязнённое кровью белье, ножницы, пилочки для ногтей, зубные щётки, бритвы, мочалки и т.д.). Особое значение имеет передача HBV вертикальным путём от беременной (больная ОГВ или хронической HBV-инфекцией) плоду или новорождённому. При этом возможна трансплацентарная передача вируса (около 8% случаев среди инфицированных детей) или, чаще, заражение в процессе родов при контакте новорождённого с инфицированными околоплодными водами, влагалищным секретом. Риск инфицирования значительно увеличивается, если ОГВ развивается у женщины в III триместре беременности и роды происходят в период  $\text{HB}_\text{e}\text{Ag}$ -емии или ребёнок рождает женщина, больная ХГВ с наличием  $\text{HB}_\text{e}\text{Ag}$  в крови.

В настоящее время риск заражения при переливании крови резко снизился, так как всю донорскую кровь проверяют на наличие  $\text{HB}_\text{s}\text{Ag}$  и анти- $\text{HB}_\text{c}$  IgG. Заражение ВГВ возможно при различных парентеральных медицинских и немедицинских вмешательствах, сопровождающихся нарушением целостности кожного покрова или слизистых оболочек (инъекции, стоматологические, эндоскопические, гинекологические обследования, косметические процедуры, пирсинг, татуаж и т.д.), если нарушаются правила стерилизации инструментов. Группами риска заражения ВГВ служат пациенты отделений гемодиализа, ожоговых центров, гематологических, туберкулёзных стационаров, центров сердечно-сосудистой хирургии, медицинские работники, имеющие контакт с кровью: процедурные и операционные сестры, анестезиологи-реаниматологи, акушеры-гинекологи, хирурги, стоматологи и др. Восприимчивость к ВГВ высокая. Возрастная восприимчивость к ВГВ имеет ряд особенностей, в основном касающихся вероятности хронизации инфекции. Риск развития хронической HBV-инфекции после инфицирования вирусом гепатита В колеблется от 90% у новорождённых, родившихся от  $\text{HB}_\text{e}\text{Ag}$ -позитивных матерей, до 25–30% у грудных детей и детей в возрасте до 5 лет и составляет менее 10% у взрослых. Иммуитет после перенесённого ВГВ длительный, возможно, пожизненный. Повторные случаи ВГВ наблюдают исключительно редко.

Распространённость HBV-инфекции (включая заболеваемость острыми формами и процент вирусоносителей) в различных регионах мира существенно различается. Критерием оценки распространённости считают частоту выявления  $\text{HB}_\text{s}\text{Ag}$  среди здорового населения (доноры). Низким уровнем распространённости принято считать регионы с частотой носительства менее 2%, средним — 2–7%, более 7% — высоким. В Австралии, Центральной Европе, США, Канаде отмечают низкий уровень носительства (не более 1%), а в Юго-Восточной Азии, Южном Китае, на Тайване, в тропической Африке 20–50% населения являются носителями  $\text{HB}_\text{s}\text{Ag}$ . В европейской части России процент носителей относительно невелик (2%), а на востоке РФ (в частности в Туве и Якутии) достигает 8–10%. В России за последние 10 лет происходили существенные изменения в динамике заболеваемости ОГВ. В 1992 г. заболеваемость составляла 18 на 100 тыс. населения, однако в связи с



увеличением доли лиц, использующих внутривенное введение наркотиков, происходил систематический рост заболеваемости, и в 1999–2000 гг. она достигла пика (42,5–43,8 на 100 тыс.). С 2001 г. уровень заболеваемости начал снижаться и в 2006 г. составил 7,03 на 100 тыс. населения. Доля лиц в возрасте 15–29 лет составляет 60–85% от общего числа больных ОГВ, что связано с распространённостью инъекционной наркомании и рискованного сексуального поведения без применения барьерных методов контрацепции.

Снижение заболеваемости ОГВ в России связано с интенсификацией профилактических мер и введением в национальный календарь профилактических прививок вакцинации против ВГВ (Приказ Минздрава России от 27.06.2001 № 229).

## **ПРОФИЛАКТИКА**

С целью профилактики ВГВ проводят тщательный отбор доноров с обязательным исследованием крови на наличие HB<sub>s</sub>Ag и активности АЛТ, а в ряде стран на наличие ДНК HBV. В последние годы максимально ограничено число показаний к переливанию крови, так как вероятность заражения вирусным гепатитом сохраняется даже при тщательном скрининге донорской крови. В целях профилактики ВГВ необходимо соблюдение правил обработки медицинских инструментов, соблюдение правил работы медицинскими сотрудниками (использование перчаток, масок, защитных очков), санитарно-просветительная работа среди населения (информация о риске полового заражения, риске заражения при внутривенном употреблении наркотиков), обследование беременных на наличие HB<sub>s</sub>Ag.

Больных ВГВ госпитализируют в профильные отделения инфекционной больницы, с предположительным диагнозом — в диагностическое отделение или боксы. При угрозе заражения (контакт с больным, с инфицированной кровью) проводят экстренную специфическую профилактику.

Специфическую профилактику осуществляют с помощью генноинженерных вакцин против ВГВ, содержащих в качестве иммуногена рекомбинантный HB<sub>s</sub>Ag. В России зарегистрирован большой перечень вакцин против ВГВ, включая как моновалентные, так и комбинированные вакцины (А + В вакцина, АДС-М + ГепВ, АКДС + ГепВ). Вакцинацию проводят по схеме 0–1–6 месяцев, где 0 — выбранная дата, 1 — через один месяц после инициальной вакцинации и 6 — через 6 мес после введения первой дозы вакцины. Ревакцинацию однократно проводят через 5–7 лет в случае снижения защитного уровня антител (защитный уровень концентрации анти-HB<sub>s</sub> — 10 МЕ/л). Вакцинации подлежат прежде всего лица с повышенным риском заражения: новорождённые от матерей-носительниц HB<sub>s</sub>Ag или перенёсших вирусный гепатит во время беременности; медицинские работники (хирурги, реаниматологи, акушеры-гинекологи, стоматологи и др.); выпускники медицинских институтов и училищ; больные гемофилией; пациенты центров гемодиализа и т.д.; члены семей больных ХГВ и носителей HB<sub>s</sub>Ag. Вакцины против ВГВ могут применяться в целях экстренной профилактики инфекции. При случайной травме предметами, загрязнёнными кровью больных или носителей HB<sub>s</sub>Ag, для экстренной профилактики ВГВ, а также для более эффективной профилактики инфицирования новорождённых вакцинацию проводят по схеме 0–1–2–12 месяцев. Медицинским работникам после контакта с кровью больного или носителя первую дозу вакцины вводят в первые сутки и не позднее 72 ч после контакта. В целях экстренной профилактики в ряде случаев сочетают с пассивной иммунизацией специфическим иммуноглобулином — иммуноглобулином человека против ВГВ. Протективный эффект иммуноглобулина сохраняется 1–6 нед.

## **ПАТОГЕНЕЗ**

HBV попадает в кровь и затем в гепатоциты, где преимущественно происходит его репликация. Репликация возможна также в клетках костного мозга, под-

желудочной железы, почек, лимфоцитах, но с меньшей интенсивностью. После адсорбции вируса на поверхности гепатоцита происходит разрушение его наружной оболочки и *core*-частица (нуклеокапсид) проникает внутрь клетки, а затем в её ядро. В ядре гепатоцита синтезируется прегеномная РНК с помощью клеточной РНК-полимеразы. Прегеномная РНК переносится в цитоплазму и упаковывается вместе с белком Р (HBV ДНК-полимераза) во вновь сформированные капсиды. Антигены вируса экспрессируются на клеточной оболочке, связываются с HLA 1-го и 2-го классов и распознаются цитотоксическими Т-клетками иммунной системы. Последние пролиферируют и образуют клоны антиген-специфических киллерных клеток, лизирующих поражённые клетки. Количество и функциональная активность антиген-специфических киллеров определяет адекватность (или неадекватность) иммунной реакции и исход болезни. Гуморальный ответ организма заключается в продукции специфических антител к антигенам HBV, их связывании с образованием иммунных комплексов и дальнейшей элиминацией из организма.

Взаимодействие HBV с клеткой также может приводить к интеграции сегментов ДНК HBV в геном гепатоцита, что, в свою очередь, может играть роль в развитии гепатоцеллюлярной карциномы. Клеточная ДНК с интегрированной в неё вирусной ДНК может существовать пожизненно, при этом с интегрированной ДНК может считываться информация о HB<sub>s</sub>Ag и он может изолированно синтезироваться гепатоцитом. Таким образом, формируется так называемое «неактивное носительство» HB<sub>s</sub>Ag. В гепатоците возможно присутствие ДНК HBV как в интегративной, так и в репликативной формах (в основном при ХГВ). Возможна интеграция ДНК HBV в геном клеток почек, поджелудочной железы, кожи и др.

В результате проникновения HBV в гепатоциты и его размножения запускается механизм комплексного патологического процесса в печени: усиливаются процессы перекисного окисления липидов, вследствие чего повышается проницаемость мембран печёночных клеток и лизосом, что приводит к высвобождению гидролитических ферментов лизосом и разрушению основных компонентов клетки. При этом высвобождаются белковые компоненты, которые могут выступать в роли аутоантигенов и наряду с перечисленными ранее причинами стимулировать выработку специфических противопечёночных антител, разрушающих гепатоциты, что ещё более усугубляет патологические изменения в печени. Гидролитический аутолиз гепатоцитов ведёт к повреждению капилляров ткани печени и инфильтрации её плазменными элементами с развитием фагоцитарно-лимфоцитарной активности. Таким образом, развивается паренхиматозное воспаление органа с появлением у больного определённых клинических и лабораторных признаков (желтуха, увеличение печени, гипербилирубинемия, повышение активности аспарагиновой и аланиновой трансаминаз, ферментов холестаза). Цитолиз на фоне воспалительного некроза гепатоцитов и апоптотической гибели части вирусинфицированных гепатоцитов приводит к снижению синтеза белков, гормонов, витаминов и реализации детоксикации организма. Поступающие через воротную вену из кишечника в печень продукты расщепления белков, жиров и углеводов и их метаболиты не подвергаются в полной мере реакциям обменного синтеза вследствие частичного функционального блока органа. Вследствие нарушения нормальных обменных процессов и нарастающего количества продуктов аутолиза клеток печени развивается системная интоксикация организма и гипоксия тканей. Патологический процесс приобретает прогрессирующее течение, а обширный некроз печёночных клеток в короткие сроки может привести к печёочно-клеточной недостаточности, печёночной энцефалопатии и гибели больного (фульминантная форма гепатита). Таким образом, степень тяжести ОГВ соответствует интенсивности цитолиза гепатоцитов и степени воспалительных повреждений органа.

При острой HBV-инфекции элиминация вируса достигается цитолитическим (некроз и апоптоз гепатоцитов) и нецитолитическим (без гибели гепатоцитов) механизмами. Важен факт наличия определённого баланса между апоптозом и лизисом гепатоцитов, так как литический некроз ведёт к диссеминации вируса, а апоптоз предотвращает высвобождение вирионов, так как мембраны апоптотических телец остаются неповреждёнными до момента фагоцитоза этих телец. Хронизация HBV-инфекции наступает при слабом Т-клеточном ответе и преобладании в цитокиновом профиле цитокинов Тх II типа (ИЛ-4, 5, 10, 13), обладающих способностью поддерживать хроническое воспаление. ВГВ — иммунологически опосредованная инфекция, так как в основном опосредована иммунологическими реакциями хозяина, направленными против вирусинфицированных клеток печени, а также действием воспалительных цитокинов.

В патогенезе ВГВ имеют значение и аутоиммунные механизмы. Инфицированный HBV гепатоцит приобретает антигенные свойства, что приводит к образованию антител к собственным гепатоцитам. Иммунные комплексы с HBV обнаруживаются при ВГВ не только в печени, но и в эндотелии сосудов различных органов, что приводит к патологическим изменениям в них с развитием гломерулонефрита, узелкового периартериита и другим внепечёночным проявлениям.

Течение и исход ВГВ зависят как от особенностей HBV, так и иммуногенетических особенностей пациентов. С учётом полученных данных была сформулирована вирусно-иммуногенетическая концепция патогенеза ВГВ.

Для ОГВ характерно диффузное поражение ткани печени, различной выраженности дистрофические и некробиотические изменения гепатоцитов. Воспалительные и некротические изменения часто захватывают всю дольку или несколько долек. Наблюдают как фокальный некроз, затрагивающий единичные гепатоциты, так и массивный и субмассивный некроз паренхимы печени. Обычно отмечают соответствие между обширностью некроза и тяжестью гепатита. Фульминантная форма характеризуется массивным некрозом и отсутствием регенерации печёночной ткани. Для ОГВ типичны гидропическая и баллонная дистрофия печёночных клеток, наличие апоптотических телец, сходных с тельцами Каунсильмена, эндофлебит центральной вены и инфильтрация портального тракта мононуклеарами (цитотоксические клетки и NK-клетки) с сегментарным разрушением терминальной пластинки паренхимы долек. Можно видеть увеличенные клетки Купфера, содержащие липофусцин и клеточный детрит. Морфологическими маркерами ХГВ служат так называемые «матово-стекловидные» гепатоциты (содержат HB<sub>s</sub>Ag) и «песочные» ядра в гепатоцитах (содержат HB<sub>c</sub>Ag). При ХГВ в биоптатах печени помимо дистрофии и некроза гепатоцитов, клеточной инфильтрации обнаруживают фиброзные изменения в дольках и портальном тракте, перипортальный фиброз. Мостовидные некрозы (порто-центральные и порто-портальные) ведут к формированию порто-центральных и порто-портальных фиброзных септ, нарушающих citoархитектонику печёночной ткани, что в дальнейшем может привести к развитию цирроза.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Для ВГВ характерно циклическое течение. Инкубационный период длится от 45 до 180 дней (обычно 2–4 мес).

### Клиническая классификация гепатита В

- Клинические формы: желтушный, безжелтушный, субклинический (инаппарантный) варианты.
- По длительности и цикличности течения.
  - ✧ Острый (до 3 мес).
  - ✧ Затяжной (более 3 мес).

- ◇ С рецидивами, обострениями (клиническими, ферментативными).
- Формы по тяжести.
  - ◇ Лёгкая.
  - ◇ Среднетяжёлая.
  - ◇ Тяжёлая.
  - ◇ Фульминантная (молниеносная).
- Осложнения: острая и подострая дистрофия печени с развитием печёночной энцефалопатии и печёночной комы.
- Исходы.
  - ◇ ОГВ: выздоровление, ХГВ, летальный исход при развитии дистрофии печени.
  - ◇ ХГВ: выздоровление (спонтанная сероконверсия HB<sub>s</sub>Ag/anti-HB<sub>s</sub>), неактивное носительство, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома.

В течении ОГВ выделяют преджелтушный, желтушный периоды и период реконвалесценции. Болезнь начинается мгновенно. Преджелтушный период длится 1–5 нед. Характерны астеновегетативный (слабость, утомляемость, разбитость) и диспепсический (ухудшение аппетита, снижение вкусовых ощущений, тошнота, иногда рвота, горечь во рту, тяжесть и тупые боли в правом подреберье) синдромы. Часты головная боль, нарушения сна. Примерно у 20–30% больных наблюдают боли в крупных суставах, уртикарную сыпь, повышение температуры тела, реже кожный зуд. Ещё до появления желтухи увеличивается печень (иногда и селезёнка), моча становится тёмной, в сыворотке крови повышается в 20–30 раз активность АЛТ и АСТ; в крови обнаруживают специфические маркёры HBV-инфекции (HB<sub>s</sub>Ag, HB<sub>e</sub>-антиген, анти-HB<sub>c</sub> IgM). Преджелтушный период может отсутствовать, тогда потемнение мочи и желтушность склер служат первыми симптомами болезни.

С появлением желтухи самочувствие больных ухудшается: нарастает слабость, аппетит снижается вплоть до анорексии, отмечают постоянную тошноту, сухость и горечь во рту, нередко головную боль и головокружение и т.д., однако прекращается артралгия и нормализуется температура тела. В этот период печень обычно ещё более увеличивается: она мягкая, с гладкой поверхностью, чувствительна при пальпации. Желтуха нарастает постепенно, достигая своего максимума на 2–3-й неделе, интенсивность её может быть значительной. Моча становится тёмной, кал на высоте желтухи становится ахоличным. Продолжительность желтушного периода варьирует от нескольких дней до нескольких месяцев, чаще составляет 2–6 нед.

Гиперферментемию (с преимущественным повышением активности АЛТ в 30–50 раз) регистрируют в течение всего желтушного периода, затем происходит постепенное снижение её уровня. Белково-синтетическая функция печени при ВГВ нарушается при тяжёлом течении болезни, что проявляется снижением показателя сулемовой пробы, содержания альбумина, протромбинового индекса, активности β-липопротеидов. Показатель тимоловой пробы обычно не повышается.

В периферической крови каких-либо существенных отклонений от нормы нет, количество лейкоцитов нормальное или понижено.

Период реконвалесценции может продолжаться до полугода. Клинико-биохимические изменения исчезают медленно. Относительно быстро нормализуется содержание билирубина в сыворотке крови (в течение 2–4 нед), а повышенная активность ферментов сохраняется от 1 до 3 мес. У ряда больных можно наблюдать волнообразный характер гиперферментемии в период реконвалесценции. Необходимо учитывать, что рецидив заболевания с ферментативным обострением и гипербилирубинемией требует исключения HDV-инфекции.

Клинические варианты ВГВ могут быть самыми разнообразными: желтушный, безжелтушный, стёртый, инаппарантный (субклинический). Судить о частоте

каждого из них сложно, так как диагностируют и соответственно регистрируют обычно только желтушный вариант. Между тем, по данным эпидемиологических исследований, безжелтушный вариант встречаются в 20–40 раз чаще желтушного.

Одна из особенностей желтушного варианта ВГВ — выраженность в ряде случаев холестатического синдрома. При этом интоксикация незначительная, основная жалоба пациентов — зуд кожи; желтуха интенсивная, с зеленоватым или серо-зелёным оттенком кожи, сохраняется длительно. Печень значительно увеличена, плотная. Кал ахоличный, моча тёмная в течение длительного времени. В сыворотке крови — высокая билирубинемия, повышенное содержание холестерина и активности ЩФ, а уровень гипералатемии относительно невысок (5–10 норм). Желтушный период может затягиваться до 2–4 мес, полная нормализация биохимических сдвигов происходит ещё позже.

ВГВ может протекать в лёгкой, среднетяжёлой или тяжёлой форме.

Наиболее информативным для оценки тяжести вирусного гепатита признают синдром печёночной интоксикации, который проявляется слабостью, адинамией, снижением аппетита, вегетососудистыми нарушениями, а в отдельных случаях и нарушением сознания. Именно выраженность интоксикации (в сочетании с результатами лабораторного исследования, прежде всего протромбиновой активностью) характеризует тяжесть гепатита.

При лёгкой форме ВГВ интоксикацию не наблюдают или она незначительно выражена, интенсивность желтухи невелика, биохимические пробы выявляют лишь повышение билирубина в крови и гиперферментемию (при этом коэффициент де Ритиса менее 1). При среднетяжёлой форме ВГВ интоксикация проявляется умеренной слабостью, непостоянной головной болью, снижением аппетита, тошнотой; желтуха яркая и стойкая. Биохимически, кроме изменений, присущих лёгкой форме, может выявляться незначительное снижение протромбиновой активности.

Тяжёлая форма ВГВ характеризуется нарастанием выраженности признаков интоксикации (слабость, аппетит отсутствует, постоянная тошнота, частая рвота). Появляются новые клинические признаки: адинамия, головокружение, мелькание мушек перед глазами, тахикардия, болезненность в области печени, сокращение размеров печени, геморрагический синдром (кровотечения из носа, кровоподтёки в местах инъекций и т.д.), лихорадка, желтуха обычно нарастает. Одновременно отмечают значительное снижение протромбиновой активности и показателя сулемовой пробы, возможно снижение активности трансфераз при нарастающей гипербилирубинемии.

Наиболее неблагоприятным осложнением тяжёлой формы ВГВ служит ОПЭ как проявление острой или подострой дистрофии печени, которая, как и молниеносное (фульминантное) течение ВГВ, встречается редко (1–2% случаев). В случае развития указанных осложнений у 80–90% больных наступает летальный исход.

Начальным проявлением ОПЭ становятся жалобы на головные боли. По мере нарастания тяжести заболевания могут появиться симптомы ОПЭ — инверсия сна, вялость и сонливость, заторможенность или возбуждение, негативизм, апатия или агрессия (I степень), «хлопающий» тремор, мелькание мушек перед глазами, чувство «провалов» (I–II степень), эхолалия, отсутствие продуктивного контакта с больным, сопор (III степень), полное отсутствие сознания, арефлексия (IV степень).

## **ДИАГНОСТИКА**

ОВГ диагностируют на основании эпидемиологического анамнеза (переливание крови, операция, внутривенное введение наркотиков, другие парентеральные вмешательства, случайные половые связи в течение последних 6 мес, тесный контакт с носителями НВ<sub>s</sub>Ag) и клинико-лабораторных данных (постепенное начало, длительный преджелтушный период с диспепсическими расстройствами,

артралгиями и экзантемой, выраженной слабостью; ухудшение самочувствия на фоне появления желтухи; гиперферментемия), однако эти данные не позволяют дифференцировать ВГВ от других вирусных гепатитов, поэтому необходима его верификация путём выявления специфических маркёров острой HBV-инфекции:  $\text{HB}_s\text{Ag}$ , анти- $\text{HB}_c$  IgM,  $\text{HB}_e\text{Ag}$ . Следует помнить, что  $\text{HB}_s\text{Ag}$  может выявляться в сыворотке крови «здоровых» носителей и больных ХГВ.

$\text{HB}_s\text{Ag}$  появляется в крови через 3–5 нед после инфицирования, т.е. ещё в инкубационном периоде. Он обнаруживается у 80% больных ОГВ. При гладком течении ВГВ в период реконвалесценции  $\text{HB}_s\text{Ag}$  исчезает, а через 3–4 мес от начала заболевания появляются анти- $\text{HB}_s$ . Анти- $\text{HB}_s$  в сочетании с анти- $\text{HB}_c$  IgG при отсутствии  $\text{HB}_s\text{Ag}$  в крови нередко обнаруживают у взрослого населения, особенно часто в старших возрастных группах, что служит свидетельством перенесённой ранее инфекции HBV. При тяжёлом течении ВГВ  $\text{HB}_s\text{Ag}$  может выявляться только наиболее чувствительными методами и только в небольшой концентрации, при этом антитела к  $\text{HB}_s$ -антигену появляются рано. При фульминантном течении ВГВ  $\text{HB}_s\text{Ag}$  может не выявляться (так как в печени не происходит репродукция вируса вследствие массивного некроза), выявляются только анти- $\text{HB}_s$ . Таким образом, интерпретация положительного или отрицательного ответа на наличие  $\text{HB}_s\text{Ag}$  и анти- $\text{HB}_s$  требует учёта клинических данных, периода болезни и сопоставления с результатами выявления других маркёров HBV-инфекции.

Самым достоверным специфическим маркёром ОГВ являются анти- $\text{HB}_c$  IgM, которые появляются в конце инкубационного периода и сохраняются в течение всего периода клинических проявлений. В стадии реконвалесценции ОГВ (4–6-й месяц от начала заболевания) анти- $\text{HB}_c$  IgM исчезают и появляются анти- $\text{HB}_c$  IgG (они сохраняются пожизненно). У вирусоносителей HBV анти- $\text{HB}_c$  IgM в крови отсутствуют.  $\text{HB}_c$ -антиген в сыворотке крови не выявляют, его можно обнаружить лишь в ядрах гепатоцитов при исследовании биоптатов печени. У 10–20% больных ОГВ анти- $\text{HB}_c$  IgM становится единственным маркёром ВГВ, это относится и к ВГВ фульминантного течения.

В инкубационном периоде ВГВ одновременно с  $\text{HB}_s\text{Ag}$  в сыворотке крови циркулирует  $\text{HB}_e$ -антиген. Через несколько дней (3–8) после появления желтухи  $\text{HB}_e\text{Ag}$  исчезает из крови и появляются анти- $\text{HB}_e$ ; такая сероконверсия всегда свидетельствует об ОГВ. Наличие  $\text{HB}_e\text{Ag}$  в крови отражает продолжающуюся репликативную фазу острой HBV-инфекции, а если  $\text{HB}_e\text{Ag}$  обнаруживается более 2–3 мес — склонность к хронизации процесса. Установлено, что инфекционная активность сыворотки, содержащей  $\text{HB}_e\text{Ag}$ , существенно выше, чем сыворотки с наличием анти- $\text{HB}_e$ . Индикация  $\text{HB}_e\text{Ag}$  и анти- $\text{HB}_e$  имеет не столько диагностическое, сколько эпидемиологическое и прогностическое значение.

Антигены и антитела к HBV определяются обычно методом ИФА.

В последнее десятилетие разработаны и внедрены в клиническую практику молекулярно-биологические методы, в частности, ПЦР, позволяющая выявить ДНК HBV в сыворотке крови, лимфоцитах, клетках печени, что указывает на репликацию HBV, являясь иногда единственным её маркёром, особенно в случае скрытой HBV-инфекции. Индикация HBV ДНК также позволяет диагностировать гепатит, вызванный мутантными штаммами HBV, при которых не выявляются другие маркёры —  $\text{HB}_e\text{Ag}$ ,  $\text{HB}_s\text{Ag}$  и т.д. Суммарное исследование всех антигенов и антител и применение молекулярно-генетических методов в динамике болезни позволяет не только констатировать наличие HBV-инфекции, но и различать острую инфекцию ( $\text{HB}_s\text{Ag}$  в сочетании с анти- $\text{HB}_c$  IgM) от хронической ( $\text{HB}_s\text{Ag}$  в сочетании с анти- $\text{HB}_c$  IgG), судить о выздоровлении и сформировавшемся протективном иммунитете (анти- $\text{HB}_s$  более 10 МЕ), регистрировать сероконверсию —  $\text{HB}_e\text{Ag}$ /анти- $\text{HB}_e$ ), выявить репликативную активность HBV (ДНК HBV+), определить форму хронического ВГВ ( $\text{HB}_e$ -негативный или  $\text{HB}_e$ -позитивный),



прогнозировать течение болезни, судить об эффективности проводимой терапии (табл. 18-1). В табл. 18-2 представлен стандарт диагноза ВГВ.

Таблица 18-1. Динамика сывороточных маркёров HBV при остром гепатите В и трактовка лабораторных показателей

HB <sub>s</sub> Ag/ анти-HB <sub>s</sub>	Анти-HB <sub>c</sub> IgM/ анти-HB <sub>c</sub> IgG	HB <sub>e</sub> Ag/ Анти-HB <sub>e</sub>	ДНК HBV	Трактовка результатов обследования
+/-	+/-	+/-	+	Инкубационный или острый период
+/-	+/+	-/+	+	Острый период и начало реконвалесценции
-/-	+/+	-/+	-	Ранняя реконвалесценция (2-3 мес от начала желтушного периода)
-/+	-/+	-/+	-	Поздняя реконвалесценция и формирование протективного иммунитета (6 мес и более от начала желтушного периода)

Таблица 18-2. Стандарт диагноза ВГВ (стационарная помощь)

Диагностические процедуры	Кратность обследования	Примечания
Билирубин	Один раз в 10 дней	При тяжёлой форме — по мере необходимости
АСТ		
АЛТ		
Общий анализ крови		
Общий анализ мочи		
HB <sub>s</sub> Ag		
Глюкоза крови	1	Повторяют в зависимости от тяжести течения гепатита
Протромбиновый индекс	1	
Анализ на группу крови, резус-фактор	1	
Анти-HB <sub>c</sub> IgM	1	
Анти-HB <sub>c</sub> IgM	1	Критерий диагноза ОГВ
Анти-HD-суммарный	1	Повторяют 2-3 раза при наличии клинико-биохимических признаков, характерных для HDV-инфекции
Анти-HCV	1	Необходимо для исключения микст-инфекции
Анти-HAV IgM	1	
Анти-ВИЧ	1	

Дополнительная лабораторная диагностика при тяжёлой, затяжной, холестатической формах, при подозрении на хронический гепатит, при развитии осложнений



ГГТ	2	Объём и кратность дополнительной диагностики должны соответствовать тяжести состояния больного, отдельные лабораторные исследования выполняют многократно
ЩФ	2	
Холестерин крови	2	
$\beta$ -липопротеиды	2	
Триглицериды	1	
Общий белок и белковые фракции	1	
Кисотно-основное состояние	1	
Калий крови	1	
Натрий крови	1	
Коагулограмма	1	
Диастаза мочи	1	
LE-клетки	1	
ЦИК	1	
СРБ	1	
Рентгенография органов грудной клетки	1	
ЭКГ	1	
УЗИ брюшной полости	1	При необходимости исключить механическую желтуху, портальную гипертензию, асцит
Консультации специалистов по показаниям	1	При наличии болевого синдрома, лихорадки, лейкоцитоза (подозрении на механическую желтуху) консультация хирурга

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику в преджелтушном периоде ВГВ проводят с такими заболеваниями, как ревматизм, полиартрит, поражение жёлчевыводящих путей. В каждом конкретном случае учитывают эпидемиологический анамнез, не свойственное другим заболеваниям сочетание диспептического синдрома с артралгиями, увеличением печени, гиперферментемией, появлением  $\text{HB}_s\text{Ag}$  в сыворотке крови. В желтушном периоде дифференциальную диагностику необходимо проводить с ВГА, ВГС, ВГД, ВГЕ, дебютом аутоиммунного гепатита, в ряде случаев с токсическими (в том числе алкогольным), лекарственными гепатитами, механической желтухой (желчнокаменная болезнь, опухоли жёлчевыводящих путей и дуоденопанкреатической зоны). Кроме тщательного клинического и лабораторного обследования, используют дополнительные методы исследования (УЗИ и МРТ органов брюшной полости) — табл. 18-3.

**Таблица 18-3.** Дифференциальный диагноз острой желтушной формы гепатита В с заболеваниями, протекающими с синдромом желтухи

Признак	ОГВ	Аутоиммунный гепатит	Острый алкогольный гепатит	Калькулёзный холецистит	Первичный рак холедохопанкреатической области
Начало болезни	Постепенное	Острое	Острое	Острое	Постепенное
Лихорадка >38 °С, озноб	Не характерна	Характерна, длительная	Характерна, сохраняется после появления желтухи	Характерна, появляется одновременно с желтухой	Не характерна
Миалгия	Не характерна		Не характерна	Не характерна	Не характерна
Артралгия	Характерна	Характерна	Не характерна	Не характерна	Не характерна
Снижение аппетита	Характерно	Характерно	Характерно	Характерно	Возможно
Тошнота, рвота	Часто	Возможны	Часто	Характерны	Возможны
Боль в животе	Появляется при тяжёлом течении	Возможна	Возможна	Сильная, в области правого подреберья	Не характерна
Сыпь	Крапивница. Геморрагическая — при тяжёлом течении	Часто (узловатая эритема, геморрагическая, пигментация)	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
Размеры печени	Незначительное увеличение	Увеличена	Значительно увеличена, плотная на ощупь	Незначительное увеличение	Незначительное увеличение
Симптом Курвуазье	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Возможен	Положителен
Нейтрофильный лейкоцитоз	Отсутствует	Характерен	Может быть	Выражен	Отсутствует
Повышение активности АЛТ	Значительное (более 40–50 норм)	Умеренное (10–20 норм)	От 5 до 40 норм, АСТ >АЛТ, ГГТ >АЛТ	Незначительное	Незначительное
Диспротеинемия	Нет	Характерна	Выражена: снижение уровня общего белка, альбумина	Нет	Нет
Маркёры вирусного ВГВ	HB <sub>s</sub> Ag и анти-HB <sub>s</sub> , IgM	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют
УЗИ органов брюшной полости	Небольшое увеличение размеров печени, иногда селезёнки	Увеличение размеров печени и селезёнки	Значительное увеличение размеров печени и селезёнки, признаки жировой инфильтрации	Конкременты в жёлчном пузыре и/или резкое утолщение стенки жёлчного пузыря, УЗИ-признаки билиарной гипертензии	Очаговое образование в области головки поджелудочной железы, УЗИ-признаки билиарной гипертензии

Зуд кожи	Возможен	Не характерен	Не характерен	Возможен	Постоянный, упорный
Увеличение СОЭ	Отсутствует	Возможно	Возможно	Характерно	Характерно

## ЛЕЧЕНИЕ

Больных ВГВ обязательно госпитализируют в инфекционную больницу. При лёгкой форме ограничиваются базисной терапией (диета № 5, дробное питание, щадящий двигательный режим). Больным среднетяжёлой формой по определённым показаниям (выраженная интоксикация, изменения биохимических показателей, настораживающие в плане развития тяжёлого течения) проводят дезинтоксикационную терапию: внутривенно вводят 5% раствор глюкозы, полиионные растворы, до 500–1000 мл/сут.

При тяжёлой форме болезни назначают строгий постельный режим, диету № 5а. Проводят инфузионную терапию с использованием тех же растворов, что и при среднетяжёлой форме до 2,0 л/сут. Диурез форсируют фуросемидом (40 мг/сут). Комплексное лечение включает также гипербарическую оксигенацию и плазмаферез. Показано введение криоплазмы до 200–600 мл/сут и/или 10–20% раствора альбумина 200–400 мл/сут.

В случае нарастания интоксикации, появления признаков ОПЭ больных переводят в палату (отделение) интенсивной терапии. Объём вводимой внутривенно жидкости рассчитывают с учётом диуреза. Целесообразно назначение 10% раствора глюкозы, 10% раствора альбумина, аминокислотных смесей. Показан плазмаферез. Угроза развития дистрофии печени диктует необходимость применения ингибиторов протеолиза (апротинин 50 000 ЕД внутривенно капельно 2 раза в сутки). Кроме того, учитывая возможность развития прогрессирующей коагулопатии, в целях профилактики геморрагического синдрома вводят внутривенно 100 мл 5% раствора аминокaproновой кислоты, свежезамороженную плазму, внутримышечно применяют этамзилат. Для предотвращения прогрессирования отёка-набухания мозга назначают дексаметазон внутривенно в дозе 0,15–0,25 мг/(кг×сут), внутривенное введение 10% раствора маннитола в дозе 0,5–1,0 г/кг. Диурез форсируют фуросемидом в дозе 40–60 мг/сут внутривенно или внутримышечно. Проводят оксигенотерапию интраназальным введением 30–40% кислородно-воздушной смеси и коррекцию кислотно-основного состояния 4% раствором натрия бикарбоната. Психомоторное возбуждение купируют 20% раствором натрия оксибата (0,05–0,1 г/кг медленно внутривенно на 5–40% растворе глюкозы), диазепам внутривенно медленно 10 мг. При нарушении сознания, трудно купируемом возбуждении, нестабильной гемодинамике и наличии выраженного метаболического ацидоза больного переводят на ИВЛ. Для предотвращения кишечной аутоинтоксикации вводят (через постоянный желудочный зонд) плохо всасывающиеся антибиотики (канамицин по 1 г 4 раза в день перорально), для профилактики желудочно-кишечных кровотечений применяют антисекреторные препараты (ранитидин по 100 мг 2 раза в день перорально). Необходимы высокие очистительные клизмы дважды в день. Проведённые неоднократно исследования показали неэффективность препаратов интерферона и больших доз глюкокортикоидов при фульминантном ВГВ.

Больным ВГВ с выраженным холестатическим компонентом назначают препараты урсодезоксихолевой кислоты (урсофальк® 8–10 мг/кг массы тела в сутки), лигнин гидролизный.

### Исходы гепатита В и диспансеризация реконвалесцентов

Прогноз для жизни в целом благоприятный, летальность составляет менее 1%. Выздоровление — самый частый исход ОВГ, наступает в сроки от 1 до 6 мес после

выписки из стационара более чем у 90% реконвалесцентов. При ВГВ может быть затяжное (до 6 мес) течение и формирование хронического (более 6 мес) течения. Признаки хронизации — сохраняющаяся гиперферментемия, персистенция HB<sub>s</sub>Ag и HB<sub>e</sub>Ag в сыворотке крови более 6 мес.

Реконвалесценты ВГВ могут приступать к учёбе, работе не ранее чем через 3–4 нед после выписки из больницы при условии нормализации самочувствия и активности печёночных ферментов (допустимо значение, превышающее 2 нормы, у лиц, не занятых физическим трудом). На 3–6 мес реконвалесцентов освобождают от занятий спортом и физкультурой и тяжёлой физической нагрузки. В течение полугода противопоказаны плановые профилактические прививки.

Срок диспансеризации реконвалесцентов составляет 12 мес; снятие с учёта производят только после стойкой нормализации показателей клинико-биохимических исследований и двукратных отрицательных результатов на наличие HB<sub>s</sub>Ag. Реконвалесценты с сохраняющейся HB<sub>s</sub>-антигемией представляют группу риска по возможности присоединения дельта-вирусной инфекции, и в связи с этим пациентам рекомендуется избегать парентеральных вмешательств, которые можно отложить (протезирование зубов, плановые операции и т.д.) до момента исчезновения HB<sub>s</sub>Ag из крови.

### **ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ**

Вы перенесли острый вирусный гепатит В, и Вам необходимо знать, что исчезновение желтухи, удовлетворительные лабораторные показатели и хорошее самочувствие не служат показателями полного выздоровления, так как полное восстановление здоровья печени наступает в течение 6 мес. С целью предупреждения обострения заболевания и перехода в хроническую форму важно строго соблюдать врачебные рекомендации, относящиеся к последующему наблюдению и обследованию в условиях поликлиники, режиму дня, диете, а также к условиям труда.

#### **Режим**

Возвращение к трудовой деятельности, связанной с большим физическим напряжением или профессиональными вредностями, допустимо не ранее чем через 3–6 мес после выписки. До этого возможно продолжение трудовой деятельности в облегчённых условиях.

После выписки из стационара следует остерегаться переохлаждения и избегать перегревания на солнце, не рекомендуют поездки на южные курорты на протяжении первых 3 мес. Также следует остерегаться приёма медикаментов, оказывающих побочное (токсическое) влияние на печень. После нормализации биохимических показателей крови на протяжении 6 мес запрещается участие в спортивных соревнованиях. Переболевшие ОГВ освобождаются от профилактических прививок на 6 мес. Занятия спортом ограничиваются лишь комплексом лечебной гимнастики.

#### **Диета**

На протяжении 6 мес после выписки необходимо обращать особое внимание на питание, которое должно быть достаточно полноценным, при полном исключении вредных для печени веществ. Алкогольные напитки (в том числе пиво) категорически запрещаются. Питаться в течение дня необходимо регулярно через каждые 3–4 ч, избегая переедания.

#### **Разрешено**

- Молоко и молочные продукты во всех видах.
- Отварное и тушёное мясо — говядина, телятина, куры, индейка, кролик.
- Отварная свежая рыба — щука, карп, судак и морская рыба: треска, окунь, ледяная.
- Овощи, овощные блюда, фрукты, квашеная капуста.

- Крупяные и мучные изделия.
- Супы овощные, крупяные, молочные.

**Ограничено**

- Мясные бульоны и супы — нежирные, не чаще 1–2 раз в неделю.
- Сливочное масло (не более 50–70 г/сут, для детей — 30–40 г), сливки, сметана.
- Яйца — не более 2–3 раз в неделю, белковые омлеты.
- Сыр в небольшом количестве, только не острый.
- Сосиски говяжьи, колбаса докторская, диетическая, столовая.
- Икра лососёвых и осетровых, сельдь.
- Помидоры.

**Запрещено**

- Алкогольные напитки.
- Все виды жареных, копчёных и маринованных продуктов.
- Свинина, баранина, гуси, утки.
- Острые приправы — хрен, перец, горчица, уксус.
- Кондитерские изделия — торты, пирожные.
- Шоколад, шоколадные конфеты, какао, кофе.
- Томатный сок.

**Врачебное наблюдение и контроль**

Обследование перенёсших вирусный ВГВ проводят через 1, 3, 6 мес, а далее в зависимости от заключения диспансерного врача. Снятие с учёта при благоприятном исходе проводят не ранее 12 мес после выписки из стационара.

Помните, что только наблюдение врача-инфекциониста и регулярное лабораторное обследование позволит установить факт Вашего выздоровления или перехода заболевания в хроническую форму. В случае назначения врачом противовирусного лечения Вы должны строго соблюдать режим введения препарата и регулярно приходить на лабораторный контроль показателей крови, так как это позволит максимально снизить вероятность побочного действия препарата и обеспечить контроль над инфекцией.

Явиться на лабораторное обследование нужно в строго назначенный врачом день натошак.

Ваше первое посещение КИЗ поликлиники назначает лечащий врач.

Установленные контрольные сроки повторных врачебных осмотров в поликлинике или гепатологическом центре обязательны для всех, перенёсших вирусный ВГВ. При необходимости Вы можете обращаться в кабинет последующих наблюдений стационаров, или гепатологический центр, или КИЗ поликлиники также и помимо этих сроков.

Будьте внимательны к своему здоровью!

Строго соблюдайте режим и диету!

Являйтесь регулярно на врачебные осмотры!

**ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ В**

Хронический гепатит В (ХГВ) — это исход ОГВ, обусловленный персистенцией в организме вируса. Принято разделять ХГВ на 2 основных варианта по принципу инфицированности «дикий» (НВ<sub>е</sub>-позитивный ХГВ) или мутантным вариантом НВV (НВ<sub>е</sub>-негативный/анти-НВ<sub>е</sub>-позитивный ВГВ — *pre-core/core-promoter* мутантные варианты). Каждый из этих вариантов имеет неравномерное распространение в различных регионах, отличается определённым биохимическим и репликационным профилем активности НВV и ответом на лечение как интерфероном, так и нуклеозидными аналогами. У больного на ранних этапах ХГВ может обнаруживаться как «дикий» тип НВV, так и НВ<sub>е</sub>Ag-негативный

мутантный штамм. По мере увеличения длительности инфицирования под действием иммунной системы организма происходит эволюция «дикого» штамма вируса и процентное содержание мутантных форм постепенно начинает преобладать, и впоследствии мутантный вариант вытесняет «дикий» тип вируса. В связи с этим считается, что HB<sub>e</sub>Ag-негативный хронический ВГВ — это фаза естественного течения хронической HBV-инфекции, а не отдельная нозологическая форма. Предлагается также различать ХГВ с высокой и низкой репликативной активностью. Использование ПЦР позволило выявить больных с низким уровнем виремии и установить взаимосвязь между постоянно высоким уровнем вирусной нагрузки и неблагоприятными исходами заболевания — циррозом печени и гепатоцеллюлярной карциномой. Постоянно высокий уровень вирусной нагрузки в настоящее время предлагается рассматривать в качестве одного из критериев назначения пациенту с хронической HBV-инфекцией противовирусной терапии.

Однако только по результатам морфологического исследования печени можно диагностировать гепатит той или иной активности и стадии на основании оценки таких показателей, как выраженность воспаления и фиброза. Таким образом, каждый пациент с определяемым уровнем HBV должен рассматриваться как больной ХГВ, а диагностированная морфологическая степень активности гепатита и стадия фиброза в сочетании с динамикой активности АЛТ уровня вирусной нагрузки позволяет клиницисту поставить точный диагноз и принять решение о целесообразности или нецелесообразности начала противовирусной терапии в настоящий момент времени.

Критериями бессимптомного носительства HBV служит сочетание ряда признаков: персистенция HB<sub>s</sub>Ag в течение 6 мес и более при отсутствии серологических маркеров репликации HBV (HB<sub>e</sub>Ag, анти-HB<sub>c</sub> IgM), нормальные показатели печёночных трансаминаз, отсутствие гистологических изменений в печени или картина хронического гепатита с минимальной некрозо-воспалительной активностью [индекс гистологической активности (ИГА) 0–4] и уровень ДНК HBV <10<sup>5</sup> копий/мл.

С точки зрения морфологии печени «неактивное носительство HB<sub>s</sub>Ag» можно определить как персистирующую HBV-инфекцию без выраженного воспалительно-некротического процесса в печени и фиброза. Несмотря на благоприятный в целом прогноз для большинства таких пациентов, статус «неактивного вирусоносителя» нельзя считать постоянным состоянием, так как у пациентов, находившихся в фазе «неактивного носительства HB<sub>s</sub>Ag», возможна реактивация HBV-инфекции и повторное развитие выраженного воспалительно-некротического процесса в печени. У данной категории лиц также не исключено формирование цирроза и развитие гепатоцеллюлярной карциномы, что обосновывает необходимость пожизненного динамического наблюдения за этой группой пациентов. В то же время у 0,5% «неактивных носителей HB<sub>s</sub>Ag» ежегодно происходит спонтанная элиминация HB<sub>s</sub>Ag, и у большинства этих пациентов в последующем регистрируются в крови анти-HB<sub>s</sub>.

Хроническая HBV-инфекция характеризуется широким спектром клинических вариантов течения и исходов заболевания. Выделяют 4 фазы естественного течения хронической HBV-инфекции в зависимости от присутствия в крови больного HB<sub>e</sub>Ag, степени повышения АЛТ и уровня виремии: фазу иммунной толерантности, фазу иммунного клиренса, фазу иммунного контроля и фазу реактивации (табл. 18-4).

Независимые факторы риска развития гепатоцеллюлярной карциномы — мужской пол пациента, курение, злоупотребление алкоголем, повышенный уровень АЛТ, присутствие HB<sub>e</sub>Ag, постоянно высокий уровень ДНК HBV (>10<sup>5</sup> копий/мл, или 20 000 МЕ).

Таблица 18-4. Фазы течения хронического гепатита В

Фаза ХГВ	Активность АЛТ	Гистология печени	Уровень HBV ДНК	HB <sub>e</sub> Ag	HB <sub>s</sub> Ag
Иммунная толерантность	Норма или минимально повышена	Минимальная активность, минимальный фиброз	Высокий (10 <sup>8</sup> –10 <sup>11</sup> копий/мл)	+	+
HB <sub>e</sub> Ag-положительный ВГВ	Повышена, обычно постоянно	Степень гепатита выше минимальной с различной степенью выраженности фиброза	Высокий (10 <sup>8</sup> –10 <sup>10</sup> копий/мл)	+	+
HB <sub>e</sub> Ag-отрицательный ВГВ	Повышена или имеет волнообразный характер	Степень гепатита выше минимальной с различной степенью выраженности фиброза	Средний, часто волнообразный (10 <sup>3</sup> –10 <sup>10</sup> копий/мл)	–	+
Статус неактивного носителя	Норма	Минимальная активность или её отсутствие, минимальный фиброз	Низкий или неопределяемый (<10 <sup>4</sup> копий/мл)	–	+
Выздоровление	Норма	Нет активности, минимальный фиброз или его отсутствие	Неопределяемый уровень (низкий уровень может присутствовать в печени)	–	–

### Хронический HB<sub>e</sub>-положительный гепатит В

Хронический гепатит, вызванный HBV-инфекцией, обусловленной «диким» типом вируса HBV, распространён в основном в Европе и Северной Америке, но также встречается в регионах с высоким уровнем носительства HB<sub>s</sub>Ag. Характеризуется постоянно повышенной активностью печёночных трансфераз и высоким уровнем вирусемии. В зависимости от возраста на момент инфицирования этот вариант ВГВ протекает различно. У детей, инфицированных внутриутробно или перинатально до 18–20-летнего возраста, наблюдают фазу иммунной толерантности — нормальный уровень АЛТ, отсутствие клинических признаков болезни, минимальные гистологические изменения в печени, но наличие высокого уровня репликации ДНК HBV и HB<sub>e</sub>Ag-емии. По достижении совершеннолетия у части этих больных происходит спонтанный клиренс HB<sub>e</sub>Ag. Иммунный клиренс HB<sub>e</sub>Ag может протекать бессимптомно или сопровождаться клиническими признаками ОГВ. В дальнейшем может наступить ремиссия заболевания и переход в фазу хронической HBV-инфекции с неопределяемым уровнем HBV ДНК на фоне стойкой HB<sub>s</sub>Ag-емии. Однако у значительной части лиц, инфицированных внутриутробно или перинатально, в дальнейшем развивается HB<sub>e</sub>Ag-положительный хронический ВГВ с повышенным уровнем АЛТ в сыворотке крови, так и не наступает сероконверсия HB<sub>e</sub>Ag/анти-HB<sub>e</sub> и формируется прогрессирующее течение гепатита с возможным исходом в цирроз печени. Если инфицирование происходит в детском возрасте, то большинство HB<sub>e</sub>Ag-положительных детей имеют повышенный уровень АЛТ в сыворотке крови, а сероконверсия HB<sub>e</sub>Ag в анти-HB<sub>e</sub> обычно происходит в возрасте 13–16 лет. У пациентов, инфицированных в зрелом возрасте (характерно для Европы и Северной Америки), заболевание характеризуется наличием клинической симптоматики, стойко повышенной активностью АЛТ, наличием HB<sub>e</sub>Ag и ДНК HBV в крови, гистологической картиной хронического гепатита. Среди пациентов всех возрастных групп с HBV-инфекцией, приобретённой в детском возрасте или во взрослом состоянии, частота спонтанной элиминации HB<sub>e</sub>Ag из организма составляет от 8 до 12% в год. Частота спонтанного клиренса HB<sub>s</sub>Ag составляет 0,5–2% в год. В целом из числа больных хронической HBV-инфекцией 70–80%



становятся с течением времени бессимптомными носителями, а у 20–30% больных хронической HBV-инфекцией развивается прогрессирующее заболевание печени и в течение 10–50 лет может сформироваться цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома.

### Хронический HB<sub>e</sub>Ag-негативный гепатит В

Хронический гепатит, вызванный мутантным вариантом HBV, характеризуется наличием в крови анти-HB<sub>e</sub>, отсутствием HB<sub>e</sub>Ag и более низкой концентраций HBV по сравнению с HB<sub>e</sub>Ag-позитивным ВГВ. Хронический HB<sub>e</sub>Ag-негативный ВГВ — наиболее частая форма в Южной Европе и Азии, в Северной Европе и США он встречается у 10–40% лиц с хронической HBV-инфекцией. В средиземноморском регионе заражение этим вариантом ВГВ, как правило, происходит в детстве, протекает бессимптомно в течение 3–4 десятилетий, приводя к циррозу печени в среднем к 45-летнему возрасту. Течение HB<sub>e</sub>Ag-негативного хронического ВГВ характеризуется или стойко повышенной активностью АСТ и АЛТ (3–4-кратное превышение нормы), что наблюдают у 3–40% пациентов, или флюктуирующей активностью АСТ и АЛТ (45–65%) и редко встречающимися длительными спонтанными ремиссиями (6–15%) случаев. Переход HB<sub>e</sub>Ag-негативного ВГВ в неактивную нерепликативную фазу вирусоносительства или самопроизвольное выздоровление почти не встречаются.

### Лечение хронического гепатита В

Составляющие компоненты понятия «ответ на лечение» в настоящее время определены и стандартизированы.

- **Биохимический ответ** (подразумевается, что до лечения у больного был повышенный уровень АЛТ) — нормализация показателей АЛТ на фоне терапии.
- **Гистологический ответ** — улучшение показателей гистологической активности на 2 балла (по шкале ИГА — индекс гистологической активности — 0–18 баллов) без ухудшения показателей фиброза или с улучшением по этому показателю при сравнении результатов биопсии печени до и после окончания лечения.
- **Вирусологический ответ** — снижение уровня вирусной нагрузки в крови до неопределяемого уровня (зависит от чувствительности применяемого метода и тест-системы) и исчезновение HB<sub>e</sub>Ag у больного с наличием HB<sub>e</sub>Ag в крови до начала лечения.
- **Полный ответ** — наличие критериев биохимического и вирусологического ответа и исчезновение HB<sub>s</sub>Ag.

Также выделяют следующие понятия: ответ на лечение на фоне терапии, постоянный ответ на фоне терапии (на протяжении всего курса), ответ по окончании терапии (в конце запланированного курса лечения), устойчивый ответ после окончания терапии на шестом месяце и устойчивый ответ после окончания терапии на 12-м месяце.

Используются также следующие термины при характеристике обострений:

- ✦ **вирусологическое обострение** (*breakthrough*) — появление или увеличение вирусной нагрузки HBV ДНК более чем на  $1 \times 10^1$  (десятикратное увеличение) после достижения вирусологического ответа на фоне противовирусной терапии;
- ✦ **вирусологический прорыв** (*rebound*) — увеличение уровня вирусной нагрузки HBV ДНК больше 20 000 МЕ/мл или увеличение уровня вирусной нагрузки HBV ДНК больше, чем было зарегистрировано до лечения на фоне продолжающейся противовирусной терапии.

Длительность лечения, в том числе и после достижения конечной цели лечения (закрепление результата, консолидирующая терапия), зависит от варианта хронического ВГВ и типа препарата, которым проводят лечение.

Лечение ХГВ проводят препаратами интерферона или аналогами нуклеозидов. В России для лечения ХГВ зарегистрированы 2 типа препаратов интерферона (стандартный интерферон альфа, пегилированный интерферон альфа-2) и 3 аналога нуклеозидов: ламивудин, энтекавир и телбивудин.

### **Лечение интерфероном**

Лечение стандартным интерфероном рекомендуют для больных ХГВ с невысокой вирусной нагрузкой и повышенным уровнем аминотрансфераз в сыворотке крови (более 2 норм), так как при высоком уровне вирусной нагрузки и нормальных показателях АЛТ лечение малоэффективно. Лечение стандартным интерфероном больных НВ<sub>Е</sub>-позитивным ХГВ позволяет достичь сероконверсии НВ<sub>Е</sub>Ag/анти-НВ<sub>Е</sub> у 18–20% больных, стойкий биохимический ответ регистрируют у 23–25% больных, а вирусологический ответ на лечение — у 37% больных. У 8% пациентов, ответивших на лечение, удаётся достичь полного ответа на терапию (исчезновение НВ<sub>Е</sub>Ag). При НВ<sub>Е</sub>Ag-негативном ХГВ, несмотря на большой процент отвечающих на терапию, в процессе лечения (60–70% вирусологического и биохимического ответа) стойкий ответ регистрируют только у 20% больных, а в большинстве случаев регистрируют обострение после отмены терапии. Лечение проводят в течение 16 нед в дозе 5 млн МЕ ежедневно или 10 млн МЕ три раза в неделю подкожно.

Пегилированный интерферон альфа-2 имеет такие же показания, как стандартный интерферон, однако эффективность лечения выше по показателю сероконверсии (27–32%). Лечение проводят в течение 48 нед в дозе 180 мкг 1 раз в неделю подкожно.

### **Лечение ламивудином**

У больных НВ<sub>Е</sub>-позитивным ХГВ удаётся достичь сероконверсии НВ<sub>Е</sub>Ag/анти-НВ<sub>Е</sub> в 16–18% случаев при применении 100 мг препарата перорально один раз в сутки в течение года и в 27% случаев при применении этого препарата в течение 2 лет. Улучшение гистологической картины печени зафиксировано независимо от сероконверсии приблизительно у 50% больных. У больных НВ<sub>Е</sub>Ag-негативным ХГВ на фоне лечения ламивудином в течение 48–52 нед вирусологический и биохимический ответ отмечают у 70% пациентов, но после отмены терапии у 90% больных регистрируют возврат к виремии и повышение активности АЛТ. Улучшение гистологической картины печени также регистрируют более чем у половины пациентов после годового курса терапии. Полный вирусологический ответ, как правило, не регистрируют. Комбинированная терапия интерфероном и ламивудином не показала преимуществ перед монотерапией пегилированными интерферонами.

Существенный недостаток терапии ламивудином — высокая вероятность развития резистентности к препарату (17–30% через 2 года) вследствие мутации вируса. Лечение может быть закончено через 6 мес после достижения сероконверсии (6 мес консолидированной терапии). Лечение проводят в дозе 100 мг ежедневно *per os*. Ламивудин характеризуется хорошим профилем безопасности.

### **Лечение энтекавиром**

Энтекавир наиболее эффективно и быстро подавляет репликацию HBV в течение 48 нед лечения (67 и 90% эффективности при НВ<sub>Е</sub>-позитивном и НВ<sub>Е</sub>-негативном ХГВ соответственно) и с более чем 70% эффективностью формирования биохимической ремиссии при той и другой форме ХГВ. Эффект быстрого снижения уровня вирусной нагрузки регистрируют в том числе у пациентов с исходно высокой репликативной активностью. Гистологический ответ регистрируют у 70–72% пациентов при НВ<sub>Е</sub>-позитивном и НВ<sub>Е</sub>-негативном ХГВ через 48 нед терапии. Частота сероконверсии НВ<sub>Е</sub>/анти-НВ<sub>Е</sub> через год терапии не превышает 21%, но повышается при увеличении длительности лечения (у 11% пациентов продолживших лечение ещё на год). Существенным преимуществом энтекавира

служит низкая вероятность развития резистентности к лечению (менее 1% через 5 лет терапии). Оптимальная длительность лечения не определена. Лечение энтекавиром проводят в дозе 0,5 мг ежедневно *per os*. Длительность консолидирующей терапии при HB<sub>E</sub>-позитивном ВГВ рекомендуют в течение не менее 6 мес. Для пациентов с развившейся резистентностью или рефрактерностью к ламивудину лечение проводят в дозе 1,0 мг ежедневно не менее 6 мес. Энтекавир характеризуется хорошим профилем безопасности.

### Лечение телбивудином

Телбивудин характеризуется эффективным подавлением репликации HBV в течение 48 нед лечения (60 и 88% эффективности при HB<sub>E</sub>-позитивном и HB<sub>E</sub>-негативном ХГВ соответственно и с более чем 70% эффективностью формирования биохимической ремиссии при той и другой форме хронического ВГВ). Гистологический ответ регистрируют у 65–67% пациентов при HB<sub>E</sub>-позитивном и HB<sub>E</sub>-негативном ХГВ. Частота сероконверсии HB<sub>E</sub>/анти-HB<sub>E</sub> через год терапии не превышает 23%. Риск развития резистентности к телбивудину существенно меньший, чем к ламивудину, но выше, чем при лечении энтекавиром (8–17% через 2 года терапии). Телбивудин характеризуется хорошим профилем безопасности. Лечение телбивудином проводят в дозе 600 мг ежедневно *per os*. Длительность консолидирующей терапии при HB<sub>E</sub>-позитивном ВГВ рекомендуют в течение не менее 6 мес.

Больные ХГВ трудоспособны. Рекомендовано наблюдение инфекциониста поликлиники, специалиста гепатологического центра. В случае ферментативного обострения заболевания рекомендуют освобождение от работы, при повышении активности АЛТ более 10 норм рекомендована госпитализация. Больные циррозом печени ограниченно трудоспособны в отсутствие декомпенсации и нетрудоспособны при наличии симптомов декомпенсации заболевания.

Энтекавир (Бараклюд\*) является аналогом нуклеозида гуанозина с мощной и селективной активностью в отношении ДНК-полимеразы вируса гепатита В. Он быстро и сильно подавляет репликацию вируса до неопределяемого уровня, а также характеризуется низким уровнем резистентности.

Показания к применению. Препарат показан для лечения взрослых пациентов с ХГВ, сопровождающейся компенсированной функцией печени, признаками активной репликации вируса и воспаления печени.

В настоящее время клиническая эффективность энтекавира установлена в шести клинических исследованиях II–III фазы, ещё двенадцать исследований II–IV фазы планируются для изучения эффективности энтекавира у отдельных категорий пациентов, а также для определения сравнительной эффективности с другими противовирусными препаратами. Следует отметить, что большинство клинических исследований препарата энтекавир проводилось с участием российских исследовательских центров.

По результатам регистрационных клинических исследований, в которых приняло участие в общей сложности около 1700 пациентов с ХГВ, энтекавир продемонстрировал максимальную способность подавлять репликацию вируса гепатита В и минимальный риск развития резистентности, особенно у пациентов, ранее не получавших аналогов нуклеозидов.

Бараклюд\* хорошо переносится, обладает высоким профилем безопасности, как и ламивудин, удобен в применении (одна таблетка в сутки). На основании этого препарат включён в современные рекомендации по лечению пациентов с ХГВ в качестве препарата первой линии (например, рекомендации Американской ассоциации по изучению болезней печени, 2007; рекомендации Европейской ассоциации по болезням печени, 2008).

Способ применения и дозы. Бараклюд\* следует принимать внутрь натощак (то есть не менее чем через 2 ч после еды и не позднее чем за 2 ч до

следующего приёма пищи). Рекомендуемая доза Бараклюда\* составляет 0,5 мг один раз в день. Рефрактерным к ламивудину пациентам (то есть, пациентам в анамнезе с вирусемией вирусом гепатита В, сохраняющейся на фоне терапии ламивудином, или пациентам с подтверждённой резистентностью к ламивудину) рекомендуется назначать 1 мг энтекавира один раз в день.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. — СПб.: Теза, 1997.  
Lok A.S.F., McMahon B.J. AASLD Practice Guidelines Chronic Hepatitis B // Hepatology. — 2007. — Vol. 45, N 2.  
Российская Федерация. Министерство здравоохранения. О национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 229, 27.06.2001 г.  
Российская Федерация. Департамента здравоохранения г. Москвы. Об утверждении стандартов медицинской помощи больным вирусным гепатитом. Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы № 44, 26.01.2007 г.

## Гепатит D

Гепатит D (гепатит дельта, гепатит В с дельта-агентом) — вирусный гепатит с контактным механизмом передачи возбудителя, вызываемый дефектным вирусом, репликация которого возможна только при наличии в организме HB<sub>s</sub>Ag. Заболевание характеризуется тяжёлым течением и неблагоприятным прогнозом.

### коды по МКБ-10

- B16.0. Острый гепатит В с дельта-агентом (коинфекция) и печёночной комой.  
B16.1. Острый гепатит В с дельта-агентом (коинфекция) без печёночной комы.  
B17.0. Острая дельта(супер)-инфекция вирусоносителя гепатита В.

## ЭТИОЛОГИЯ

В 1977 г. группой итальянских исследователей в гепатоцитах больных ВГВ был обнаружен ранее неизвестный антиген. Предполагали, что это 4-й антиген вируса В (по аналогии с уже известными антигенами HB<sub>s</sub>, HB<sub>c</sub>, HB<sub>e</sub>), и в связи с этим он был назван 4-й буквой греческого алфавита — дельта. В последующем экспериментальное заражение шимпанзе сыворотками крови, содержащими дельта-антиген, доказало, что речь идёт о новом вирусе. По предложению ВОЗ возбудитель ВГД получил название *hepatitis delta virus* — HDV. Большинство исследователей не относят его ни к одной из известных таксономических категорий, считая его единственным представителем нового рода — *Deltavirus*. Особенности HDV связаны с тем, что в геноме дельта-частицы отсутствуют участки, кодирующие оболочечные белки вируса. Эта особенность HDV, наряду с невозможностью вызывать инфекцию без инфицирования другим вирусом (HBV), позволяла относить его также к группе вириодов или вирусоидов в первые годы изучения этого инфекционного агента.

HDV — сферическая частица диаметром около 36 нм (от 28 до 39 нм), это наименьший из известных вирусов животных. Он состоит из нуклеокапсида (18 нм), построенного приблизительно из 70 субъединиц дельта-антигена (HDAg) и РНК HDV. Внешняя оболочка образована поверхностным антигеном HBV. Наружная оболочка HDV представлена HB<sub>s</sub>Ag.

Существует две разновидности HDAg с молекулярной массой 24 кДа (HDAg-S) и 27 кДа (HDAg-L) с выраженными функциональными различиями в жизнедеятельности вируса. В настоящее время считают, что малая форма — HDAg-S необходима

для репликации HDV и увеличивает скорость репликации РНК HDV (трансактиватор вирусной репликации), а большая (HDAg-L) участвует в сборке вирусной частицы и уменьшает скорость репликации HDV. Кроме того, HDAg-L участвует во внутриклеточном перемещении вирусных белков. Дельта-антиген локализуется в ядрах инфицированных гепатоцитов, в ядрышках и/или нуклеоплазме. HDAg имеет выраженную РНК-связывающую активность. Специфичность этого связывания определяет отсутствие взаимодействия с другими вирусными и клеточными РНК. Геном HDV представлен одонитевой циклической молекулой РНК негативной полярности протяжённостью около 1700 нуклеотидов.

Взаимодействие HBV и HDV определяет не только формирование внешней оболочки HDV с помощью HB<sub>s</sub>Ag, но и, возможно, другие механизмы, которые пока не до конца ясны. В настоящее время не вызывает сомнения способность HDV ингибировать репликацию HBV, приводя к уменьшению экспрессии HB<sub>e</sub>Ag и HB<sub>s</sub>Ag и угнетению ДНК-полимеразной активности в течение острой инфекции — коинфекции.

Известно три генотипа и несколько субтипов HDV. Генотип I распространён во всех регионах мира и в основном циркулирует в Европе, России, Северной Америке, Южнотихоокеанском регионе и на Ближнем Востоке. Генотип II распространён на о. Тайвань и Японских островах. Генотип III встречаются в основном в Южной Америке и в Центральноафриканской Республике. Все генотипы HDV относят к одному серотипу.

HDV устойчив к высоким температурам, на него не действуют кислоты и УФ-излучение. Вирус можно инактивировать щёлочами и протеазами. Многократное замораживание и оттаивание не влияют на его активность.

## Эпидемиология

Основной источник возбудителя HDV-инфекции — лица с хроническими формами HBV-инфекции, заражённые HDV.

Механизм передачи HDV-инфекции имеет большое сходство с передачей HBV-инфекции. Передача дельта-вируса осуществляется парентеральным путём, преимущественно с кровью. Риск заражения дельта-инфекцией особенно велик для постоянных реципиентов донорской крови или её препаратов (то есть больных гемофилией); для лиц, подвергающихся частым парентеральным вмешательствам, а также для наркоманов, вводящих наркотики внутривенно; для лиц, имеющих контакт с кровью. Заражение часто происходит в хирургических отделениях, центрах гемодиализа.

Возможна трансплацентарная передача HDV от беременной плоду, в основном у HB<sub>e</sub>-позитивных матерей, инфицированных HDV. Перинатальный путь передачи также довольно редок, но развитие ко-HBV-HDV-инфекции у новорождённых возможно.

Выявлено распространение HDV-инфекции в семьях, особенно среди детей, в большинстве случаев при отсутствии регистрируемых парентеральных вмешательств, что предполагает наличие естественного пути передачи дельта-инфекции. Высокая частота распространения HDV-инфекции среди лиц, ведущих беспорядочную половую жизнь (особенно среди мужчин-гомосексуалистов), даёт основание полагать, что возможен и половой путь заражения.

К дельта-инфекции восприимчивы больные острой или хронической формой ВГВ, особенно носители HB<sub>s</sub>-антигена. Перенесённая HDV-инфекция оставляет стойкий иммунитет.

Для репликации HDV необходимы структурные компоненты HBV (HB<sub>s</sub>Ag), поэтому дельта-инфекция никогда не бывает самостоятельной и развивается только на фоне HBV-инфекции. Около 5% носителей HB<sub>s</sub>-антигена в мире (приблизительно 18 млн человек) инфицированы HDV.

Как правило, эндемичны по дельта-вирусной инфекции регионы с высоким распространением носительства HB<sub>s</sub>Ag. Обязательная регистрация HDV-инфекции в России не предусмотрена. В европейской части России в 1999–2000 гг. анти-HDV обнаруживали у 1–5% носителей HB<sub>s</sub>-антигена, в восточной части РФ — примерно у 22% (более всего в Туве и Республике Саха).

### МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

При HDV-инфекции профилактические мероприятия те же, что и при HBV-инфекции. Вакцинация здоровых людей против ВГВ обеспечивает защиту и от дельта-вирусной инфекции.

Особенно тщательно от возможного присоединения дельта-вирусной инфекции следует оберегать носителей HB<sub>s</sub>-антигена и больных ХГВ. Проводят разъяснительную работу, родственники больного и сам больной ВГВ должны знать о путях заражения дельта-инфекцией и необходимости соблюдения мер безопасности.

### ПАТОГЕНЕЗ

Попав в организм носителя HBV, дельта-вирус находит благоприятные условия для своей репликации, так как сразу окружает себя оболочкой из HB<sub>s</sub>-антигена и затем проникает в гепатоциты благодаря наличию на их поверхности полимеризованного альбумина, имеющего родство к HB<sub>s</sub>Ag, образующему внешнюю оболочку HDV. Внепечёночная репродукция HDV не установлена.

Дельта-вирус оказывает как прямое цитопатическое действие, так и иммуноопосредованное по аналогии с HBV. Одно из доказательств цитопатического действия — значительное преобладание некротических изменений над воспалительными, выявляемое при морфологическом исследовании ткани печени больных ВГД. В то же время получены данные об отсутствии цитопатического действия HDV при выраженных нарушениях иммунитета, что позволяет предполагать наличие иммунологически опосредованного механизма повреждения гепатоцитов.

При инфицировании дельта-вирусом возможны два варианта дельта-инфекции: коинфекция и суперинфекция. Первая возникает в том случае, если HDV попадает в организм здорового человека одновременно с HBV. Суперинфекция развивается у ранее инфицированных вирусом В (у больных ВГВ или носителей HB<sub>s</sub>Ag) при дополнительном заражении их дельта-вирусом.

Гепатит, который возникает в результате коинфекции, принято называть острым гепатитом смешанной этиологии HBV/HDV или ОГВ с дельта-агентом, подчеркивая этим участие обоих вирусов в патогенезе болезни. Продукция HDV происходит одновременно с HBV, но, вероятно, активная репликация дельта-вируса следует после наработки структурных компонентов HBV (HB<sub>s</sub>Ag), и продолжительность её лимитируется продолжительностью HB<sub>s</sub>-антигемии. Гепатит смешанной этиологии заканчивается после элиминации из организма обоих вирусов. При суперинфекции развивается острый вирусный гепатит дельта, который принято называть острой дельта(супер)-инфекцией вирусоносителя ВГВ.

В этом случае участие HBV в развитии повреждения печени минимально, а все возникающие патологические изменения и клинические проявления обусловлены именно действием дельта-вируса. В отличие от коинфекции, имеющей обычно острое самолимитирующее течение, суперинфекцию характеризует тяжёлое прогрессирующее течение вплоть до возникновения массивного некроза печени или быстро прогрессирующего развития цирроза. Связано это с тем, что при хронической HBV-инфекции (у носителей HB<sub>s</sub>Ag, больных ВГВ) в печени постоянно образуется в больших количествах HB<sub>s</sub>Ag, и HDV находит очень благоприятные условия для репликации и осуществления своего повреждающего действия. Каких-либо специфических патоморфологических признаков, присущих гепатиту дельта, большинство исследователей не обнаруживает. При коинфекции имеются



изменения, сходные с таковыми при «чистом» ОГВ, но некротический процесс в гепатоцитах обычно более выражен. Для хронического ВГД характерны значительные воспалительные и некротические изменения в дольках с выраженным перипортальным гепатитом, высокая активность процесса в печени (преобладает хронический активный гепатит умеренной и выраженной активности), быстрое нарушение архитектоники печени и возможность появления морфологических признаков цирроза печени на ранних сроках заболевания (от 2 до 5 лет).

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

### Острый гепатит В с дельта-агентом (коинфекция) с печёночной комой и без неё

Клинические проявления гепатита, развивающегося в результате коинфекции, чрезвычайно сходны с таковыми при ОГВ. Инкубационный период составляет от 6 до 10 нед, характерно циклическое течение.

**Преджелтушный период** начинается более остро, чем при ВГВ, с ухудшения самочувствия, недомогания, слабости, утомляемости, головной боли. Одновременно отмечают диспепсические явления: снижение аппетита вплоть до анорексии, тошноту, рвоту. Чаще, чем при ВГВ, возникают мигрирующие боли в крупных суставах. Почти у половины больных появляются боли в правом подреберье, что не характерно для ВГВ. Другое отличие от ВГВ — лихорадка, причём у 30% больных температура тела поднимается выше 38 °С. Продолжительность преджелтушного периода короче, чем при ВГВ, и составляет в среднем около 5 дней.

**Желтушный период.** С появлением желтухи симптомы интоксикации нарастают. На фоне желтухи сохраняются артралгии (у 30%) и субфебрилитет. Усиливаются слабость, утомляемость; чаще выявляют кожный зуд; сохраняются боли в правом подреберье, не связанные с приёмом пищи. Нередко отмечают уртикарные высыпания на коже. Наиболее продолжительные симптомы желтушного периода: слабость, снижение аппетита, боли в правом подреберье. У всех больных увеличивается печень на 1–3 см, край её эластичный, гладкий, чувствительный при пальпации. Чаще, чем при ВГВ, увеличивается селезёнка. В сыворотке крови повышено содержание билирубина за счёт связанной фракции, активность трансфераз намного выше, чем при ОГВ. Значительно повышается показатель тимоловой пробы, что несвойственно для ВГВ; сулемовая проба остаётся нормальной. Гипербилирубинемия длится в среднем до 1,5 мес, гиперферментемия — до 2–3 мес.

Заболевание нередко имеет двухволновое течение с клинико-ферментативным обострением, что можно объяснить присутствием в организме двух вирусов с различными биологическими свойствами. Предполагают, что первая волна — проявление HBV-инфекции, а вторая обусловлена дельта-инфекцией, так как к этому времени в организме уже достаточно молекул HB<sub>s</sub>-антигена, необходимого для репродукции HDV. Однако некоторые исследователи объясняют наличие второго пика АЛТ активизацией репликации HBV после периода подавления его репликации дельта-вирусом. У 60% больных на 18–32-й день от начала желтухи на фоне начинающегося улучшения нарастают слабость, головокружение, боли в области печени; вновь увеличивается печень, повышается показатель тимоловой пробы и активность трансфераз. Часто активность АСТ выше активности АЛТ, коэффициент де Ритиса более 1. Возможно снижение сулемового теста и протромбинового индекса. У некоторых больных наблюдают только ферментативное обострение без каких-либо клинических проявлений. Заболевание чаще протекает в среднетяжёлой и тяжёлой форме; в 5–25% случаев развивается фульминантная (молниеносная) форма, заканчивающаяся летально. У взрослых 60–80% фульминантных форм HB<sub>s</sub>Ag-позитивного гепатита обусловлены HDV-инфекцией. При благополучном течении гепатита смешанной этиологии длительность болезни составляет 1,5–3 мес. Болезнь заканчивается выздоровлением (примерно в 75% случаев) либо смертью — при фульминантной форме болезни. Развитие хрониче-



ского гепатита наблюдают редко (1–5%). Исчезновение HB<sub>s</sub>Ag свидетельствует и о выздоровлении от дельта-инфекции.

### **Острая дельта(супер)-инфекция вирусоносителя гепатита В**

Данный вариант заболевания может протекать как манифестно, так и клинически латентно, однако у 60–70% больных всё-таки регистрируют или эпизод желтухи, или классическую картину желтушного варианта острого гепатита. Инкубационный период длится 3–4 нед. Преджелтушный период характеризует острое, иногда бурное начало. Продолжительность его не превышает 3–4 дней. В отличие от острого ВГВ более чем у половины больных температура тела выше 38 °С, появляются артралгии и боли в правом подреберье, у отдельных больных отмечают уртикарную сыпь на коже. Через 2–3 дня моча становится тёмной, кал обесцвечивается, увеличиваются печень и селезёнка, появляется желтушность склер и кожи.

В желтушном периоде самочувствие больных ухудшается, нарастают симптомы интоксикации, температура тела остаётся повышенной ещё 3–4 дня, не прекращаются боли в суставах, а боли в правом подреберье регистрируют чаще, чем до появления желтухи, и они носят постоянный характер.

При осмотре больных обращает на себя внимание значительное увеличение и плотность как печени, так и селезёнки. Более чем у 40% больных появляется отёчно-асцитический синдром. В сыворотке крови — гипербилирубинемия (сохраняется обычно более 2 мес), гиперферментемия (нередко с извращением коэффициента де Ритиса). Активность АЛТ и АСТ остаётся высокой дольше, чем при ВГВ и гепатите смешанной этиологии, причём практически ни у одного пациента уровень активности ферментов не достигает нормы.

В отличие от других вирусных гепатитов при остром гепатите дельта у носителей HB<sub>s</sub>Ag существенно нарушается белково-синтетическая функция печени, что проявляется снижением показателя сулемовой пробы уже в первые 10 дней желтушного периода и повышением тимоловой пробы. Снижается количество альбуминов, повышается содержание  $\gamma$ -глобулиновой фракции. Развитие отёчно-асцитического синдрома при этом варианте HDV-инфекции связано как с понижением синтеза альбуминов, так и с качественным их изменением. У преобладающего большинства больных заболевание протекает волнообразно с повторными клинико-ферментативными обострениями, сопровождающимися нарастанием желтухи, симптомов интоксикации, развитием отёчно-асцитического синдрома, кратковременными (1–2-дневными) волнами лихорадки с познабливанием, появлением эфемерной сыпи на коже. Выраженность клинических симптомов у отдельных больных уменьшается при каждой новой волне, а у других заболевание принимает прогрессирующий характер: развиваются подострая дистрофия печени, печёночная энцефалопатия, и наступает летальный исход.

Выздоровление наступает крайне редко, исходы почти всегда неблагоприятны: либо летальный исход (при фульминантной форме или при тяжёлой форме с развитием подострой дистрофии печени), либо формирование хронического ВГД (примерно у 80%) с высокой активностью процесса и быстрым переходом в цирроз печени.

Ещё один возможный вариант суперинфекции — заражение дельта-вирусом больных ХГВ. Клинически это проявляется обострением до того благоприятно протекающего гепатита, появлением интоксикации, желтухи, гиперферментемии, а также прогрессией в цирроз печени.

### **ДИАГНОСТИКА**

Вирусный гепатит смешанной этиологии можно предположить при соответствующем эпидемиологическом анамнезе (переливание крови, внутривенное введение наркотиков и др., многократные парентеральные вмешательства и т.д.), более острым, чем при ВГВ, начале заболевания, лихорадке, непродолжительном

преджелтушном периоде с болями в правом подреберье и суставах, двухволновом и более тяжёлом течении гепатита, выраженной гиперферментемии, повышении (нерезком) показателей тимоловой пробы.

Специфическая диагностика основана на выявлении маркёров активной репликации обоих вирусов: HBV, HDV (табл. 18-5). С первых дней появления желтухи в сыворотке крови обнаруживают HB<sub>s</sub>Ag, анти-HBV IgM в высоком титре, HB<sub>e</sub>-антиген, HDAg и/или анти-дельта (анти-дельта IgM). Анти-дельта IgM вырабатываются уже в остром периоде и служат основным маркёром дельта-инфекции. Их можно определить в течение 1–3 нед в высоком титре, затем они перестают выявляться, анти-дельта IgG выявляют уже через 1–3 нед от начала желтушного периода болезни. Однако приблизительно у 20% больных не удаётся выявить анти-дельта IgM, а выявление анти-HD IgG может задерживаться на 30–60 дней, и в этом случае дельта-инфекция не будет диагностирована, если не проверять анти-HD IgG в сыворотке крови повторно. Методом ПЦР РНК HDV в сыворотке крови определяют в течение 1–3 нед от начала желтушного периода.

**Таблица 18-5.** Сывороточные маркёры HDV-инфекции

Диагностический маркёр	ОГВ с дельта-агентом (коинфекция)	Острый ВГД у вирусоносителя ВГВ (суперинфекция)	ХГВ с дельта-агентом
HB <sub>s</sub> Ag	+	+	+
Анти-HB <sub>c</sub> IgM	+	-	-
Анти-дельта IgM	+	+	+
	Кратковременно регистрируют в крови (7–20 дней) в начале желтушного периода		или -
Анти-дельта IgG	+	+	+
	Появляются через 10–20 дней от начала желтушного периода	Выявляют в первые 10 дней желтушного периода	
ДНК HBV	+	+	+
		или -	или -
РНК HDV	+	+	+

В сыворотке крови пациентов с суперинфекцией в продромальном периоде и с первых дней желтушного периода выявляют HB<sub>s</sub>Ag, HB<sub>c</sub>Ag или анти-HB<sub>e</sub>, но анти-HB<sub>c</sub> IgM отсутствуют. Также выявляют анти-дельта IgM и немного позднее (через 1–2 нед) — анти-дельта IgG. РНК HDV обнаруживают в крови больных как в продромальном периоде, так и с первого дня желтушного периода, и затем постоянно тестируют кровь при развитии хронической инфекции изолированно или наряду с ДНК HBV. При развитии тяжёлого течения гепатита дельта нередко из крови исчезает HB<sub>s</sub>Ag и ДНК HBV, но определяется РНК HDV. Этот феномен большинством исследователей трактуют как следствие подавления репликативной активности HBV дельта вирусом.

Предположение об остром ВГД должно возникнуть при очень коротком преджелтушном периоде, сочетании выраженной гепатоспленомегалии с болями в правом подреберье, отёчно-асцитическим синдромом, лихорадкой, гипербилирубинемией, гиперферментемией, низких значениях сулемовой пробы, повышении показателя тимоловой пробы и уровня γ-глобулиновой фракции в сыворотке крови. Острый гепатит дельта следует предположить также при появлении желтухи у «здоровых» носителей HB<sub>s</sub>Ag или при обострении ХГВ.

Таким образом, при острой дельта-вирусной инфекции необходимо проводить дифференциальную диагностику, прежде всего, с острым и обострением хронического ВГВ (табл. 18-6). Стандарт диагностики гепатита представлен в табл. 18-7.

**Таблица 18-6.** Дифференциальная диагностика острого гепатита В, острого гепатита В с дельта-агентом (коинфекция), острого гепатита дельта у вирусоносителя гепатита В (суперинфекция) и гепатита А

Признак	ОГВ	ОГВ с дельта-агентом	Острая дельта(супер)-инфекция вирусоносителя ВГВ	ВГА
Инкубационный период	8–24 нед	6–10 нед	3–4 нед	4–6 нед
Продромальный период	10–30 дней	5–7 дней	3–4 дня	2–14 дней
Начало болезни	Постепенное	Подострое	Острое	Острое
Лихорадка $>38^{\circ}\text{C}$ , озноб в продромальном периоде	Не характерно	Характерно	Характерно	Характерно
Артралгия	Характерна	Может быть	Может быть	Ломота в костях и суставах в продромальном периоде
Снижение аппетита	Характерно	Характерно	Характерно	Характерно
Тошнота, рвота	Часто тошнота в преджелтушном и желтушном периоде	Характерна в преджелтушном и желтушном периоде	Характерна в преджелтушном и желтушном периоде	Тошнота, рвота при тяжёлом течении
Боль в животе	Появляется при тяжёлом течении	Характерна	Характерна	Не характерна
Сыпь	Крапивница. Геморрагическая — при тяжёлом течении	Может быть	Может быть	Не характерна
Размеры печени	Увеличение на 2–3 см	Увеличение на 2–3 см	Увеличение на 3–5 см, плотная, болезненная	Увеличение на 2–3 см
Повышение тимоловой пробы	Нет	Характерно	Характерно	Характерно
Повышение активности АЛТ	Значительное (более 40–50 норм)	Значительное (40–100 норм)	Значительное (40–100 норм)	Существенное (более 30–50 норм)
Коэффициент де Ритиса	Менее 1,0	Часто больше 1,0	Часто больше 1,0	Всегда менее 1,0
Диспротеинемия	Нет	Редко	Часто, снижение альбумина, повышение $\gamma$ -фракции	Нет
Маркёры ВГВ	HB <sub>s</sub> Ag и анти-HBV IgM	HB <sub>s</sub> Ag и анти-HB <sub>c</sub> IgM	HB <sub>s</sub> Ag и анти-HBV IgG	Нет

Маркёры ВГД	Нет	Анти-дельта IgM и через 10–20 дней желтушного периода анти-дельта IgG	Анти-дельта IgM и через 10 дней желтушного периода анти-дельта IgG	Нет
-------------	-----	---	--	-----

**Таблица 18-7.** Стандарт диагностики гепатита (стационарная помощь)

Диагностические процедуры	Кратность обследования	Примечания
Билирубин	Один раз в 10 дней	При тяжёлой форме — по мере необходимости
АСТ		
АЛТ		
Общий анализ крови		
Общий анализ мочи		
HB <sub>s</sub> Ag		
Протромбиновый индекс	1	Повторяется в зависимости от тяжести течения гепатита
Анализ на группу крови, резус-фактор	1	
Анти-HB <sub>c</sub> IgM	1	
Анти-дельта IgM	1	Критерий диагноза ОГВ с дельта-агентом (коинфекция) в сочетании с анти-HB <sub>c</sub> IgM
Анти-HD-суммарный	1	Критерии диагноза ОГВ с дельта-агентом (коинфекция) в случае отрицательного теста при первичном обследовании и выявлении при последующем исследовании (сероконверсия) в сочетании с анти-HB <sub>c</sub> IgM. Критерий диагноза острой дельта(супер)-инфекции при отсутствии анти-HB <sub>c</sub> IgM
Анти-HCV	1	Необходимо для исключения микст-инфекции
Анти-HAV IgM	1	
Анти-ВИЧ	1	
Дополнительная лабораторная диагностика при тяжёлой, затяжной, холестатической форме, подозрении на хронический гепатит, развитии осложнений		
ГГТ	2	Объём и кратность дополнительной диагностики должны соответствовать тяжести состояния больного, отдельные лабораторные исследования выполняют многократно
ЩФ	2	
Холестерин крови	2	
β-липопротеиды	2	
Триглицериды	1	
Общий белок и белковые фракции	1	
Кислотно-основное состояние	1	
Калий крови	1	

Натрий крови	1	
Коагулограмма	1	
Диастаза мочи	1	
LE-клетки	1	
ЦИК	1	
С-реактивный белок	1	
Рентгенография органов грудной клетки	1	
ЭКГ	1	
УЗИ брюшной полости	1	При необходимости исключить механическую желтуху, портальную гипертензию, асцит
Консультация специалистов		Консультация хирурга

### План ведения больного желтушной формой острого вирусного гепатита В с дельта-агентом (коинфекция) и острого гепатита дельта у вирусоносителя гепатита В (суперинфекция)

**Информация о больном:** данные анамнеза: внутривенное введение психоактивных средств, парентеральные вмешательства за 1–6 мес до появления первых признаков болезни, острое или подострое начало болезни, наличие симптомов преджелтушного периода ВГД (лихорадка, боли в животе, выраженная интоксикация), короткий продромальный период, появление желтухи, ухудшение состояния с появлением желтухи.

**Биохимический анализ крови. Исследование крови на маркёры вирусных гепатитов** (см. табл. 17-56):

- ✧ повышение активности АЛТ и АСТ (более 30–50 норм), увеличение связанной и свободной фракций билирубина, нормальные показатели протромбинового индекса. Обнаружение маркёров острой фазы HBV в сыворотке крови — HB<sub>s</sub>Ag и анти-HBV IgM, обнаружение в крови анти-дельта IgM и/или анти-дельта IgG — **диагноз:** «острый вирусный гепатит В с дельта-агентом (коинфекция), желтушная форма, средняя степень тяжести» (см. тактику лечения);
- ✧ повышение активности АЛТ и АСТ (более 30–50 норм), увеличение связанной и свободной фракций билирубина, нормальные показатели протромбинового индекса. Отсутствие маркёров острой фазы HBV в сыворотке крови (анти-HBV IgM) при наличии положительного теста на HB<sub>s</sub>Ag, обнаружение в крови анти-дельта IgM и/или анти-дельта IgG — **диагноз:** «острый ВГД у вирусоносителя ВГВ (суперинфекция), желтушная форма, средняя степень тяжести» (см. тактику лечения).

**Информация о больном:** значительное ухудшение состояния с появлением желтухи (усиление тошноты, появление рвоты, нарастание слабости).

**Действия:** контроль протромбинового индекса ежедневно, внеочередное биохимическое исследование крови

**Информация о больном.** Снижение протромбинового индекса до 60–50%, нарастание гипербилирубинемии, нарастание активности трансаминаз или резкое уменьшение их активности. Появление головокружения, уменьшение размеров печени, появление болезненности при пальпации печени, проявления геморрагического синдрома.

**Диагноз:** «острый вирусный гепатит В с дельта-агентом (коинфекция), желтушная форма, тяжёлое течение» или «острый гепатит дельта у вирусоносителя ВГВ (суперинфекция), желтушная форма, тяжёлое течение».

**Действия:** интенсификация терапии.

**Информация о больном.** Дальнейшее ухудшение состояния больного, появление возбуждения или заторможенности, снижение протромбинового индекса (менее 50%), появление симптомов ОПЭ.

**Действия:** перевод в отделение (палату) интенсивной терапии (см. тактику лечения); плазмаферез, дегидратационная терапия (уменьшение отёка мозга), купирование возбуждения, ИВЛ при необходимости.

## **ЛЕЧЕНИЕ**

Все больные острой дельта-вирусной инфекцией подлежат госпитализации. Патогенетическую терапию проводят, как и при ВГВ, с учётом тяжести клинических проявлений (табл. 18-8). Вследствие прямого цитопатического действия HDV кортикостероиды противопоказаны.

**Таблица 18-8.** Тактика ведения и патогенетическое лечение больного желтушной формой острого вирусного гепатита В с дельта-агентом (коинфекция) и острого гепатита дельта у вирусоносителя гепатита В (суперинфекция) в зависимости от тяжести течения заболевания

Клиническая форма болезни	Тактика ведения	Патогенетическая терапия		
		препараты	дозы	схемы
Лёгкая	Больные не нуждаются в медикаментозном лечении. Вполне достаточна базисная терапия, включающая режим, диету (стол № 5), охрану печени от дополнительных нагрузок, полупостельный режим. Рекомендуют обильное питье до 2–3 л в сутки. Необходимо добиваться ежедневного опорожнения кишечника	–	–	–
Среднетяжёлая	Среднетяжёлую форму в большинстве случаев можно лечить так же, как лёгкую. Если из-за тошноты больной не может пить, а интоксикация сохраняется, необходимо парентеральное введение дезинтоксикационных средств	5% раствор декстрозы, 0,9% раствор натрия хлорида	По 400 мл внутривенно, капельно	1 раз в день ежедневно, 3–10 дней
Тяжёлая (без печёночной комы)	Требуется более интенсивное, систематическое проведение дезинтоксикационной инфузионной терапии. Назначение глюкокортикоидов не показано	5% раствор декстрозы, 0,9% раствор натрия хлорида	По 400 мл каждого раствора внутривенно, капельно	2 раза в день ежедневно, 10–15 дней
Тяжёлая (с печёночной комой)	Экстракорпоральная детоксикация (применение повторных сеансов плазмафереза). Переливание свежемороженой плазмы и раствора альбумина — проводят с целью коррекции дефицита факторов свёртываемости и метаболических нарушений, обеспечения транспортной и онкотической функций крови	Свежемороженая плазма	200–400–600 мл в/в, капельно	1–2 раза в сутки
		Альбумин	10–20% раствор внутривенно 100–200 мл, в/в, капельно	1–2 раза в сутки
		Контрикал*	50 000 ЕД	2 раза в сутки внутривенно, капельно
		Гордокс*	200 000 ЕД	
	С целью уменьшения цитолиза гепатоцитов применяют большие дозы ингибиторов протеолиза (апротинин: гордокс*, контрикал*) и ингибиторов фибринолиза (аминокапроновая кислота)	Аминокапроновая кислота	5% раствор, 100 мл, в/в, капельно	1 раз в сутки
		Маннитол	10% раствор в/в, капельно	В суточной дозе 0,5–1,0 г/кг
		Фуросемид	40–80 мг в/в или в/м	1 раз в сутки



Окончание табл. 18-8

	При развитии метаболического ацидоза проводят коррекцию кислотно-щелочного состояния: вводят внутривенно натрия гидрокарбонат, а при метаболическом аikalозе повышают дозы калия (до 6–12 г в сутки)	Натрия гидрокарбонат	4% раствор в/в под контролем кислотно-основного состояния	1 раз в сутки
	Для профилактики осложнений, обусловленных бактериальной флорой (пневмония, пиелонефрит, сепсис), в комплексную терапию включают антибиотики широкого спектра действия; для деконтаминации кишечника — плохо всасывающиеся антибиотики широкого спектра действия	Канамидин	Внутрь 1,0 г	4 раза в сутки, 10 дней
	Приступы психомоторного возбуждения должны быть купированы с целью максимального ограничения энергетических затрат. Возможен перевод на ИВЛ	Диазепам	2–4 мл 0,5% раствора	1 раз в сутки
		Галоперидол	0,5% раствор, 1 мл	В/м 2–3 раза в сутки
	Для предупреждения кишечной аутоинтоксикации, уменьшения образования и всасывания аммиака и улучшения опорожнения кишечника показано введение лактулозы	Лактулоза	30–45 мл через зонд или в клизмах	С интервалом в 4–6 часов, 10 дней

### Диспансеризация реконвалесцентов

Пациенты, перенёвшие ОГВ с дельта-агентом (коинфекция), подлежат диспансерному наблюдению в течение 12 мес после выписки из стационара. Интервалы между осмотрами, лабораторными исследованиями, критерии снятия с учёта соответствуют таковым при моноинфекции ВГВ. Пациенты, перенёвшие острый ВГД на фоне вирусоносительства ВГВ (суперинфекция) с персистирующей HB<sub>s</sub>-антигемией, стойко определяемыми анти-HDV IgG, признаками развития хронического гепатита, остаются на учёте у врача без ограничения срока.

### ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ

В стационаре у Вас была диагностирована смешанная инфекция двумя вирусами: HBV и HDV.

Вам необходимо знать, что исчезновение желтухи, удовлетворительные лабораторные показатели и хорошее самочувствие не служат показателями полного выздоровления, так как полное восстановление здоровья печени наступает в течение 6 мес. Для предупреждения обострения заболевания важно строго соблюдать врачебные рекомендации, относящиеся к последующему наблюдению и обследованию в условиях поликлиники, режиму дня, диете, а также к условиям труда.

### Режим. Диета

Возвращение к трудовой деятельности, связанной с большим физическим напряжением или профессиональными вредностями, допустимо не ранее чем через 3–6 мес после выписки. До этого возможно продолжение трудовой деятельности в облегчённых условиях.

После выписки из стационара следует остерегаться переохлаждения и избегать перегревания на солнце, не рекомендованы поездки на южные курорты на протяжении первых 3 мес. Также следует остерегаться приёма медикаментов, оказывающих побочное (токсическое) влияние на печень. После нормализации биохимических показателей крови на протяжении 6 мес запрещается участие в спортивных соревнованиях. Переболевшие ОГВ освобождаются от профилактических прививок на 6 мес. Занятия спортом необходимо ограничить лишь комплексом лечебной гимнастики.

На протяжении 6 мес после выписки необходимо обращать особое внимание на питание, которое должно быть достаточно полноценным, при полном исключении вредных для печени веществ. Алкогольные напитки (в том числе пиво) категорически запрещены. Питаться в течение дня необходимо регулярно через каждые 3–4 ч, избегая переедания.

Разрешены:

- ✦ молоко и молочные продукты во всех видах;
- ✦ отварное и тушёное мясо — говядина, телятина, куры, индейка, кролик;
- ✦ отварная свежая речная (щука, карп, судак) и морская рыба: треска, окунь, ледяная;
- ✦ овощи, овощные блюда, фрукты, квашеная капуста;
- ✦ крупяные и мучные изделия;
- ✦ супы овощные, крупяные, молочные.

Ограниченно можно:

- ✦ мясные бульоны и супы — не жирные, не чаще 1–2 раз в неделю;
- ✦ сливочное масло (не более 50–70 г в день, для детей — 30–40 г), сливки, сметана;
- ✦ яйца — не более 2–3 раз в неделю белковые омлеты;
- ✦ сыр в небольшом количестве, только не острый;
- ✦ сосиски говяжьи, колбаса докторская, диетическая, столовая;
- ✦ икра лососёвых и осетровых, сельдь;
- ✦ помидоры.

Запрещены:

- ✧ алкогольные напитки;
- ✧ все виды жареных, копченых и маринованных продуктов;
- ✧ свинина, баранина, гуси, утки;
- ✧ острые приправы — хрен, перец, горчица, уксус;
- ✧ кондитерские изделия — торты, пирожные;
- ✧ шоколад, шоколадные конфеты, какао, кофе;
- ✧ томатный сок.

### Врачебное наблюдение и контроль

Обследование перенёсших ВГВ и ВГД проводят через 1, 3 и 6 мес, а затем в зависимости от заключения диспансерного врача. Снятие с учёта при благоприятном исходе производят не ранее 12 мес после выписки из стационара.

Помните, что только наблюдение врача-инфекциониста и регулярное лабораторное исследование позволят установить факт Вашего выздоровления или перехода заболевания в хроническую форму. В случае назначения врачом противовирусного лечения Вы должны строго соблюдать режим введения препарата и регулярно приходить на лабораторный контроль показателей крови, так как это позволит максимально снизить вероятность побочного действия препарата и обеспечить контроль над инфекцией.

Явиться на лабораторное обследование нужно натошак в строго назначенный врачом день.

Ваше первое посещение КИЗ поликлиники назначает лечащий врач.

Установленные контрольные сроки повторных врачебных осмотров в поликлинике или гепатологическом центре обязательны для всех, перенёсших вирусный ВГВ и ВГД. При необходимости Вы можете обращаться в кабинет последующих наблюдений стационаров, или гепатологический центр, или КИЗ поликлиники также и помимо этих сроков.

Будьте внимательны к своему здоровью!

Строго соблюдайте режим и диету!

Являйтесь регулярно на врачебные осмотры!

### ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ В С ДЕЛЬТА-АГЕНТОМ

ХГВ с дельта-агентом протекает в большинстве случаев тяжелее, чем неосложнённый вирусом дельта. Имеются данные, указывающие на то, что факторы вируса (генотип), возможно, во многом определяют течение болезни. В целом, в отличие от ХГВ и ВГС, при которых как минимум 70–50% больных проживают свою жизнь без формирования цирроза печени, у 100% больных хроническим ВГД в течение 15–30 лет от момента инфицирования цирроз печени неизбежно развивается при отсутствии лечения. Далее 10-летняя выживаемость составляет 58% при бессимптомном циррозе печени и 40% при клинически выраженном циррозе. В среднем у 15% больных наблюдают медленно прогрессирующее течение (30 лет и более до формирования цирроза), у 5–10% больных, напротив, заболевание быстро (от нескольких месяцев до двух лет) прогрессирует в цирроз печени. Клинические проявления хронического гепатита дельта варьируют в широком диапазоне — от бессимптомного течения до клинически выраженного, активно протекающего гепатита с обилием жалоб, утратой трудоспособности и частыми обострениями, приводящими к госпитализации. Нередко через 1–2 года после суперинфицирования больной начинает ощущать слабость, снижение работоспособности. Возможны половые расстройства у мужчин и расстройства менструального цикла у женщин. Появляется чувство тяжести в правом подреберье, снижается толерантность к алкоголю, пищевым нагрузкам, больной отмечает похудание. Прогрессирование

вышеуказанных жалоб заставляет больного обратиться к врачу и при осмотре и лабораторном исследовании выявляют гепатоспленомегалию, уплотнение печени, тромбоцитопению и гиперферментемию (5–10 норм).

### Лечение

Единственным препаратом, позволяющим снизить уровень цитолиза и замедлить прогрессирование заболевания при циррозе печени, является интерферон альфа. Высокие дозы интерферона (9–10 млн ЕД) 3 раза в неделю или применение пегилированного интерферона альфа-2 позволяют добиться стойкого биохимического ответа на лечение. Наиболее продуктивно лечение в течение первого года от суперинфицирования. Несмотря на нормализацию активности трансаминаз на фоне лечения, как правило, после отмены терапии у большинства больных, по данным биохимических исследований, регистрируют обострение. Устойчивый ответ на лечение наблюдают только у 10–15% больных. Случаи сероконверсии HB<sub>s</sub>Ag/анти-HB<sub>s</sub>, что трактуют как излечение, крайне редки. Нуклеозидные аналоги (рибавирин, ламивудин) неэффективны.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. — СПб.: Теза, 1997. — 325 с.
- Lok A.S.F., McMahon B.J. AASLD Practice Guidelines Chronic Hepatitis B // Hepatology. — 2007. — Vol. 45, N 2. — P. 507–539.
- Российская Федерация. Министерство здравоохранения. О национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 229, 27.06.2001 г.
- Российская Федерация. Департамент здравоохранения. Об утверждении стандартов медицинской помощи больным вирусным гепатитом. Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы № 44, 26.01.2007 г.
- Российская Федерация. Департамент здравоохранения г. Москвы. Стандарты медицинской помощи больным острыми вирусными гепатитами. Приложение № 1 к приказу № 44 Департамента здравоохранения г. Москвы, 26.01.2007 г.

## Гепатит С

Гепатит С (вирусный гепатит С, ВГС, *Hepatitis C*) — антропонозная инфекционная болезнь с контактным механизмом передачи возбудителя, характеризующаяся лёгким или субклиническим течением острого периода болезни, частым формированием хронического гепатита С, возможным развитием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

### коды по МКБ-10

- B17.1. Острый гепатит С.
- B18.2. Хронический гепатит С.

### ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель — вирус гепатита С (HCV). Относят к семейству *Flaviviridae*, имеет липидную оболочку, сферическую форму, средний диаметр составляет 50 нм, нуклеокапсид содержит одонитевую линейную РНК. Геном содержит около 9600 нуклеотидов. В геноме HCV выделяют две области, одна из которых (локус *core*, E1 и E2/NS1) кодирует структурные белки, входящие в состав вириона (нуклеокапсид, белки оболочки), другая (локус NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B) — неструктурные (функциональные) белки, не входящие в состав вириона, но обладающие ферментативной активностью и жизненно необходимые для репликации вируса (протеазу, хеликазу, РНК-зависимую РНК-полимеразу). Изучение функциональной роли белков, кодируемых в неструктурной области генома HCV и участвующих в репликации вируса, имеет исключительную важность для создания новых ЛС, которые могли бы блокировать репликацию вируса.

Установлено, что HCV циркулирует в организме человека в виде смеси мутантных штаммов, генетически отличаемых друг от друга и получивших название «квазивидов». Особенность строения генома HCV — его высокая мутационная изменчивость, способность постоянно изменять свою антигенную структуру, что позволяет вирусу избегать иммунной элиминации и длительно персистировать в организме человека. Согласно наиболее распространённой классификации, выделяют шесть генотипов и свыше ста субтипов HCV. В различных регионах Земли циркулируют разные генотипы вируса. Так, в России распространены преимущественно генотипы 1в и 3а. Генотип не влияет на исход инфекции, но позволяет предсказать эффективность лечения и во многих случаях определяет его длительность. Пациенты, инфицированные генотипами 1 и 4, хуже отвечают на противовирусную терапию. В качестве экспериментальной модели для изучения ВГС могут выступать только шимпанзе.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ВГС — антропоноз; единственный источник (резервуар) возбудителя инфекции — человек, больной острым или хроническим гепатитом. ВГС относят к инфекциям с контактными (кровоконтактным) механизмом передачи возбудителя, реализация которого происходит естественным (вертикальным — при передаче вируса от матери к ребёнку, контактными — при использовании предметов быта и при половых контактах) и искусственным (артифициальным) путями. Искусственный путь заражения может быть реализован посредством гемотрансфузий инфицированной крови или её препаратов и любых парентеральных манипуляций (медицинского и не медицинского характера), сопровождаемых нарушением целостности кожного покрова и слизистых оболочек, если манипуляции проводились инструментами, контаминированными кровью, содержащей HCV.

Естественные пути заражения ВГС реализуются реже, чем при ВГВ, что связано, вероятно, с более низкой концентрацией HCV в биологических субстратах. Риск заражения ребёнка серопозитивной матерью в среднем составляет 2%, возрастает до 7% при выявлении РНК HCV в крови беременной, до 10%, если женщина практикует внутривенное введение наркотиков, и до 20%, если у беременной регистрируют коинфекцию HCV и ВИЧ. Инфицированным матерям не противопоказано кормление грудью, однако при наличии трещин на сосках, по мнению некоторых исследователей, от кормления грудью следует воздержаться. От ребёнка к ребёнку инфекция передается редко, поэтому посещение ребёнком школы и его общение с другими детьми, включая занятия контактными видами спорта, не ограничиваются. Нет необходимости ограничивать и бытовые контакты, за исключением тех, которые могут повлечь за собой контакт с инфицированной кровью (пользование общей зубной щеткой, бритвой, маникюрными принадлежностями и др.).

Заражение постоянных половых партнёров-носителей HCV редко происходит половым путём. Поэтому, рекомендуя носителям HCV ставить в известность об инфекции своих половых партнёров, следует подчеркнуть, что риск передачи при половом контакте настолько мал, что некоторые специалисты считают использование презервативов необязательным. При большом числе половых партнёров вероятность заражения возрастает.

Особая опасность в распространении HCV — внутривенное введение наркотических средств без соблюдения правил безопасной инъекционной практики. У большинства вновь регистрируемых больных ОГС (70–85%) есть указания на внутривенное использование наркотических средств. Подъём заболеваемости ВГС в России в 90-х годах обусловлен ростом наркомании. По данным экспертов, в России насчитывается более 3 млн лиц, потребляющих наркотические и психотропные вещества, среди них в последние годы число анти-HCV позитивных возросло в 3–4 раза, поэтому данная категория лиц представляет особую опасность

как источник ВГС. Группой риска также выступают пациенты, которым проводят гемодиализ, больные с онкологической и гематологической патологией и другие, получающие длительное и многократное стационарное лечение, а также медицинские работники, имеющие контакт с кровью, и доноры. Возможно также заражение HCV при переливании препаратов инфицированной крови, хотя в последние годы в связи с обязательным определением анти-HCV у доноров число заражённых после гемотрансфузий лиц резко сократилось и составляет 1–2% всех случаев заражения. Однако даже использование высокочувствительного метода ИФА для тестирования донорской крови не позволяет полностью исключить вероятность передачи этой инфекции, поэтому в трансфузиологическую службу в последние годы внедрён метод карантинизации препаратов крови. В некоторых странах мира проводят тестирование донорской крови на присутствие РНК HCV методом ПЦР. Возбудитель может передаваться не только при проведении парентеральных медицинских манипуляций (инъекции, стоматологические и гинекологические манипуляции, гастро-, колоноскопия и др.), но и при нанесении татуировок, ритуальных надрезов, при проведении пирсинга, маникюра, педикюра и т.д. в случае использования загрязнённых инфицированной кровью инструментов.

Естественная восприимчивость людей к HCV высока. Вероятность заражения в большой степени определяет инфицирующая доза. Выявляемые в организме инфицированного человека антитела не обладают протективными свойствами, и их обнаружение не свидетельствует о формировании иммунитета (показана возможность повторного инфицирования HCV как иным, так и гомологичным штаммом).

HCV в мире инфицировано около 3% популяции (170 млн человек), примерно у 80% лиц, перенёсших острую форму болезни, происходит формирование хронического гепатита. Хроническая HCV-инфекция — одна из основных причин цирроза печени и наиболее частое показание для ортотопической трансплантации печени.

Анализ заболеваемости ОГС в нашей стране показывает, что в 2000 г. по сравнению с 1994 г. (первый год официальной регистрации) заболеваемость увеличилась почти в 7 раз: с 3,2 до 20,7 на 100 тыс. населения. С 2001 г. заболеваемость ОГС стала снижаться, и в 2006 г. этот показатель составил 4,5 на 100 тыс. населения. Необходимо учитывать, что данные официальной регистрации, вероятно, не полные, так как невозможно учесть те случаи острых вирусных гепатитов, которые протекают без желтухи (при ОГС доля таких больных составляет около 80%). Основную группу заболевших составляют лица в возрасте 20–29 лет и подростки. В России на смену резкому подъёму заболеваемости острыми вирусными гепатитами, наблюдавшемуся в 1996–1999 гг., пришла эпидемия хронических вирусных гепатитов. В структуре хронических поражений печени доля ВГС достигает более 40%.

## МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Специфическая профилактика отсутствует, поскольку выраженная изменчивость генома HCV создаёт серьёзные трудности для создания вакцины.

Неспецифическая профилактика ВГС, как и других парентеральных гепатитов, включает совершенствование комплекса мероприятий, направленных на предупреждение парентерального заражения в медицинских учреждениях и учреждениях немедицинского профиля, усиление борьбы с наркоманией, улучшение информированности населения о путях передачи возбудителя ВГС и мерах профилактики заражения этим вирусом.

После госпитализации больного проводят заключительную дезинфекцию. Контактных обследуют лабораторно с целью выявления инфицированных лиц.

## ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез ВГС изучен недостаточно.

После инфицирования HCV гематогенно попадает в гепатоциты, где преимущественно и происходит его репликация. Поражение клеток печени обусловлено прямым цитопатическим действием компонентов вируса или вирусспецифических продуктов на клеточные мембраны и структуры гепатоцита и иммунологически опосредованным (в том числе аутоиммунным) повреждением, направленным на внутриклеточные антигены HCV. Течение и исход инфекции HCV (элиминация вируса или его персистенция), определяет прежде всего эффективность иммунного ответа макроорганизма. При острой фазе инфекции уровень РНК HCV достигает высоких концентраций в сыворотке крови в течение первой недели после инфицирования. При ОГС (как у людей, так и в эксперименте) специфический клеточный иммунный ответ запаздывает как минимум на один месяц, гуморальный — на два месяца, вирус «опережает» адаптивный иммунный ответ. Развитие желтухи (следствие Т-клеточного повреждения печени) редко наблюдают при ОГС. Примерно через 8–12 нед после инфицирования, когда возникает максимальное увеличение уровня АЛТ в крови, происходит снижение титра РНК HCV. Антитела к HCV определяются несколько позже и могут вообще отсутствовать, а их появление не означает окончания инфекции. У большинства больных развивается ХГС с относительно стабильной вирусной нагрузкой, которая на 2–3 порядка ниже, чем в острой фазе инфекции. Только небольшая часть больных (около 20%) выздоравливает, РНК HCV перестает определяться при использовании стандартных диагностических тестов. Исчезновение вируса из печени и, возможно, из других органов происходит позднее, чем из крови, поскольку возврат вирусемии обнаруживают у некоторых пациентов и подопытных шимпанзе даже через 4–5 мес после того, как РНК HCV перестала определяться в крови. До сих пор неизвестно, исчезает ли вирус из организма окончательно. Почти у всех спонтанно выздоровевших от ОГС пациентов можно наблюдать сильный поликлональный специфичный ответ Т-клеток, что убедительно доказывает зависимость между длительностью и силой специфического клеточного иммунного ответа и благоприятным исходом болезни. Напротив, клеточный иммунный ответ у пациентов с хронической HCV-инфекцией обычно слабый, узкофокусный и/или непродолжительный. Факторы вируса и хозяина, обуславливающие неспособность иммунного ответа контролировать HCV-инфекцию, изучены недостаточно. Известен феномен ускользания из-под контроля иммунного ответа хозяина, который обусловлен высокой мутационной изменчивостью генома HCV, результатом чего является способность вируса к длительной (возможно, пожизненной) персистенции в организме человека.

При HCV-инфекции возможно появление разнообразных внепечёночных поражений, обусловленных иммунопатологическими реакциями иммунокомпетентных клеток, которые реализуются либо иммуноклеточными (гранулёматоз, лимфоматоз, крофалгальные инфильтраты), либо иммунокомплексными реакциями (васкулиты различной локализации).

Морфологические изменения в печени при ВГС неспецифичны. Наблюдают преимущественно лимфоидную инфильтрацию портальных трактов с образованием лимфоидных фолликулов, лимфоидную инфильтрацию долек, ступенчатые некрозы, стеатоз, повреждение мелких жёлчных протоков, фиброз печени, которые встречаются в различной комбинации и которые определяют степень гистологической активности и стадию гепатита. Воспалительная инфильтрация при хронической HCV-инфекции имеет свои особенности: в портальных трактах и вокруг очагов повреждения и гибели гепатоцитов преобладают лимфоциты, что отражает участие иммунной системы в патогенезе поражения печени. В гепатоцитах наблюдают жировую дистрофию, при этом стеатоз печени в большей степени выражен при инфицировании генотипом 3а, по сравнению с генотипом 1. ХГС



даже с невысокой степенью гистологической активности может сопровождать развитие фиброза печени. Фиброзу подвергаются не только портальные и перипортальные зоны долек, часто выявляют и перивенулярный фиброз. Тяжёлый фиброз ведёт к развитию цирроза (диффузный фиброз с образованием ложных долек), на фоне которого возможно развитие гепатоцеллюлярной карциномы. Цирроз печени развивается у 15–20% больных с выраженными воспалительными изменениями в ткани печени. В настоящее время помимо морфологического описания полученных биоптатов разработано несколько систем числовой оценки, которые позволяют проводить полуколичественное (ранговое) определение ИГА — активности воспалительно-некротического процесса в печени, а также стадии болезни, определяемой по степени выраженности фиброза (индекса фиброза). На основании этих показателей определяют прогноз заболевания, стратегию и тактику противовирусной терапии.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инфицирование HCV приводит к развитию ОГС, в 80% случаев протекающего в безжелтушной форме без клинических проявлений, в результате чего острую фазу заболевания диагностируют редко. Инкубационный период при ОГС колеблется от 2 до 26 нед (в среднем 6–8 нед).

### Классификация

- По наличию желтухи в острой фазе болезни:
  - ✧ Желтушный.
  - ✧ Безжелтушный.
- По длительности течения.
  - ✧ Острое (до 3 мес).
  - ✧ Затяжное (более 3 мес).
  - ✧ Хроническое (более 6 мес).
- По тяжести.
  - ✧ Лёгкая.
  - ✧ Среднетяжёлая.
  - ✧ Тяжёлая.
  - ✧ Фульминантная.
- Осложнения.
  - ✧ Печёночная кома.
- Исходы.
  - ✧ Выздоровление.
  - ✧ ХГС.
  - ✧ Цирроз печени.
  - ✧ Гепатоцеллюлярная карцинома.

### Основные симптомы и динамика их развития

Клинические симптомы ОГС не имеют принципиальных отличий от таковых при других парентеральных гепатитах. Длительность преджелтушного периода составляет от нескольких дней до 2 нед, может отсутствовать у 20% больных. В преджелтушном периоде чаще всего преобладает астеновегетативный синдром, выражающийся слабостью, быстрой утомляемостью. Часто возникают диспепсические расстройства: снижение аппетита, дискомфорт в правом подреберье, тошнота и рвота. Существенно реже бывает артралгический синдром, возможен кожный зуд. Желтушный период протекает значительно легче, чем при других парентеральных гепатитах. Ведущие симптомы острого периода — слабость, снижение аппетита и чувство дискомфорта в животе. Тошноту и зуд встречают у трети больных, головокружение и головную боль — у каждого пятого, рвоту — у каждого десятого больного. Практически у всех больных увеличена печень, у 20% — селе-

зёнка. Для ОГС характерны такие же изменения биохимических показателей, как при других парентеральных гепатитах: повышение уровня билирубина (при безжелтушной форме количество билирубина соответствует нормальным показателям), значительное повышение активности АЛТ (более чем в 10 раз). Нередко отмечают волнообразный характер гиперферментемии, что не сопровождается ухудшением самочувствия. В большинстве случаев уровень билирубина нормализуется к тридцатому дню после появления желтухи. Другие биохимические показатели (осадочные пробы, уровень общего белка и белковых фракций, протромбина, холестерина, ЩФ) — обычно в пределах нормальных значений. Иногда регистрируют увеличение содержания ГГТ. В гемограмме тенденция к лейкопении, в моче обнаруживают жёлчные пигменты.

ОГС протекает преимущественно в среднетяжёлой форме, у 30% больных — в лёгкой. Возможно тяжёлое течение болезни (редко), а фульминантный ОГС, приводящий к летальному исходу, встречаются очень редко. При естественном течении ВГС 20–25% больных ОГС спонтанно выздоравливают, у остальных 75–80% происходит развитие ХГС. Окончательные критерии выздоровления после перенесённого ОГС не разработаны, однако о спонтанном выздоровлении можно говорить в том случае, если у пациента, не получавшего специфическую противовирусную терапию, на фоне хорошего самочувствия и нормальных размеров печени и селезёнки определяют нормальные биохимические показатели крови, а в сыворотке крови не обнаруживают РНК HCV не менее чем в течение двух лет после ОГС. Факторы, связанные со спонтанной элиминацией вируса: молодой возраст, женский пол и определённое сочетание генов главного комплекса гистосовместимости.

У 70–80% лиц, перенёвших острую форму болезни, происходит формирование хронического гепатита, который выступает наиболее распространённой патологией среди хронических вирусных поражений печени. Формирование ХГС может сопровождать нормализация клинико-биохимических показателей вслед за острым периодом, однако, в последующем вновь появляется гиперферментемия и РНК HCV в сыворотке крови. Большинство больных с биохимическими признаками ХГС (70%) имеет благоприятное течение (слабовыраженную или умеренную воспалительную активность в ткани печени и минимально выраженный фиброз). Отдалённый исход у этой группы пациентов пока неизвестен. У 30% больных ХГС болезнь имеет прогрессирующее течение, у части из них (12,5% — за 20 лет, 20–30% — за 30 лет) происходит формирование цирроза печени, который может быть причиной смерти. Декомпенсированный цирроз печени ассоциируется с повышенной смертностью и является показанием к трансплантации печени. У 70% больных причина смерти — гепатоцеллюлярная карцинома, печёочно-клеточная недостаточность и кровотечение. Для больных ХГС риск развития гепатоцеллюлярной карциномы через 20 лет после инфицирования составляет 1–5%. В большинстве случаев гепатоцеллюлярная карцинома возникает на фоне цирроза печени с частотой 1–4% в год, 5-летняя выживаемость больных с этой формой рака составляет менее 5%. Независимые факторы риска прогрессирования фиброза: мужской пол, возраст на момент инфицирования (прогрессирование происходит быстрее у пациентов, заражённых в возрасте старше 40 лет), инфицирование другими вирусами (HBV, ВИЧ), ежедневное употребление более 40 г чистого этанола. Ещё один неблагоприятный фактор — избыточный вес, вызывающий развитие стеатоза печени, который, в свою очередь, способствует более быстрому формированию фиброза. Вероятность прогрессирования болезни не имеет связи с генотипом HCV или вирусной нагрузкой.

Особенность ХГС — латентное или малосимптомное течение в продолжение многих лет, обычно без желтухи. Повышение активности АЛТ и АСТ, выявление анти-HCV и РНК HCV в сыворотке крови в течение не менее 6 мес — основные признаки ХГС. Чаще всего эту категорию больных обнаруживают случайно, при

обследовании перед оперативным вмешательством, при прохождении диспансеризации и т.д. Иногда пациенты попадают в поле зрения врача только при формировании цирроза печени и при появлении признаков его декомпенсации.

Хроническую HCV-инфекцию может сопровождать нормальная активность АЛТ при повторных исследованиях в течение 6–12 мес, несмотря на продолжающуюся репликацию РНК HCV. Доля таких пациентов среди всех больных с хронической инфекцией составляет 20–40%. У части из этой категории больных (15–20%) при проведении биопсии печени можно выявить серьёзные фиброзные изменения. Пункционная биопсия печени — важный диагностический метод, позволяющий выявить пациентов с прогрессирующим серьёзным поражением печени, нуждающихся в безотлагательной противовирусной терапии. Скорость прогрессирования фиброза печени у больных с нормальной активностью АЛТ, по-видимому, ниже, чем у пациентов с повышением её активности.

Внепечёчные проявления ВГС встречаются, по данным разных авторов, у 30–75% больных. Они могут выходить на первый план в течении болезни и определять прогноз заболевания. Течение ХГС могут сопровождать такие иммуноопосредованные внепечёчные проявления, как смешанная криоглобулинемия, красный плоский лишай, мезангиокапиллярный гломерулонефрит, поздняя кожная порфирия, ревматоидные симптомы. Установлена роль HCV в развитии В-клеточной лимфомы, идиопатической тромбоцитопении, поражения эндокринных (тиреоидит) и экзокринных желёз (прежде всего, вовлечение в патологический процесс слюнных и слёзных желёз, в том числе в рамках синдрома Шёгрена), глаз, кожи, мышц, суставов, нервной системы и др.

## ДИАГНОСТИКА

Клинические симптомы при ОГС у значительной части больных слабо выражены, поэтому диагностика ОГС основана на комплексной оценке данных эпидемиологического анамнеза в сроки, соответствующие инкубационному периоду, желтухи, увеличения показателей билирубина, повышения уровня АЛТ более чем в 10 раз, наличия первые выявленных маркёров ВГС (анти-HCV, РНК HCV) при исключении гепатитов другой природы. Учитывая, что у большинства больных ОГС отсутствуют клинические признаки острого гепатита, а имеющиеся серологические и биохимические проявления не всегда позволяют отличить острый гепатит от обострения хронического, диагноз ОГС устанавливают в тех случаях, когда наряду с характерными клинико-эпидемиологическими и биохимическими данными при первичном исследовании сыворотки крови отсутствуют антитела к HCV, которые появляются спустя 4–6 и более недель от начала болезни. Для диагностики ОГС можно прибегнуть к выявлению вирусной РНК методом ПЦР, так как её можно обнаружить уже в первые 1–2 нед заболевания, в то время как антитела появляются только через несколько недель. Использование тест-систем третьего поколения, значительно более чувствительных и специфичных, позволяет выявить анти-HCV в сыворотке крови уже через 7–10 дней от начала желтухи. Анти-HCV можно обнаружить как при ОГС, так и при ХГС. При этом анти-HCV антител IgM одинаково часто обнаруживают у больных как острым, так и ХГС. Таким образом, обнаружение анти-HCV IgM не может быть использовано как маркёр острой фазы ВГС. Кроме того, анти-HCV могут изолированно циркулировать в крови пациентов, которые выздоровели после ОГС или находятся в фазе ремиссии после элиминации РНК HCV в результате противовирусной терапии. Современные тест-системы позволяют повысить выявляемость анти-HCV у 98–100% иммунокомпетентных инфицированных лиц, в то время как у иммунокомпроментированных пациентов частота выявления анти-HCV значительно ниже. Необходимо помнить о возможности ложноположительных результатов при проведении реакции на анти-HCV, которые могут составлять

20% и более (у онкологических больных, при аутоиммунных заболеваниях и иммунодефицитах и др.).

Для подтверждения ХГС используют эпидемиологические и клинические данные, динамическое определение биохимических показателей, наличие в сыворотке крови анти-HCV и РНК HCV. Однако золотой стандарт диагностики ХГС — пункционная биопсия печени, которая показана пациентам, имеющим диагностические критерии хронического гепатита. Цели проведения пункционной биопсии печени — установление степени активности некротических и воспалительных изменений в ткани печени (определение ИГА), уточнение степени выраженности и распространённости фиброза — стадии болезни (определение индекса фиброза), а также оценка эффективности лечения. На основании результатов гистологического исследования ткани печени определяют тактику ведения больного, показания к проведению противовирусной терапии и прогноз заболевания.

### Стандарт диагностики

- Стандарт диагностики ОГС.
  - ✧ Обязательные лабораторные исследования:
    - клинический анализ крови;
    - биохимический анализ крови: билирубин, АЛТ, АСТ, тимоловая проба, протромбиновый индекс;
    - иммунологическое исследование: анти-HCV, HB<sub>s</sub>Ag, анти-HB<sub>c</sub> IgM, анти-ВИЧ;
    - определение группы крови, резус-фактора;
    - клинический анализ мочи и жёлчные пигменты (билирубин).
  - ✧ Дополнительные лабораторные исследования:
    - иммунологическое исследование: РНК HCV (качественный анализ), анти-дельта суммарные, анти-HAV IgM, анти-HEV IgM, ЦИК, LE-клетки;
    - биохимический анализ крови: холестерин, липопротеиды, триглицериды, общий белок и белковые фракции, глюкоза, калий, натрий, хлориды, СРБ, амилаза, ЩФ, ГГТ, церулоплазмин;
    - кислотно-основное состояние крови;
    - коагулограмма.
  - ✧ Инструментальные исследования:
    - УЗИ органов брюшной полости;
    - ЭКГ;
    - рентгенография органов грудной клетки.
- Стандарт диагностики ХГС.
  - ✧ Обязательные лабораторные исследования:
    - клинический анализ крови;
    - биохимический анализ крови: билирубин, АЛТ, АСТ, тимоловая проба;
    - иммунологическое исследование: Анти-HCV; HB<sub>s</sub>Ag;
    - клинический анализ мочи и жёлчные пигменты (билирубин).
  - ✧ Дополнительные лабораторные исследования:
    - биохимический анализ крови: холестерин, липопротеиды, триглицериды, общий белок и белковые фракции, глюкоза, калий, натрий, хлориды, СРБ, амилаза, ЩФ, ГГТ, церулоплазмин, железо, гормоны щитовидной железы;
    - коагулограмма;
    - определение группы крови, резус-фактора;
    - иммунологическое исследование: РНК HCV (качественный анализ), анти-дельта суммарные, анти-HAV IgM, анти-HEV IgM, ЦИК, LE-клетки, анти-HB<sub>c</sub> IgM; анти-дельта IgM; HB<sub>e</sub>Ag; анти-HB<sub>e</sub>; ДНК HBV (качественный анализ), аутоантитела, анти-ВИЧ, α-фетопротеин;
    - кал на скрытую кровь.

- ♦ Инструментальная диагностика (дополнительная):
- УЗИ органов брюшной полости;
  - ЭКГ;
  - рентгенография органов грудной клетки;
  - чрескожная пункционная биопсия печени;
  - ЭГДС.

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с другими вирусными гепатитами (табл. 18-9). При постановке диагноза учитывают, прежде всего, свойственное ОГС относительно лёгкое течение болезни со значительно меньшей степенью выраженности синдрома интоксикации, с быстрой нормализацией биохимических показателей. Большое значение при проведении дифференциальной диагностики имеет динамика маркёров вирусных гепатитов.

**Таблица 18-9.** Дифференциальная диагностика острого гепатита С с острыми вирусными гепатитами другой этиологии и с заболеваниями, протекающими с синдромом желтухи

Признак	ОГС	ОГВ без дельта-агента	Острая дельта(супер)-инфекция вирусо-носителя ВГВ	Острый калькулезный холецистит	Рак головки поджелудочной железы
Начало болезни	Постепенное	Постепенное	Острое	Острое	Постепенное
Слабость, утомляемость	Характерна	Характерна	Характерна	Характерна	Характерна
Лихорадка >38 °С, озноб	Не характерна	Не характерна	Характерна, сохраняется на фоне появления желтухи	Характерна, сохраняется на фоне появления желтухи	Не характерна
Ломота в теле, мышечные боли	Не характерны	Не характерны	Характерны	Характерны	Не характерны
Артралгия	Возможна	Характерна	Характерна	Не характерна	Не характерна
Снижение аппетита	Характерно	Характерно	Характерно	Характерно	Часто
Тошнота, рвота	Возможны	Часто	Часто	Характерно	Возможны
Боли в животе	Нет	Не характерны	Возможны	Характерны, сильные	Возможны
Размеры печени	Незначительное увеличение	Незначительное увеличение	Печень значительно увеличена, плотная	Незначительное увеличение	Незначительное увеличение
Болезненность при пальпации в правом под-реберье	Нет	Нет	Нет	Характерна	Не характерна
Симптом Курвуазье	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Положителен

Нейтрофильный лейкоцитоз	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Выражен	Отсутствует
СОЭ	Норма/снижена	Норма/снижена	Норма/снижена	Повышена	Повышена
Повышение активности АЛТ	Значительное	Значительное	Значительное	Незначительное (менее чем в 10 раз)	Незначительное (менее чем в 10 раз)
Диспротеинемия	Нет	Нет	Выражена: снижение уровня альбумина, увеличение гамма-фракции глобулина	Нет	Нет
Маркёры вирусных гепатитов	Анти-ВГС антитела РНК HCV	HB <sub>s</sub> Ag Анти HB <sub>c</sub> IgM ДНК HBV	HB <sub>s</sub> Ag анти-HB <sub>c</sub> IgG анти-HD IgM	Отсутствуют	Отсутствуют
УЗИ органов брюшной полости	Небольшое увеличение размеров печени, иногда — селезёнки	Увеличение размеров печени, иногда — селезёнки	Значительное увеличение размеров печени и селезёнки	Конкременты в желчном пузыре и/или резкое утолщение стенки жёлчного пузыря	Увеличение головки поджелудочной железы

### Показания к консультации других специалистов

Наличие желтухи, дискомфорт или боль в животе, повышение активности АЛТ и АСТ, отсутствие маркёров вирусных гепатитов может потребовать консультации хирурга для исключения подпечёночного характера желтухи.

### Пример формулировки диагноза

B17.1. Острый гепатит С, желтушный вариант, среднетяжёлая форма (РНК HCV+, анти-HCV+).

B18.2. Хронический гепатит С, репликативная фаза (РНК HCV + 3а генотип), умеренно выраженная активность (ИГА 10 баллов), слабый фиброз (индекс фиброза 1 балл).

### ЛЕЧЕНИЕ

Госпитализация показана при остром вирусном гепатите и подозрении на вирусный гепатит.

### Режим. Диета

Режим полупостельный при лёгком и среднетяжёлом ОГС. При тяжёлом течении ОГС строгий постельный режим. При ХГС — соблюдение режима труда и отдыха, не рекомендованы работа в ночную смену и на производствах, связанных с токсическими продуктами, командировки, поднятие тяжестей и др.

Диета щадящая (по кулинарной обработке и исключению раздражающих веществ), стол № 5.

### Медикаментозная терапия

В качестве этиотропного средства при лечении ОГС применяют стандартный интерферон альфа-2. Увеличить количество выздоровевших (до 80–90%) от ОГС удаётся при использовании следующих схем лечения:

- ♦ интерферон альфа-2 по 5 млн МЕ внутримышечно ежедневно в течение 4 нед, затем по 5 млн МЕ внутримышечно трижды в неделю в течение 20 нед;
- ♦ интерферон альфа-2 по 10 млн МЕ внутримышечно ежедневно до нормализации уровня трансаминаз (что происходит обычно на 3–6-й неделе от начала применения препарата).

Эффективна монотерапия пегилированным интерфероном альфа-2 в течение 24 нед.

Комплекс лечебных мероприятий при ХГС включает проведение базисной и этиотропной (противовирусной) терапии. Базисная терапия предполагает соблюдение диеты (стол № 5), курсовое применение средств, нормализующих деятельность ЖКТ, влияющих на функциональную активность гепатоцитов (панкреатические ферменты, гепатопротекторы, жёлчегонные, средства для восстановления микрофлоры кишечника и др.). Следует также ограничивать физическую нагрузку, оказывать пациентам психоэмоциональную и социальную поддержку, лечить сопутствующие заболевания. Цель проведения этиотропной терапии ХГС — подавление вирусной репликации, эрадикация вируса из организма и прекращение инфекционного процесса. Это является основой замедления прогрессирования заболевания, стабилизации или регрессии патологических изменений в печени, предупреждения формирования цирроза печени и первичной гепатоцеллюлярной карциномы, а также повышения качества жизни, связанного с состоянием здоровья.

В настоящее время наилучший вариант проведения противовирусной терапии ХГС — комбинированное применение пегилированного интерферона альфа-2 и рибавирина в течение 6–12 мес (в зависимости от генотипа вируса, вызвавшего заболевание). Стандарт лечения ХГС — стандартный интерферон альфа-2, комбинация стандартного интерферона альфа-2 и рибавирина, а также комбинация пегилированного интерферона альфа-2 и рибавирина. Стандартный интерферон альфа-2 назначают в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю подкожно или внутримышечно, пегилированный интерферон альфа-2а назначают в дозе 180 мкг, пегилированный интерферон альфа-2b — из расчёта 1,5 мкг/кг — 1 раз в неделю под кожу в течение 48 нед при генотипе 1 и 4, в течение 24 нед при других генотипах. Рибавирин принимают ежедневно в дозе 800–1200 мг в два приёма в зависимости от генотипа HCV и массы тела.

Принципиально важны установление показаний для этиотропной терапии хронического генотипа С и выбор адекватной программы её проведения. В каждом случае необходим тщательный дифференцированный подход при определении группы лиц, подлежащих лечению. Согласно рекомендациям согласительных конференций, проведённых в 2002 г., противовирусное лечение проводят только взрослым пациентам с ХГС, при наличии РНК HCV в сыворотке крови и при наличии гистологических признаков поражения печени.

Лечение можно не назначать пациентам с ХГС лёгкой степени тяжести, у которых вероятность прогрессирования заболевания при отсутствии отягощающих факторов (ожирения, чрезмерного употребления алкоголя, коинфицирования ВИЧ) низка. В этих ситуациях возможно динамическое наблюдение за течением болезни.

Лечение назначают пациентам с хроническим гепатитом на стадии F2 или F3 по системе METAVIR, вне зависимости от степени активности некротического воспаления печени, а также пациентам с циррозом печени (с целью получения вирусологического ответа, стабилизации процесса в печени, предотвращения гепатоцеллюлярной карциномы). После первичного курса лечения при отсутствии вирусологического ответа, но при наличии биохимического ответа может быть назначена поддерживающая терапия интерфероном альфа-2 для замедления прогрессии заболевания. Прединдикторы ответа на лечение при ХГС — факторы хозяина



и факторы вируса. Так, больные в возрасте менее 40 лет, пациенты с небольшой продолжительностью болезни и пациентки чаще отвечают на терапию интерфероном. Хуже поддаётся лечению болезнь у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, больных сахарным диабетом, стеатозом печени, ожирением. Поэтому модификация диеты перед началом лечения может улучшить её результаты. Частота ответа на лечение выше у больных со слабым фиброзом, чем при фиброзе 3–4-й стадии или при циррозе. Однако у половины больных с циррозом печени удаётся достичь вирусологического ответа (при генотипе 1 — у 37%, при не 1 — более чем у 70% больных), поэтому эта категория пациентов также должна получать противовирусную терапию, хотя тактика её проведения при необходимости должна подлежать коррекции. Частота успешного вирусологического ответа при лечении стандартным и пегилированным интерфероном альфа-2 в сочетании с рибавирином или без него зависит от генотипа HCV и вирусной нагрузки. Чаще всего на лечение отвечают больные с генотипами 2 и 3, у больных с генотипами 1 и 4 вероятность успешного вирусологического ответа существенно ниже. Пациенты с высокой вирусной нагрузкой (>850 тыс. МЕ/мл) хуже отвечают на лечение, чем пациенты с низкой вирусной нагрузкой. Большое значение в достижении эффекта при проведении противовирусного лечения имеет приверженность больного к лечению. Вероятность достижения эффекта выше, если больной получил полный курс лечения — более 80% дозы препаратов в течение более 80% от намеченного срока лечения.

Оценку эффективности специфического лечения осуществляют на основании нескольких критериев — вирусологического (исчезновение РНК HCV из сыворотки крови), биохимического (нормализация уровня АЛТ) и морфологического (уменьшение индекса гистологической активности и стадии фиброза). Возможно несколько вариантов ответа на проведение противовирусного лечения. Если регистрируют нормализацию уровня АЛТ и АСТ и исчезновение РНК HCV в сыворотке крови сразу после окончания терапии, то говорят о полной ремиссии, о биохимическом и вирусологическом ответе в конце лечения. Устойчивый биохимический и вирусологический ответ отмечают в том случае, если через 24 нед (6 мес) после прекращения курса лечения в сыворотке крови определяют нормальный уровень АЛТ и отсутствует РНК HCV. Рецидив болезни регистрируют тогда, когда повышается уровень АЛТ и АСТ и/или появляется РНК HCV в сыворотке крови после прекращения лечения. Отсутствие лечебного эффекта означает отсутствие нормализации уровня АЛТ и АСТ и/или сохранение РНК HCV в сыворотке крови на фоне проводимого лечения. Прогнозирование эффективности проводимой противовирусной терапии возможно путём оценки раннего вирусологического ответа. Наличие раннего вирусологического ответа предполагает отсутствие РНК HCV или снижение вирусной нагрузки более чем на  $2 \times 10^3$  в сыворотке крови через 12 нед лечения. При регистрации раннего вирусологического ответа вероятность эффективной противовирусной терапии высока, в то время как его отсутствие указывает на низкие шансы достижения успешного вирусологического ответа даже в том случае, если курс лечения пациента составит 48 нед. В настоящее время при прогнозировании эффективности противовирусной терапии ориентируются на быстрый вирусологический ответ — исчезновение РНК HCV через 4 нед после начала противовирусного лечения.

Продолжительность лечения зависит от генотипа HCV. При генотипе 1, если через 12 нед от начала лечения отсутствует РНК HCV в сыворотке крови, то длительность лечения составляет 48 нед. В том случае если у больного с генотипом 1 вирусная нагрузка через 12 нед лечения снижается по крайней мере на  $2 \times 10^3$  по сравнению с исходной, но РНК HCV продолжает определяться в крови, необходимо провести повторное исследование РНК HCV на 24-й нед лечения.

Если РНК HCV остаётся положительной через 24 нед, то лечение следует прекратить. Отсутствие раннего вирусологического ответа позволяет достаточно точно прогнозировать неэффективность дальнейшей терапии, в связи с чем лечение также следует прекратить. При 2-м или 3-м генотипе комбинированную терапию интерфероном с рибавирином проводят в течение 24 недель без определения вирусной нагрузки. При 4-м генотипе, как и при 1-м, рекомендуют комбинированное лечение в течение 48 нед. Во время лечения препаратами интерферонов и рибавирином возможны нежелательные явления. Обязательное условие терапии рибавирином — применение контрацепции обоими партнерами в течение всего периода лечения (рекомендуют также избегать наступления беременности ещё в течение 6 мес после окончания курса лечения). Побочные эффекты интерферона и рибавирина иногда вынуждают снижать их дозы (временно или постоянно) или отменять препараты. Во время лечения следует вести наблюдение за пациентами, осуществлять биохимический контроль (каждые две недели в начале лечения, затем ежемесячно), вирусологический контроль (при генотипе 1 — через 12 нед от начала терапии, при генотипе 2 или 3 — на момент окончания лечения). В некоторых случаях в конце курса лечения проводят повторную пункционную биопсию печени для оценки гистологической картины. Исследуют гемограмму, один раз в четыре месяца — концентрацию креатинина и мочевой кислоты, ТТГ, АНФ.

Благодаря наличию общих путей передачи вирусов ХГС часто сопровождается инфицированием HBV и/или ВИЧ. Коинфекция повышает риск развития цирроза печени, терминальной печёчно-клеточной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы, а также смертности больных по сравнению с таковой у больных с моноинфекцией HCV. Предварительные данные свидетельствуют о том, что комбинация пегилированного интерферона и рибавирина позволяет добиться вирусологического и/или гистологического ответа у ВИЧ-инфицированных больных ХГС. При назначении противовирусной терапии больным с хроническим вирусным гепатитом при микст-инфекции выбор схемы лечения определяет наличие фазы репликации HBV и HCV.

Принципы проведения патогенетической и симптоматической терапии при ОГС такие же, как и при других вирусных гепатитах. На фоне физического покоя и диеты (стол № 5) проводят дезинтоксикационную терапию в виде обильного питья или внутривенных вливаний 5–10% раствора глюкозы, полиионных растворов и аскорбиновой кислоты. По индивидуальным показаниям применяют ингибиторы протеаз, спазмолитики, гемостатические средства, гипербарическую оксигенацию, гемосорбцию, плазмаферез, лазеротерапию.

## Прогноз

Прогноз при ОГС существенно улучшился с внедрением противовирусной терапии, своевременное назначение которой позволяет добиться выздоровления у 80–90% больных. В том случае, когда диагностировать острую фазу инфекции не удалось и пациенты не получают противовирусную терапию, прогноз хуже — у 80% больных происходит формирование ХГС, у 15–20% больных с прогрессирующим течением заболевания возможно формирование цирроза печени в течение 20–30 лет. На фоне цирроза печени с частотой 1–4% в год возникает первичная гепатоцеллюлярная карцинома.

## Диспансеризация

Особенность диспансеризации больных ВГС — длительность проведения. Больных ВГС наблюдают пожизненно в связи с отсутствием надёжных критериев выздоровления с целью своевременного выявления признаков реактивации инфекции и коррекции тактики наблюдения и лечения.

## ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Вы перенесли ОГС, и Вам необходимо знать, что исчезновение желтухи, удовлетворительные лабораторные показатели и хорошее самочувствие не являются показателями полного выздоровления, так как полное восстановление здоровья печени наступает в течение 6 мес. Для предупреждения обострения заболевания и перехода в хроническую форму важно строго соблюдать врачебные рекомендации, относимые к последующему наблюдению и обследованию в условиях поликлиники, режиму дня, диете, а также к условиям труда.

### Режим. Диета

Возвращение к трудовой деятельности, связанной с большим физическим напряжением или профессиональными вредностями, допустимо не ранее чем через 3–6 мес после выписки. До этого возможно продолжение трудовой деятельности в режиме лёгкого труда.

После выписки из стационара следует остерегаться переохлаждения и избегать перегревания на солнце, не рекомендованы поездки на южные курорты на протяжении первых 3 мес. Также следует остерегаться приёма медикаментов, оказывающих побочное (токсическое) влияние на печень. После нормализации биохимических показателей крови на протяжении 6 мес запрещено участие в спортивных соревнованиях. Переболевших ОГВ освобождают от профилактических прививок на 6 мес. Занятия спортом ограничивают лишь комплексом лечебной гимнастики.

На протяжении 6 мес после выписки необходимо обращать особое внимание на питание, которое должно быть достаточно полноценным, при полном исключении вредных для печени веществ. Алкогольные напитки (в том числе пиво) категорически запрещены. Питаться в течение дня необходимо регулярно через каждые 3–4 ч, избегая переедания.

Разрешены:

- ✦ молоко и молочные продукты во всех видах;
- ✦ отварное и тушёное мясо — говядина, телятина, куры, индейка, кролик;
- ✦ отварная свежая рыба — щука, карп, судак и морская рыба (треска, окунь);
- ✦ овощи, овощные блюда, фрукты, квашеная капуста;
- ✦ крупяные и мучные изделия;
- ✦ супы овощные, крупяные, молочные;

Следует ограничить употребление:

- ✦ мясных бульонов и супов (нежирные, не чаще 1–2 раз в неделю);
- ✦ сливочного масла (не более 50–70 г в день, для детей — 30–40 г), сливок, сметаны;
- ✦ яиц (не более 2–3 раз в неделю белковые омлеты);
- ✦ сыра (в небольшом количестве, только не острый);
- ✦ мясных продуктов (сосиски говяжьи, колбасы докторская, диетическая, столовая);
- ✦ икры лососёвых и осетровых, сельди;
- ✦ помидоров.

Запрещены:

- ✦ алкогольные напитки;
- ✦ все виды жареных, копчёных и маринованных продуктов;
- ✦ свинина, баранина, гусь, утка;
- ✦ острые приправы (хрен, перец, горчица, уксус);
- ✦ кондитерские изделия (торты, пирожные);
- ✦ шоколад, шоколадные конфеты, какао, кофе;
- ✦ томатный сок.

### Врачебное наблюдение и контроль

Обследование перенёсших ВГС проводят через 1, 3, 6 мес, а далее в зависимости от заключения диспансерного врача. Снятие с учёта при благоприятном исходе проводят не ранее 12 мес после выписки из стационара.

Помните, что только наблюдение врача-инфекциониста и регулярное лабораторное обследование позволит установить факт Вашего выздоровления или перехода заболевания в хроническую форму. В случае назначения врачом противовирусного лечения Вы должны строго соблюдать режим введения препарата и регулярно приходить на лабораторный контроль показателей крови, так как это позволит максимально снизить вероятность побочного действия препарата и обеспечить контроль над инфекцией.

Явиться на лабораторное обследование нужно в строго назначенный врачом день натошак.

Ваше первое посещение КИЗ поликлиники назначает лечащий врач.

Установленные контрольные сроки повторных врачебных осмотров в поликлинике или гепатологическом центре — обязательны для всех, перенёсших ВГС. При необходимости Вы можете обращаться в кабинет последующих наблюдений стационаров, или гепатологический центр, или КИЗ поликлиники также и помимо этих сроков.

Будьте внимательны к своему здоровью!

Строго соблюдайте режим и диету!

Являйтесь регулярно на врачебные осмотры!

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Болезни печени и желчевыводящих путей / Под общ. ред. В.Т. Ивашкина. — М.: М-Вести, 2005. — 536 с.

Практическая гепатология / Под общ. ред. Н.А. Мухина. — М.: Проект МЫ, 2004. — 294 с.

Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты в клинической практике. — СПб.: Теза, 1998. — 330 с.

Хронический вирусный гепатит / Под общ. ред. В.В. Серова, З.Г. Апросиной. — М.: Медицина, 2002. — 383 с.

Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. — 383 с.

Российская Федерация. Департамент здравоохранения г. Москвы. Об утверждении стандартов медицинской помощи больным вирусным гепатитом. Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы № 44, 26.01.2007 г.

Российская Федерация. Департамент здравоохранения г. Москвы. Стандарты медицинской помощи больным острыми вирусными гепатитами. Приложение № 1 к приказу № 44 Департамента здравоохранения г. Москвы, 26.01.2007 г.

## Гепатит G

Вирусный гепатит G (ВГГ) — вирусная инфекция с парентеральным механизмом передачи, протекающая в бессимптомной форме.

### КОД БОЛЕЗНИ ПО МКБ-10

Не шифруется.

### ЭТИОЛОГИЯ

Вирус гепатита G (HGV/GBV-C) относят к семейству флавивирусов. Он был обнаружен в 1995 г. в крови больного хирурга, перенёсшего острый вирусный гепатит неустановленной этиологии. Его геном состоит из одноцепочечной РНК: на одном конце располагаются структурные гены (область 5), а на другом — неструктурные (область 3). Протяжённость РНК HGV колеблется от 9103 до 9392 нуклеотидов. В отличие от РНК HCV, у HGV отсутствует гипервариабельный

участок, ответственный за разнообразие генотипов. Возможно, существуют три генотипа и несколько субтипов вируса.

## **ЭПИДЕМИОЛОГИЯ**

Эпидемиологические данные и клинические наблюдения показывают, что ВГГ — инфекция с парентеральным механизмом передачи возбудителя. В настоящее время установлено, что РНК HGV часто обнаруживают у лиц, которым проведены гемотрансфузии и парентеральные вмешательства (обнаружен у 20,8% обследованных). У доноров-волонтеров РНК HGV фиксируют редко (1,3%), а у постоянно сдающих кровь — намного чаще (12,9%). Передача возбудителя в данном случае происходит через кровь или её препараты. При тестировании коммерческой плазмы для приготовления препаратов крови, отобранной в разных странах, РНК HGV обнаружена в 7–40% образцов плазмы.

Кроме парентерального пути передачи инфекции, существует и вертикальный — от матери к ребёнку. Механизм такой же, что и при заражении ВГВ и ВГС. РНК HGV была найдена и в семенной жидкости. Подтверждением полового пути передачи выступают данные о высокой частоте обнаружения РНК HGV среди мужчин гомо- и бисексуальной ориентации (от 8 до 21% в зависимости от количества партнёров). Часто маркёры ВГГ обнаруживают в крови супругов.

В группу риска по инфицированию HGV входят больные гемофилией, реципиенты органов и лица, которым проводят гемодиализ. Существующие данные результатов эпидемиологических исследований по распространённости HGV в разных регионах земного шара говорят о повсеместном и неравномерном его распределении в мире. Наименьшая частота обнаружения зарегистрирована в Европе и Северной Америке (у 1,5–1,4% доноров и в общей популяции), а наибольшая — в Африке (от 17 до 25%). На сегодняшний день профилактические мероприятия не разработаны.

## **ПАТОГЕНЕЗ**

Патобиологические особенности персистенции HGV у человека пока не изучены, что обусловлено недавней его идентификацией, низким уровнем заболеваемости ВГГ и частой коинфекцией с ВГВ, ВГС и ВГД. До сих пор не установлено место репликации вируса в организме, хотя РНК HGV обнаружена в лимфоцитах периферической крови, в том числе и при её отсутствии в это время в сыворотке. В последние годы показано, что у больных ВИЧ-инфекцией исчезновение HGV на фоне проводимой им терапии интерферонами по поводу ХГС ведёт к уменьшению продолжительности жизни и более ранней гибели на стадии СПИДа. Анализ смертности ВИЧ-инфицированных на этой стадии болезни достоверно показал большую смертность среди пациентов, не имевших вируса HGV и, особенно, среди тех, кто за время наблюдения утратил этот вирус. Полагают, что вирус G блокирует доступ возбудителя ВИЧ-инфекции в клетку. Предполагаемый субстрат (белок CCR5) и механизм блокирования не установлены.

## **КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА**

К настоящему времени описаны случаи острого ВГГ. Заболевание протекает как с повышением активности аминотрансфераз и с последующим обнаружением в сыворотке крови больных РНК HGV, так и в бессимптомной форме. Вероятно, данная патология может протекать и в форме фульминантного гепатита, поскольку примерно половину случаев этой нозологии нельзя отнести ни к ВГА, ни к ВГЕ. Однако роль вируса гепатита G в развитии фульминантной формы инфекции противоречива и точно не установлена.

Возможно, острый гепатит G склонен к переходу в хроническое течение. Частота обнаружения РНК HGV среди больных криптогенным ХВГ составляет

2–9%. В Западной Африке эти цифры ещё выше. Следует отметить, что для данного возбудителя наиболее характерно коинфицирование с вирусами В, С и D, особенно у пациентов, относящихся к группе риска (парентеральный, половой пути передачи). Наличие его у больных другими хроническими гепатитами не влияет на симптомы и тяжесть течения, исходы болезни, в том числе и на результаты противовирусной терапии.

Несмотря на приведённые данные, роль HGV в возникновении клинически значимых и ярких форм гепатита до сих пор оспаривают и подвергают сомнению. Нормальный уровень активности АЛТ и отсутствие других признаков гепатита у людей, инфицированных вирусом, ещё раз доказывают это. Большая частота обнаружения HGV у больных гепатоцеллюлярной карциномой, по-видимому, связана с частотой коинфицирования HCV.

## ДИАГНОСТИКА

Диагноз острого или хронического ВГГ ставят в случае исключения других этиологических причин, вызывающих гепатит. Обнаружение HGV в настоящее время проводят методом амплификации с предварительным этапом обратной транскрипции (RT-PCR). Две фирмы *Boehringer Mannheim GmbH* и *ABBOTT* выпускают тест-системы для выявления РНК HGV, но они рекомендованы только для научных исследований. Во многих лабораториях, в том числе и в России, используют самостоятельно изготовленные системы. Они могут определять расхождение результатов исследования сывороток крови на содержание РНК HGV. Создан иммуноферментный тест, с помощью которого можно определять присутствие в сыворотке анти-HGV класса IgG к белку Е2, представляющему, возможно, главную мишень для гуморального ответа. Попытки создания тест-системы для выявления анти-Е2 класса IgM пока безуспешны. Исследования показали, что анти-Е2 обнаруживают, если РНК HGV в сыворотке крови отсутствует. Небольшая частота выявления анти-Е2 установлена у доноров крови (3–8%), намного выше эта цифра у доноров плазмы (34%), и самая большая частота отмечена у наркоманов (85,2%). Приведённые данные указывают на большую частоту спонтанного выздоровления от этой инфекции.

## Дифференциальная диагностика

Поскольку пока нет убедительных данных о возможной роли HGV в развитии клинически значимых форм гепатита у человека, вопросы дифференциальной диагностики остаются открытыми, а диагностическое значение обнаружения РНК HGV — всё ещё неясным.

## ЛЕЧЕНИЕ

При выявлении острой фазы ВГГ следует проводить такие же лечебные мероприятия, как и при острой HBV и HCV инфекциях. У пациентов с ХГВ и ХГС, инфицированных одновременно и HGV, при проведении терапии интерфероном обнаружена чувствительность возбудителя к этому препарату и к рибавирину. К окончанию курса лечения у 17–20% лечившихся интерфероном РНК HGV в крови не обнаруживали. Положительный ответ был связан с низким уровнем РНК в сыворотке крови до начала терапии. Несмотря на полученные данные, схема лечения хронического ВГГ не разработана.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Alter J.M., Gallagher V., Morris T.T. et al. Acute non A–E hepatitis in the United States and the role of hepatitis G virus infection // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 336. — P. 741–746.
- Carbonell N., Thiers V., Pol S. et al. Non A, B, C, D chronic hepatitis (CH): natural history, HGV prevalence // *J. Hepatol.* — 1997. — Vol. 26. — P. 196.



De Lamballerie X., Charrel R.N., Dussol B. Hepatitis GB virus C in patients on hemodialysis // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 334. — P. 1549.

Dille B.J., Surowy T.K., Gutierrez R.A. et al. An ELISA for detection of antibodies to the E2 protein GB virus C // J. Infect. Dis. — 1997. — Vol. 175. — P. 458–461.

Feucht H.H., Zollner B., Polywko S., Laufs R. Vertical transmission of hepatitis G // Lancet. — 1996. — Vol. 347. — P. 62.

Persico M., Persico E., Gesue L. et al. Etiology and clinical relevance of hepatitis G virus in viral hepatitis // J. Hepatol. — 1997. — Vol. 26. — P. 201.

Simons J.N., Leary T.P., Dawson G.J. et al. Isolation of novel virus-like sequences associated with human hepatitis // Nat. Med. — 1995. — Vol. 1. — P. 564–569.

## Гепатиты HCV и HGB

Вирусные гепатиты HCV и HGB — группа острых инфекционных болезней человека, протекающих с клинико-лабораторными признаками острого вирусного гепатита, но при отсутствии в сыворотке крови маркеров известных уже возбудителей вирусных гепатитов (A, B, C, D, E, G).

В настоящее время вероятными возбудителями вирусных гепатитов HCV и HGB считают недавно открытые вирусы TTV (1997 г.) и SEN (1999 г.).

### TTV-ИНФЕКЦИЯ

#### Этиология

Название «*transfusion transmitted virus*» — вирус, передающийся при переливании (TTV), указывает на его первоначальное выявление у больных именно с посттрансфузионным гепатитом. TTV относят к семейству *Circoviridae*. Вирион — частица без оболочки размером 30–50 нм, состоящая из одноцепочечной ДНК кольцевидной структуры, содержащей 3852 нуклеотида. Установлено наличие гипервариабельного и консервативного участков ДНК вируса.

Анализ нуклеотидных последовательностей изолятов TTV, полученных в различных регионах мира, позволил выявить генотипы (до 16) и несколько субтипов этого вируса. Взаимосвязь циркуляции определённого генотипа TTV с определённой территорией не выявлена. Наиболее часто выделяют генотипы *G1a* и *G1b*. У одного и того же пациента могут выявляться сразу несколько генотипов TTV, что связано либо с многократным инфицированием этим вирусом, либо с мутациями, происходящими в ДНК вируса.

#### Эпидемиология

TTV распространён повсеместно, но неравномерно. Распространённость среди населения европейских стран — 1,9–16,7%, в странах Азии — 11–42%. В США и Австралии частота выявления составляет 1–10,7% и 1,2% соответственно. Чаще всего TTV обнаруживается среди населения стран Африки (у 44–83% обследованных). Частота выявления TTV возрастает с увеличением возраста обследованных и, особенно, среди отдельных групп населения. Так, процент выявления ДНК TTV в крови доноров значительно выше, чем в популяции (Шотландия — 46%, Финляндия — 73%, Сингапур — 98%). К группе с повышенным риском заражения TTV относятся наркоманы, проститутки, гомосексуалисты; больные гемофилией и пациенты, находящиеся на хроническом гемодиализе, т.е. лица, имеющие повышенный риск инфицирования вирусами гепатитов с парентеральным и половым путями передачи возбудителя.

Несмотря на обнаружение TTV впервые у больных с парентеральным гепатитом, дальнейшие исследования показали, что TTV может передаваться и с помощью фекально-орального механизма. Было доказано наличие вируса в жёлчи, фекалиях, в том числе и одновременно с его нахождением в сыворотке крови. TTV обнаружен в крови некоторых сельскохозяйственных (быков, свиней, кур,



овец) и домашних животных (собак, кошек). Тестирование на ДНК TTV молока животных дало положительные результаты. Наконец, в Китае была зарегистрирована вспышка острого гепатита с фекально-оральным механизмом передачи, в возникновении которой исключалась роль известных гепатотропных вирусов. В то же время у всех 16 пациентов, подвергшихся тестированию на ДНК TTV, она была обнаружена в крови, что позволило предположить этиологическую роль TTV в возникновении этой вспышки.

Полученные данные свидетельствуют о множественности механизмов передачи TTV. Сведения о восприимчивости к TTV отсутствуют.

### Меры профилактики

Профилактические мероприятия — такие же, как при других вирусных гепатитах.

### Патогенез

Экспериментальное заражение шимпанзе и мармазеток привело к появлению и последующему исчезновению ДНК TTV в сыворотке крови всех обезьян и не сопровождалось повышением активности АЛТ и АСТ либо морфологическими изменениями, характерными для острого гепатита.

Документально подтверждены случаи появления у больных ДНК TTV, её персистенции и дальнейшего исчезновения. У больных с посттрансфузионным гепатитом ни А ни G рост и падение титров ТТ-вируса были связаны с увеличением и уменьшением активности АЛТ и АСТ. При нормализации активности аминотрансфераз ТТ-вирус не обнаруживался. Косвенным подтверждением гепатотропности этого вируса является факт обнаружения ТТ-вируса в ткани печени в концентрациях, превышающих таковые в сыворотке крови в 10–100 раз. В то же время выявлено длительное персистирование ДНК TTV (в течение 22 лет) без биохимических и морфологических изменений функций и строения печени. Возможность интеграции ДНК TTV в геном гепатоцита в настоящее время отвергается. Вместе с тем отсутствует объяснение механизма, обеспечивающего длительное сохранение вируса в организме человека.

### Клиническая картина

Высокая частота обнаружения TTV у больных с фульминантным гепатитом и циррозом печени неуточнённой этиологии (криптогенным) позволила первоначально предположить роль этого вируса в возникновении острого вирусного гепатита с тяжёлым течением и частым исходом в цирроз печени. Однако многочисленные дальнейшие исследования не выявили каких-либо клинических особенностей течения гепатита в зависимости от обнаружения TTV, поэтому этиологическая роль ТТ-вируса в развитии острого или хронического гепатита, цирроза и первичной гепатомы нуждается в дальнейшем изучении.

### SEN-ИНФЕКЦИЯ

SEN-вирус, кандидат для включения в алфавит вирусных гепатитов, был открыт в 1999 г. в сыворотке крови больного ВИЧ-инфекцией с повышенной активностью АЛТ и АСТ и отрицательными результатами исследования сыворотки крови на маркёры HAV, HGV и TTV. Он был обозначен по инициалам этого пациента.

SEN-вирус — безоболочечная частица, содержащая кольцевую одноцепочечную ДНК. По физико-химическим и структурным характеристикам SEN-вирус отнесён к семейству *Circoviridae* (как и TTV). Имеет несколько генотипов, наиболее часто выявляются генотипы D и H.

## Эпидемиология

Исследования, проведённые в различных странах и регионах мира, показали высокий уровень распространения вируса среди различных групп населения. Чаще всего он выявлялся у пациентов, перенёсших операции на сердце, получавших гемотрансфузии и заболевших далее острым гепатитом ни А ни Е (83,3%); больных хроническими гепатитами ни А ни Е (68%). В группе лиц, имеющих повышенный риск инфицирования вирусами гепатитов с парентеральным механизмом передачи возбудителя, частота обнаружения ДНК SEN-вируса в 2–3 раза выше частоты выявления его у первичных доноров.

## Меры профилактики

Соответствуют таковым при гепатитах с парентеральным механизмом заражения.

## Диагноз и дифференциальный диагноз вирусных гепатитов ни А ни G

Установлено, что HAV, HBV, HCV, HDV и HEV способны вызывать острый и хронический гепатит, однако HGV рассматривают в качестве возбудителя условно.

Гепатит может быть одним из проявлений заболеваний, вызванных другими вирусами, микроорганизмами и гельминтами. Чаще всего симптомы поражения печени выявляются при спирохетозах, иерсиниозах, герпес-вирусных инфекциях (инфекционный мононуклеоз, ЦМВИ). Кроме того, гепатит — один из основных симптомов жёлтой лихорадки и может развиваться при протозойных инфекциях (малярия, амёбиаз, лейшманиоз, токсоплазмоз). Желтуха, как самый яркий признак гепатита, может возникать при сальмонеллёзе, листериозе, туберкулёзе, гельминтозах (описторхоз, фасциолёз, токсокароз, аскаридоз, шистосомоз). Очень часто гепатит наблюдается при сепсисе различной этиологии. Описан острый вирусный гепатит, вызванный парвовирусом В19.

Следует помнить, что при отрицательных результатах обследования на маркёры вирусов гепатитов А–G, исключении другой инфекционной природы гепатита врач может встретиться с поражением печени при первичном билиарном циррозе печени, первичном склерозирующем холангите. Ввиду схожести начала болезни, изменений биохимических параметров крови нередко в инфекционный стационар поступают больные с аутоиммунным, лекарственным и алкогольным гепатитами. Наконец, гепатит может быть первым проявлением болезни Вильсона–Коновалова.

Тем не менее даже при исключении всех перечисленных болезней в некоторых случаях этиология гепатита остаётся неясной, хотя эпидемиологические данные, особенности клинического течения болезни, характер поражения печени и биохимические изменения позволяют предполагать вирусную этиологию заболевания. Как правило, таким пациентам ставят диагноз «вирусный гепатит неуточнённый» (код по МКБ-10 — В19). Его можно также обозначать как вирусный гепатит ни А, ни G. «Претендентами» на роль этиологических агентов этого гепатита могут быть TTV- и SEN-вирусы.

### Лабораторная диагностика

Основной метод выявления TTV в настоящее время — ПЦР. Предприняты попытки создания тест-системы для определения содержания IgM и IgG к TTV-вирусу. Показано, что антитела класса М появляются в начале болезни, циркулируют одновременно с ДНК TTV, а затем исчезают, и появляются антитела класса G. Однако эти методы лабораторной диагностики находятся в стадии научной разработки и пока не используются в клинической практике. Кроме того, не существует коммерческих тест-систем для обнаружения маркёров SEN-вируса в биологических жидкостях организма.

## Лечение

Терапия TTV- и SEN-инфекции не разработана.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Руководство по инфекционным болезням / Под ред. Ю.В. Лобзина. — СПб.: Фолиант, 2000. — 936 с.
- Alter H. Beyond the C. New viruses and their relationship to hepatitis // Update on viral hepatitis. Postgraduate course. — AASL. — 2000. — P. 68–75.
- Erker J.C., Leary T.P., Desialet S.M. et al. Analyses of TT-virus full-length genomic sequences // J. Gen. Virol. — 1999. — Vol. 80. — P. 1743–1750.
- Fukuda Y., Nakano I., Katano Y. et al. TT virus is not associated with acute sporadic hepatitis // Infection. — 1999. — Vol. 27. — P. 125–127.
- Leary T.P., Erker J.C., Chalmers M.L. et al. Improved detection systems for TT virus reveal high prevalence in humans, non-human primates and farm animals // J. Gen. Virol. — 1999. — Vol. 80. — P. 2115–2120.
- Luo K.X., Zhang L., Wang S.S. et al. An outbreak of enterically transmitted non-A, non-E viral hepatitis // J. Viral Hepat. — 1999. — P. 59–64.
- MacDonald D.M., Scott G.R., Clutterbuck D., Simmonds P. Infrequent detection of TT virus infection in intravenous drug users, prostitutes, and homosexual men // J. Infect. Dis. — 1999. — Vol. 179. — P. 686–689.
- Mushahwar I.K., Erker J.C., Muerhoff A.S. et al. Molecular and biophysical characterization of TT virus: Evidence for a new virus family infecting human // PNAS USA. — 1999. — Vol. 96. — P. 177–3182.
- Nishizawa T., Okamoto H., Konishi K. et al. A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1997. — Vol. 241. — P. 92–97.
- Okamoto H., Kato N., Lizuka H. et al. Distinct genotypes of a non-enveloped DNA virus associated with posttransfusion Non-A to G hepatitis (TT virus) in plasma and peripheral blood mononuclear cells // J. Med. Virol. — 1999. — Vol. 57. — P. 252–258.
- Okamoto H., Takahashi M., Nishizawa T. et al. Genomic characterization of TT viruses (TTVs) in pigs, cats and dogs and their relatedness with species-specific TTVs in primates and tupaia // J. Gen. Virol. — 2002. — Vol. 83. — P. 1291–1297.
- Sottini A., Mattioli S., Fiordalisi G. et al. Molecular and biological characterization of SEN viruses: a family of viruses remotely related to the original TTV isolates // 10th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease. — 2002. — P. 449–452.
- Tanaka Y., Primi D., Wang R.Y. et al. Genomic and molecular evolutionary analysis of a newly identified infectious agent (SEN virus) and its relationship to the TT virus family // J. Infect. Dis. — 2001. — Vol. 183. — P. 359–367.
- Tsuda F., Okamoto H., Ukita M. et al. Determination of antibodies to TT virus (TTV) and application to blood donors and patients with posttransfusion non-A to G hepatitis in Japan // J. Virol. Methods. — 1999. — Vol. 77. — P. 199–206.
- Umemura T., Yeo A.E., Sottini A. et al. SEN virus infection and its relationship to transfusion-associated hepatitis // Hepatology. — 2001. — Vol. 33. — P. 1303–1311.

## ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ

ВИЧ-инфекция — инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (*human immunodeficiency virus infection* — *HIV-infection*). ВИЧ-инфекция — медленно прогрессирующее антропонозное заболевание с контактным путём передачи, характеризующееся поражением иммунной системы с развитием СПИДа. Клинические проявления СПИДа, приводящие к гибели инфицированного человека — оппортунистические (вторичные) инфекции, злокачественные новообразования и аутоиммунные процессы.

## КОДЫ ПО МКБ-10

- B20. Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), проявляющаяся в виде инфекционных и паразитарных болезней.
- B21. Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), проявляющаяся в виде злокачественных новообразований.

- B22. Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), проявляющаяся в виде других уточнённых болезней.
- B23. Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), проявляющаяся в виде других состояний.
- B24. Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), неуточнённая.
- Z21. Бессимптомный инфекционный статус, вызванный вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель

Описано два серотипа — ВИЧ-1 и ВИЧ-2, различающиеся по структурным и антигенным характеристикам. На территории Российской Федерации эпидемиологическое значение имеет ВИЧ-1 (основной возбудитель заболевания).

Систематика ВИЧ

Вирус иммунодефицита человека относят к царству *Viridae*, семейству *Retroviridae*, подсемейству *Lentiviridae*.

ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ВИРУСА ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА

Строение вирусной частицы

По данным электронной микроскопии, вирус имеет округлую форму и сложную структуру. Диаметр вириона составляет 100–120 нм. Специфические белки вируса представлены в таблице (табл. 18-10).

Таблица 18-10. Группы белков ВИЧ-1 и ВИЧ-2\*

Группы белков	ВИЧ-1	ВИЧ-2
Белки оболочки вируса (env)	gp160, gp120, gp41	gp140, gp105, gp36
Белки сердцевины (gag)	p17, p24, p55	p16, p25, p56
Ферменты вируса (pol)	p31, p51, p66	p68

\* Молекулярный вес белков измеряют в килодальтонах (кДа); gp — гликопротеины; p — протеины.

В центре вириона располагается геном вируса, представленный двумя нитями РНК, внутренними протеинами p7 и p9, а также ферментами — обратной транскриптазой (ревертазой), протеазой, РНКазой и интегразой (эндонуклеазой). Геном окружает внутренняя белковая оболочка. В состав внутренней оболочки ВИЧ-1 входят протеины p17, p24 и p55. Протеины p16, p25 и p56 образуют внутреннюю оболочку ВИЧ-2. Наружная липидная оболочка ВИЧ-1 пронизана гликопротеином gp160, состоящим из трансмембранного (gp41) и высокоиммуногенного (gp120) фрагмента. Оболочечные белки gp41 и gp120 соединены нековалентной связью и формируют на поверхности вириона отростки, обеспечивающие присоединение ВИЧ к рецепторам клеток-мишеней человека.

Антигенная структура

Геном вируса содержит девять генов — три структурных и шесть регуляторных. Геном является изменчивой структурой за счёт антигенного дрейфа. Существует ряд серологических вариантов вируса (например, А, В, С, D, Е, F, G, Н).

Устойчивость вируса в окружающей среде

В естественных условиях ВИЧ (в высушенном состоянии) сохраняет активность в течение нескольких часов; в жидкостях, содержащих большое количество вирусных частиц, таких, как кровь и эякулят, — в течение нескольких дней.

В замороженной сыворотке крови активность вируса определяют на протяжении нескольких лет.

Нагревание до 56 °С в течение 30 мин приводит к снижению инфекционного титра вируса в 100 раз. При более высокой температуре (70–80 °С) вирус погибает через 10 мин. При обработке вирионов 70% раствором этилового спирта в течение минуты происходит их инаktivация. При воздействии 0,5% раствора гипохлорита натрия, 1% раствора глутаральдегида, 6% раствора пероксида водорода, 5% раствора лизола, эфира или ацетона также отмечают гибель вирусных частиц.

ВИЧ относительно мало чувствителен к ультрафиолетовому облучению и ионизирующей радиации.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

### Источник (резервуар) вируса иммунодефицита человека

Источник ВИЧ-инфекции — ВИЧ-инфицированные люди, находящиеся на любой стадии заболевания, независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений болезни, в том числе в период инкубации.

### Механизмы, пути и факторы передачи

Основной механизм передачи инфекции — контактный. Существуют естественные, способствующие сохранению ВИЧ-инфекции в природе, и искусственные пути передачи. К естественным путям передачи относят половой (при половых контактах) и вертикальный (от инфицированной матери к ребёнку в период беременности, родов или при грудном вскармливании).

Искусственный (артифициальный) путь передачи — парентеральный — реализуется при проникновении вируса в кровь при различных манипуляциях, связанных с нарушением целостности слизистых оболочек и кожных покровов.

К числу факторов, влияющих на вероятность инфицирования полового партнёра ВИЧ, относят титр вируса у источника инфекции; наличие у реципиента различных заболеваний; интенсивность контакта.

Современная эпидемиология ВИЧ-инфекции исключает существование аэрозольного, фекально-орального и трансмиссивного механизмов передачи возбудителя.

Восприимчивость человека к ВИЧ практически стопроцентная. Фактором невосприимчивости к заражению ВИЧ может быть отсутствие определённых специфических рецепторов. В настоящее время выделяют гены (CCR5, CCR2 и SDF1), контролирующие синтез молекул, участвующих в проникновении ВИЧ в клетки хозяина. Таким образом, люди, имеющие гомозиготный генотип по этим генам, устойчивы к заражению ВИЧ половым путём; лица с гетерозиготным генотипом — менее устойчивы. Было установлено, что длительно контактирующие с ВИЧ-инфицированными и не заразившиеся люди имеют мутацию в гене, отвечающем за экспрессию корецептора CCR5 на поверхности лимфоцитов (её обнаруживают только у 1% европейцев). Однако этот признак не ассоциируют с невосприимчивостью к ВИЧ при переливании крови или при внутривенном введении психоактивных веществ.

ВИЧ-инфекция распространена повсеместно. В настоящее время её официально регистрируют почти во всех странах мира. Вместе с тем распространённость ВИЧ-инфекции крайне неравномерна в различных районах, разных возрастных, социальных и профессиональных группах. Наибольшее количество ВИЧ-инфицированных проживает в Центральной Африке (к югу от пустыни Сахары) и на Карибских островах. Важным показателем считают прирост числа новых случаев. В начале 80-х годов XX века максимальное количество случаев ВИЧ-инфекции регистрировали в Центральной Африке и в США, а к концу 2000 г. в эпидемию были вовлечены уже все континенты. В России ВИЧ-инфекцию регистрируют с 1985 г., первоначально среди иностранцев, преимущественно выходцев

из Африки, а с 1987 г. — среди граждан СССР. С 2006 г. ВИЧ-инфекцию обнаруживают и регистрируют во всех субъектах РФ.

До середины 90-х годов в РФ основным путём передачи ВИЧ считали половой. Это определяло своеобразие эпидемического процесса инфекции. Со второй половины 1996 г. произошла смена ведущего пути передачи инфекции. Первое место заняло «инъекционное» заражение, как правило, среди наркоманов, практикующих парентеральное введение психоактивных веществ. В последние годы увеличивается значимость гетеросексуального пути передачи ВИЧ-инфекции. Об этом свидетельствует не только увеличение количества инфицированных (основной фактор риска для которых — гетеросексуальные контакты), но и рост доли инфицированных женщин. Вследствие этого повышается вероятность передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребёнку.

## МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Знание эпидемиологических и клинических особенностей ВИЧ-инфекции позволило разработать комплекс профилактических и противоэпидемических мероприятий. Профилактика только неспецифическая. Попытки создать вакцину до настоящего времени успеха не имели.

### Неспецифическая профилактика

Неспецифическая профилактика заключается в предотвращении половой и перинатальной передачи ВИЧ; в контроле переливаемых компонентов крови и её препаратов, а также в предупреждении передачи инфекции при проведении медицинских манипуляций. Большое значение имеет также оказание специфической специализированной медицинской помощи.

## ПАТОГЕНЕЗ

Дифференцировочный антиген CD4<sup>+</sup> (CD — аббревиатура от *Cell Differentiation antigen*) и неспецифические (независящие от наличия CD4<sup>+</sup>) компоненты — рецепторы для ВИЧ. CD4<sup>+</sup> — гликопротеид с молекулярной массой 55 000 кД, по своему строению схожий с определёнными участками иммуноглобулинов. Аналогичное строение имеет и белок вируса gp120; это и определяет способность проникновения вирионов в клетку.

Рецептор CD4<sup>+</sup>, расположенный на мембране иммунокомпетентных клеток, выполняет функцию распознавания антигенов (вместе с белками HLA — главного комплекса гистосовместимости II класса).

В организме человека существует целый ряд иммунокомпетентных, соматических и других клеток, несущих рецепторы для ВИЧ (табл. 18-11).

**Таблица 18-11.** Типы клеток, поражаемых вирусом иммунодефицита человека

Тип клеток	Ткани и органы
Т-лимфоциты, макрофаги	Кровь
Клетки Лангерганса	Кожа
Фолликулярные дендритные клетки	Лимфатические узлы
Альвеолярные макрофаги	Лёгкие
Эпителиальные клетки	Толстый кишечник, почки
Клетки шейки матки	Шейка матки
Клетки олигодендроглии	Головной мозг

Оболочка ВИЧ содержит белки человеческого комплекса гистосовместимости I и II классов, поэтому проникновение вируса в организм не вызывает реакции отторжения. Фиксация вирионов на поверхности клетки-мишени происходит при участии гликопротеина gp120. Гликопротеин gp41 обеспечивает слияние вирусной оболочки с мембраной клетки-мишени. Двухцепочечная РНК вируса проникает в клетку, где с помощью обратной транскриптазы происходит синтез одноцепочечной провирусной ДНК. Затем происходит формирование двухцепочечной ДНК, встраивающейся в ДНК клетки с помощью интегразы. Вирусная ДНК выполняет функцию матрицы для синтеза РНК, собирающей новую вирусную частицу.

Нередко при репликации ВИЧ возникают генетические ошибки. Таким образом происходит образование разных подтипов вируса.

После проникновения ВИЧ в CD4<sup>+</sup>-клетки начинается его репликация: чем активнее CD4<sup>+</sup>-клетки, тем интенсивнее репродукция вируса. Поэтому регуляторы, активирующие CD4<sup>+</sup>-клетки, обеспечивают увеличение репликации вируса. К подобным регуляторам относят ФНО; фактор, стимулирующий колонии гранулоцитов и макрофагов (колониестимулирующий фактор), и ИЛ-6.

Интерферон и трансформирующий фактор роста — регуляторы, тормозящие репликацию вируса. Как показали исследования, ФНО-α активирует транскрипцию провирусной ДНК ВИЧ-1 в хронически инфицированных Т-клетках и макрофагах. Моноциты, синтезирующие ФНО-α, не только индуцируют экспрессию ВИЧ-инфицированными клетками, но и стимулируют активацию латентного провируса. Регистрируют одновременную активность ФНО-α, ИЛ-6 и фактора, стимулирующего колонии гранулоцитов и макрофагов.

Иммунопатогенетические признаки ВИЧ-инфекции — дефицит Т-звена и В-звена иммунной системы; недостаток компонентов комплемента и фагоцитов; снижение функций неспецифических факторов защиты. Поликлональная активация В-лимфоцитов приводит, с одной стороны, к гипергаммаглобулинемии, а с другой — к ослаблению способности клеток продуцировать вируснейтрализующие антитела. Происходит увеличение количества ЦИК и образование антител к лимфоцитам; это вызывает ещё большее уменьшение числа CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов. Отмечают развитие аутоиммунных процессов. Поражение иммунной системы при ВИЧ-инфекции носит системный характер.

Наряду с дефицитом CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в течение болезни нарастает функциональная недостаточность CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов, NK-клеток (естественных киллеров) и нейтрофилов. При ухудшении иммунного статуса развиваются различные инфекционные, аллергические, аутоиммунные и лимфопролиферативные заболевания, а также синдром, свойственный болезни иммунных комплексов (эти факторы определяют клиническую картину ВИЧ-инфекции).

На начальных стадиях заболевания в организме вырабатываются вируснейтрализующие антитела, подавляющие активность свободно циркулирующих вирусов. Однако такие антитела не действуют на вирусы, находящиеся в клетках (провирусы). С течением времени (обычно после 5–6 лет) происходит истощение защитных возможностей иммунной системы и, следовательно, накопление вируса в крови.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Продолжительность инкубационного периода ВИЧ-инфекции составляет от 2 нед до 6 мес и более.

### Период первичных клинических проявлений (острая фаза)

Острая фаза ВИЧ-инфекции может протекать скрыто или сопровождаться множественными неспецифическими симптомами. В 50–70% случаев наступает период первичных клинических проявлений, при этом отмечают лихорадку; лимфаденопатию; эритематозно-макулопапулёзную сыпь на лице, туловище и конеч-



ностях; миалгии или артралгии. Реже больные жалуются на диарею, головную боль, тошноту, рвоту. Возможно увеличение печени и селезёнки. Неврологические симптомы — менингоэнцефалит или асептический менингит — обнаруживают примерно у 12% больных. Длительность острой фазы инфекции — от нескольких дней до двух месяцев. Как правило, из-за сходства признаков острой фазы с симптомами гриппа и других распространённых заболеваний распознать ВИЧ-инфекцию на данном этапе сложно. Кроме того, часто период острой фазы протекает бессимптомно. В течение данного периода подтвердить диагноз можно только при помощи ПЦР. ПЦР позволяет обнаружить РНК вируса. Иногда определяют протеин p24 — антиген ВИЧ.

Антитела к ВИЧ в период острой фазы, как правило, не обнаруживают. В первые 3 мес после заражения антитела к ВИЧ появляются у 90–95% пациентов, через 6 мес — у остальных 5–9%, а в более поздние сроки — только у 0,5–1%. В стадии СПИДа регистрируют существенное снижение содержания антител в крови.

### **Бессимптомный период**

Следующий период ВИЧ-инфекции — бессимптомный, продолжающийся несколько лет — пациенты чувствуют себя удовлетворительно и ведут обычный образ жизни.

#### **Генерализованная лимфаденопатия**

После острой инфекции возможно развитие персистирующей генерализованной лимфаденопатии. В исключительных случаях болезнь может сразу прогрессировать вплоть до терминальной стадии (СПИД).

При персистирующей генерализованной лимфаденопатии отмечают увеличение как минимум двух групп лимфатических узлов (от 1 см и более у взрослых, за исключением паховых лимфатических узлов, и от 0,5 см — у детей), сохраняющееся не менее 3 мес. Наиболее часто увеличиваются шейные, затылочные и подмышечные лимфатические узлы.

Продолжительность стадии персистирующей генерализованной лимфаденопатии составляет примерно 5–8 лет. В течение всего периода регистрируют последовательное уменьшение и увеличение лимфатических узлов. В стадию лимфаденопатии отмечают постепенное снижение уровня CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов. Пациентов, страдающих бессимптомной инфекцией или персистирующей генерализованной лимфаденопатией, выявляют при случайном обследовании (как правило, больные к врачу не обращаются).

Общая продолжительность инкубационного периода, периода острой фазы и бессимптомного периода варьирует (от 2 до 10–15 лет и более).

### **Период вторичных клинических проявлений**

За бессимптомным периодом следует симптоматическая хроническая фаза ВИЧ-инфекции, характеризующаяся развитием различных заболеваний вирусной, бактериальной, грибковой и протозойной природы, нередко протекающих благоприятно и требующих традиционных методов лечения. Как правило, регистрируют повторные заболевания верхних дыхательных путей (отиты, синуситы и трахеобронхиты, тонзиллиты); поверхностные поражения кожи, слизистых оболочек (локализованная форма рецидивирующего простого герпеса, рецидивирующий опоясывающий герпес, кандидоз слизистых оболочек, дерматомикозы и себорея).

С течением времени такие инфекции приобретают затяжной характер и устойчивость к стандартным методам лечения, что обуславливает развитие более серьёзных осложнений. Пациента могут беспокоить лихорадка, повышенная ночная потливость, диарея, потеря веса.

На фоне нарастающей иммуносупрессии развиваются тяжёлые прогрессирующие заболевания, которые обычно не встречаются у людей с нормаль-

но функционирующей иммунной системой. Такие состояния называют СПИД-индикаторными.

### Классификация

Классификация ВИЧ-инфекции была переработана академиком В.И. Покровским в 2001 г.

- Стадия инкубации (стадия I).
- Стадия первичных проявлений (стадия II).

Варианты течения.

- ✧ Бессимптомный период (стадия IIА).
- ✧ Острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний (стадия IIБ).
- ✧ Острая ВИЧ-инфекция с вторичными заболеваниями (стадия IIВ).
- Латентная (субклиническая) стадия (стадия III).
- Стадия вторичных заболеваний (клинических проявлений; стадия IV).
- ✧ Потеря массы тела составляет менее 10%; грибковые, вирусные, бактериальные поражения кожи и слизистых оболочек; повторные фарингиты и синуситы; опоясывающий лишай (стадия IVА).

Фазы течения.

- Прогрессирование.  
При отсутствии антиретровирусной терапии.  
На фоне антиретровирусной терапии.
- Ремиссия.  
Спонтанная.  
После ранее проводимой антиретровирусной терапии.  
На фоне антиретровирусной терапии.
- ✧ Потеря массы тела составляет более 10%; необъяснимая диарея или лихорадка, продолжающаяся более месяца; волосистая лейкоплакия; туберкулёз лёгких; стойкие повторные вирусные, бактериальные, грибковые и протозойные поражения внутренних органов; локализованная саркома Капоши; повторный или диссеминированный опоясывающий лишай (стадия IVБ).

Фазы течения.

- Прогрессирование.  
При отсутствии антиретровирусной терапии.  
На фоне антиретровирусной терапии.
- Ремиссия.  
Спонтанная.  
После ранее проводимой антиретровирусной терапии.  
На фоне антиретровирусной терапии.
- ✧ Кахексия; генерализованные вирусные, бактериальные, микобактериальные, грибковые, протозойные или паразитарные заболевания. Например кандидоз пищевода, бронхов, трахеи и лёгких; пневмоцистная пневмония; внелёгочный туберкулёз; диссеминированная саркома Капоши; атипичные микобактериозы; злокачественные опухоли; поражения ЦНС различной этиологии (стадия IVВ).

Фазы течения.

- Прогрессирование.  
При отсутствии антиретровирусной терапии.  
На фоне антиретровирусной терапии.
- Ремиссия.  
Спонтанная.  
После ранее проводимой антиретровирусной терапии.  
На фоне антиретровирусной терапии.
- Терминальная стадия (стадия V).

## Основные симптомы ВИЧ-инфекции и динамика их развития

Стадия первичных клинических проявлений начинается с периода сероконверсии (иногда в самом начале диагностируют острую лихорадочную фазу). Следует отметить, что стадия II нередко предшествует наступлению сероконверсии. Клинические признаки острой фазы (часто имеют неспецифический характер) — выраженная интоксикация, слабость, лихорадка, боли в мышцах и суставах, катаральные явления (иногда в сочетании с сыпью на коже) со стороны верхних дыхательных путей, тонзиллит, полиаденит. Возможны преходящие нарушения деятельности ЦНС (от головных болей до острой обратимой энцефалопатии с потерей ориентации, памяти и нарушениями сознания). В сыворотке крови обнаруживают антитела к ВИЧ (не постоянно). Нередко антитела к вирусу выявляют в конце острой фазы. Острая фаза развивается не у всех ВИЧ-инфицированных пациентов, а вследствие трудности её диагностики число таких случаев оценить сложно. Манифестное течение острой сероконверсии при ВИЧ-инфекции — неблагоприятный признак быстрого прогрессирования заболевания. Продолжительность данного лихорадочного состояния — от 1–2 нед до 1 мес.

Субклиническая стадия III наступает либо сразу после острой лихорадочной фазы, либо начинает стадию первичных проявлений. Данный период характеризуют положительные серологические реакции на ВИЧ-инфекцию при проведении ИФА и ИБ при отсутствии клинических признаков заболевания. Длительность субклинической фазы варьирует от 2–3 мес до нескольких лет (чаще всего — до 1,5–2 лет).

В бессимптомную стадию возможно развитие персистирующей генерализованной лимфаденопатии (в среднем, продолжительность инфекционного процесса составляет от 6 мес до 5 лет). В данный период единственный клинический симптом заболевания — генерализованная лимфаденопатия — увеличение лимфатических узлов (не менее 1 см в диаметре) в двух или более неосприкасающихся внепаховых локусах, сохраняющее свой объём в течение по меньшей мере 3 мес при отсутствии какого-либо текущего заболевания. Помимо генерализованной лимфаденопатии наблюдают увеличение печени, селезёнки; астенический синдром.

Стадию вторичных заболеваний характеризуют развивающиеся на фоне иммунодефицита бактериальные, вирусные, грибковые, протозойные инфекции или опухолевые процессы. Стадию IVA рассматривают как переходный период от персистирующей генерализованной лимфаденопатии к СПИД-ассоциированному комплексу. При этом длительность инфекционного процесса составляет 3–7 лет и более. Отмечают более выраженный астенический синдром, снижение умственной и физической работоспособности, ночную потливость, периодические подъёмы температуры до субфебрильных цифр, неустойчивый стул, потерю массы тела менее 10%. Данная стадия заболевания протекает без выраженных оппортунистических инфекций и инвазий, а также без развития саркомы Капоши и других злокачественных опухолей. Возможны различные заболевания кожи (иногда это обострившиеся прежние, но чаще — приобретённые), обусловленные грибковым, вирусным, бактериальным или другим поражением — себорейный или аллергический дерматит, псориаз, папулёзная сыпь. Грибковое поражение кожи приводит к развитию онихомикоза, дерматомикоза стоп (кистей, голеней и других участков тела). Вирусные поражения — простой герпес, опоясывающий лишай, остроконечные кондиломы, контагиозный моллюск, бородавки. Стафилококковые и стрептококковые фолликулиты, импетиго и эктима — признаки бактериальных инфекций. На слизистых оболочках обнаруживают афтозные изъязвления; развивается ангулярный хейлит, гингивит. Нередко развиваются рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей (включая бактериальные синуситы).

Признаки прогрессирования заболевания (стадия IVB) — общие симптомы СПИДа без генерализации оппортунистических инфекций или опухолей, возникающие в более поздние стадии заболевания. Характерны необъяснимые длительная лихорадка перемежающегося или постоянного типа и хроническая диарея (длительность симптомов — всегда больше месяца), потеря более 10% массы тела. Могут иметь место поражения кожи и слизистых оболочек грибковой (орофарингеальный кандидоз, реже — генитальной и перианальной областей), вирусной (волосатая лейкоплакия, повторное или диссеминированное инфицирование вирусом простого герпеса (ВПГ) 3-го типа — *Varicella Zoster*), сосудистой (телеангиэктазии, геморрагические высыпания, лейкопластический васкулит, гиперальгезивный псевдотромбофлебнитический синдром) и опухолевой (локализованная форма саркомы Капоши) этиологии. При бактериальных поражениях кожи и слизистых оболочек возможно развитие вегетирующей, шанкриформной и диффузной форм хронического пиодермита; целлюлита; пиомиозита; пиогенных гранулём; фурункулов и абсцессов. Выявляют бактериальные (в том числе лёгочный туберкулёз), вирусные, грибковые и протозойные поражения внутренних органов (без диссеминации).

У пациентов наблюдают тенденцию к анемии, тромбоцитопении и лейкопении, обусловленную, главным образом, лимфопенией и, лишь в незначительной степени, нейтропенией. Вирус активно размножается и оказывает супрессорное воздействие на иммунную систему; нарастают признаки иммунодефицита. Определяют уменьшение количества  $CD4^+$ -лимфоцитов до 200–300 клеток в 1 мкл,  $CD8^+$ -лимфоцитов — до 1300 клеток в 1 мкл; при этом отношение количества  $CD4^+$ -к числу  $CD8^+$ -лимфоцитов снижается до 0,5. При уменьшении количества  $CD4^+$ -лимфоцитов у взрослых, страдающих ВИЧ-инфекцией, до 200 клеток в 1 мкл, рекомендуют начинать интенсивную лекарственную профилактику оппортунистических инфекций.

Стадия IVB соответствует развёрнутому СПИДу. Как правило, симптомы данной фазы обнаруживают при длительно текущем инфекционном процессе (более 5 лет). Нарастающий иммунодефицит приводит к развитию двух основных клинических проявлений СПИДа (оппортунистические инфекции, вызванные условно-патогенной флорой, и новообразования). Любые патогенные микроорганизмы могут вызывать необычно тяжёлые клинические состояния.

#### **Клинические состояния, возникающие на стадии IVB**

Основные протозойные инфекции — токсоплазмоз головного мозга, протекающий в форме энцефалита, и криптоспоридиоз, возникающий как энтероколит с длительной (более месяца) диареей. Имеют место случаи изоспоридиоза, микроспоридиоза, висцерального лейшманиоза, лямблиоза и амёбиаза.

Группу грибковых инфекций составляют кандидоз пищевода и трахеи, бронхов и лёгких; пневмония, вызванная *P. carinii*; экстрапульмональный криптококкоз (протекает, как правило, в форме менингита) и грибковый менингоэнцефалит. Нередко развиваются диссеминированные эндемичные микозы — гистоплазмоз, кокцидиоз и аспергиллёз.

Основные вирусные заболевания — инфекции, вызванные ВПГ. ВПГ приводит к развитию длительно (более месяца) сохраняющихся признаков поражения кожи и слизистых оболочек; а также обуславливает возникновение генерализованной формы инфекции (любой продолжительности) с вовлечением в патологический процесс бронхов, лёгких, пищевода и нервной системы. У пациентов, страдающих ВИЧ, диагностируют ЦМВИ не только печени, селезёнки и лимфатических узлов, но и других органов (как правило, развивается генерализованная форма заболевания, с поражением сетчатой оболочки глаз, ЦНС, лёгких, пищевода и толстой кишки). Реже обнаруживают диссеминированный опоясывающий лишай; прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию (паповавирус); инфекцию, вызванную вирусом Эпштейна–Барр.

Наиболее часто развивающиеся бактериальные инфекции — атипичный диссеминированный микобактериоз с поражением лёгких, кожи, периферических лимфатических узлов, ЖКТ, ЦНС и других органов; внелёгочный туберкулёз; нетифоидная сальмонеллёзная септицемия. Реже диагностируют стафилококковую и стрептококковую бактериемию, а также легионеллёз.

Индикаторные опухолевые процессы СПИДа — диссеминированная саркома Капоши (при этом отмечают не только дерматологические признаки, но и поражения внутренних органов) и первичные неходжкинские лимфомы головного мозга (реже — другой локализации).

Этиологию вторичных заболеваний, осложняющих IV стадию ВИЧ-инфекции, во многом определяют бытовые, климатические и природные условия проживания ВИЧ-инфицированного пациента.

Диагноз развёрнутого СПИДа может быть поставлен на основании выраженных признаков энцефалопатии или кахексии — результата непосредственного действия вируса на ЦНС и органы пищеварительной системы. К таким признакам относят значительную произвольную потерю массы тела (более 10% от первоначальной); наличие хронической диареи и лихорадки (интермиттирующей или постоянной) на протяжении месяца и более; а также хроническую слабость. При этом оппортунистические инфекции или новообразования нередко отсутствуют.

В период развёрнутого СПИДа развивается тромбоцитопения и глубокая иммуносупрессия. Количество Т-лимфоцитов составляет менее 700–800 клеток в 1 мкл, CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов — менее 200 клеток в 1 мкл; происходит резкое уменьшение числа CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов до 400–500 клеток в 1 мкл. Отношение количества CD4<sup>+</sup>-к числу CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов не превышает 0,3. При уменьшении количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов до 50 клеток в 1 мкл возрастает вероятность летального исхода. Развивается несостоятельность системы гуморального иммунитета. Болезнь прогрессирует, наступает терминальная V стадия, заканчивающаяся смертью больного.

## Осложнения

Осложнениями ВИЧ-инфекции считают вторичные заболевания, развивающиеся на фоне иммунодефицита. Механизм их возникновения связан либо с угнетением клеточного и гуморального иммунитета (инфекционные болезни и опухоли), либо с прямым воздействием вируса иммунодефицита человека (например, некоторые неврологические нарушения).

### Микобактериозы

Примерно у 65% больных ВИЧ-инфекцией диагностируют туберкулёз как впервые возникшее заболевание, у остальных пациентов обнаруживают реактивацию процесса. ВИЧ существенно влияет на состояние иммунной системы (и на иммунореактивность) при туберкулёзе, нарушает дифференцировку макрофагов и препятствует образованию специфической гранулёмы. В то время как на ранних стадиях ВИЧ-инфекции морфология специфического воспаления существенно не меняется, на стадии СПИДа гранулёмы просто не формируются. Особенность туберкулёза лёгких у больных ВИЧ-инфекцией — тяжёлое течение заболевания с поражением бронхов и образованием свищей плевры, перикарда и лимфатических узлов. Как правило, в 75–100% случаев у больных ВИЧ-инфекцией возникает лёгочная форма туберкулёза, однако, по мере нарастания иммунодефицита, у 25–70% пациентов отмечают диссеминацию и развитие внелёгочных форм заболевания. Туберкулёз — одна из основных причин смерти пациентов (на стадии СПИДа) в России. Процессы, происходящие в лёгких больных СПИДом людей, — формирование корневой аденопатии и милиарных высыпаний; возникновение преимущественно интерстициальных изменений и образование плеврального выпота. При этом отмечают снижение количества случаев, сопровождающихся распадом лёгочной ткани, а следовательно, и числа больных, в мокроте которых при микро-

скопии и посеве обнаруживают микобактерии туберкулёза. Весьма характерным считают частое развитие туберкулёзной микобактериемии у больных СПИДом, как правило осложнённой септическим шоком и нарушением функций различных органов. Нередко наблюдают поражение лимфатических узлов (особенно шейных), костей, ЦНС, мозговых оболочек и органов пищеварительной системы; описаны абсцессы простаты и печени. Примерно у 60–80% ВИЧ-инфицированных пациентов туберкулёз протекает только с поражением лёгких, у 30–40% выявляют изменения других органов.

Группу возбудителей «нетуберкулёзных» микобактериозов составляют представители различных видов микобактерий (свыше сорока). Заболевания у человека вызывают восемнадцать разновидностей микобактерий, четыре вида микроорганизмов обладают сравнительно высокой патогенностью для людей, а четырнадцать видов относят к условно-патогенным. Атипичный микобактериоз, вызванный *M. avium* (входят в состав комплекса *M. avium complex* — МАС), — суперинфекция, составляющая группу СПИД-ассоциированных оппортунистических инфекций. До пандемии ВИЧ-инфекции атипичный микобактериоз диагностировали крайне редко, как правило, у лиц с выраженной иммуносупрессией (например, при трансплантации органов и тканей, после длительной кортикостероидной терапии, у онкологических больных). У пациентов, страдающих ВИЧ-инфекцией, иногда развивается диссеминированная форма МАС-инфекции. В терминальной стадии регистрируют локализованную или генерализованную формы заболевания. При локализованной МАС-инфекции обнаруживают абсцессы кожи и поражения лимфатических узлов, а при генерализованной — общеинтоксикационный и желудочно-кишечный синдромы, а также синдром экстрабилиарной обструкции. Признаки общеинтоксикационного синдрома — лихорадка, астенизация, снижение массы тела, тяжёлая анемия, лейкопения, повышение активности аланиновой трансаминазы в сыворотке крови. При желудочно-кишечном синдроме возникает хроническая диарея, боли в животе; отмечают гепатоспленомегалию, мезаденит и синдром мальабсорбции. Экстрабилиарная обструкция обусловлена перипортальным и перипанкреатическим лимфаденитом, приводящим к билиарному блоку и токсическому гепатиту. Основой диагностики нетипичных микобактериозов считают выделение гемокультуры микобактерий.

### **Пневмоцистная пневмония**

Ранее возбудителя этого заболевания относили к простейшим, но генетический и биохимический анализ *P. carinii* показал его таксономическую принадлежность к дрожжевым грибам. Существуют три морфологические формы *P. carinii* — спорозоит (внутрицистное тельце диаметром 1–2 мкм), трофозоит (вегетативная форма), циста с толстой стенкой диаметром 7–10 мкм (состоит из восьми грушевидных спорозоитов).

В природе пневмоцисты обнаруживают у крыс, мышей, собак, кошек, свиней, кроликов и других млекопитающих, но заражение человека возможно только при контакте с человеком. Инфицирование происходит воздушно-капельным, аэрогенным, ингаляционным и трансплацентарным путём (редко). Пневмоцисты обладают высокой тропностью к лёгочной ткани, поэтому даже в фатальных случаях патологический процесс редко выходит за пределы лёгких (это связывают с крайне низкой вирулентностью возбудителя). Микроорганизмы прикрепляются к пневмоцитам, вызывая их десквамацию. Основные клинические признаки пневмоцистоза — интерстициальная пневмония и реактивный альвеолит. Симптомы неспецифичны. Продолжительность инкубационного периода пневмоцистной пневмонии варьирует от 8–10 дней до 5 нед. Начало заболевания невозможно отличить от банальных инфекций респираторного тракта. Клинические симптомы у больных СПИДом развиваются медленнее, чем у пациентов с гемобластозами. Одышка возникает очень быстро (частота дыхательных движений до 30–50 в



минуту) и сопровождается сухим или влажным кашлем со скудной, вязкой (иногда пенистой) мокротой, цианозом, повышением температуры тела. Плевральные боли и кровохарканье возникают редко. При аускультации выслушивают жёсткое или ослабленное дыхание (локально или над всей поверхностью лёгких), сухие хрипы. По мере прогрессирования пневмонии могут нарастать симптомы дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности. Рентгенологическая картина в начале неспецифическая, затем обнаруживают прикорневое снижение пневматизации лёгочной ткани и усиление интерстициального рисунка. Более чем в половине случаев визуализируют билатеральные облаковидные инфильтраты (симптом «бабочки»), а в разгаре заболевания — обильные очаговые тени («ватное» лёгкое). В начале заболевания нормальную рентгенологическую картину обнаруживают у трети пациентов. Раннее вовлечение ацинусов создает на рентгенограммах картину так называемой воздушной бронхограммы (нередко ошибочно связывают с интерстициальным поражением). Однако в дальнейшем на рентгенограммах определяют преимущественно паренхиматозную природу пневмонии. В 10–30% случаев отмечают асимметричные, как правило, верхнедолевые инфильтраты. При проведении КТ обнаруживают периферические инфильтраты (иногда с очагами распада), снижение прозрачности («матовое стекло») и эмфизематозные участки. Пневмоторакс — наиболее часто возникающее осложнение.

При исследовании крови определяют гипохромную анемию, лейкоцитоз (до  $50 \times 10^9/\text{л}$ ) и эозинофилию. При проведении биохимического анализа крови обнаруживают повышение активности ЛДГ до 700–800 МЕ/л. Определение  $\text{PaO}_2$  позволяет выявить артериальную гипоксемию. Обнаружение антител к *P. carinii* — неспецифичный тест; культуральные методы отсутствуют. Поэтому диагноз ставят на основании прямой морфологической визуализации пневмоцист в биологическом материале с помощью различных методов (иммунофлюоресценция, методы окрашивания образцов Романовского–Гимзы и Грама, использование реактива Шиффа и др.), а также проводят ПЦР-диагностику.

Открытую биопсию лёгкого выполняют при прогрессирующем течении заболевания. Макроскопически во время операции лёгкое больного выглядит увеличенным, уплотнённым, консистенция его напоминает резину; отмечают буллёзные и эмфизематозные изменения, обнаруживают полости распада. Интраальвеолярный пенный экссудат, диффузные альвеолярные повреждения, эпителиоидные гранулёмы, десквамативный интерстициальный пневмонит, интерстициальные лимфоидные инфильтраты — гистологические изменения в ткани лёгкого при пневмоцистной пневмонии. Выживаемость больных СПИДом при развитии пневмоцистной пневмонии не превышает 55%. Прогноз значительно ухудшается, если лечение начинают на фоне ОДН, тяжёлой гипоксии или при лейкопении. Летальность вследствие пневмонии и ОДН у больных СПИДом составляет, по разным данным, от 52,5 до 100%, а при осуществлении ИВЛ — 58–100%.

### **Цитомегаловирусная инфекция**

ЦМВИ, как правило, протекает латентно. Однако иногда диагностируют клинически выраженные формы заболевания, обусловленные первичным инфицированием ЦМВ, а также реинфекцией или реактивацией вируса в заражённом организме. Генерализованная ЦМВИ, сопровождающаяся возникновением клинических симптомов, занимает важное место в структуре оппортунистических заболеваний ВИЧ-инфицированных пациентов. Данную патологию регистрируют у 20–40% больных СПИДом, не принимающих антиретровирусные ЛС. ЦМВИ — непосредственная причина смерти 10–20% ВИЧ-инфицированных пациентов. Вероятность возникновения и тяжесть течения ЦМВИ связывают со степенью иммуносупрессии. Если количество  $\text{CD4}^+$ -лимфоцитов в крови составляет 100–200 клеток в 1 мкл, то манифестную ЦМВИ диагностируют у 1,5% ВИЧ-инфицированных людей. При уменьшении числа  $\text{CD4}^+$ -лимфоцитов до



50–100 клеток в 1 мкл вероятность развития ЦМВИ увеличивается почти в четыре раза. При тотальном исчезновении CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов (менее 50 клеток в 1 мкл) заболевание регистрируют практически у половины инфицированных пациентов. Если содержание CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в крови достаточно велико (более 200 клеток в 1 мкл), то манифестацию ЦМВИ отмечают редко. Данное заболевание, как правило, развивается постепенно, при этом обнаруживают симптомы-предвестники, предшествующие формированию выраженных органических нарушений. У взрослых отмечают длительную волнообразную лихорадку неправильного типа с подъемами температуры тела выше 38,5 °С, слабость, быструю утомляемость, потерю аппетита, существенное снижение веса; реже — потливость (преимущественно по ночам), артралгии или миалгии. При поражении лёгких указанные симптомы дополняет постепенно усиливающийся сухой или со скудной мокротой кашель. При вскрытии умерших пациентов, страдавших цитомегаловирусным поражением органов дыхания, нередко обнаруживают фиброателектаз лёгких с кистами и инкапсулированными абсцессами. Наиболее тяжёлый признак ЦМВИ — ретинит (диагностируют у 25–30% пациентов). Больные жалуются на плавающие пятна перед глазами, затем происходит снижение остроты зрения. Потеря зрения необратима, поскольку данный процесс развивается в результате воспаления и некроза сетчатки. При офтальмоскопии на сетчатке обнаруживают экссудаты и периваскулярные инфильтраты. При цитомегаловирусном эзофагите у больного при глотании возникает боль за грудиной. При эндоскопии в типичном случае визуализируют обширную поверхностную язву слизистой оболочки пищевода или желудка. Гистологические методы позволяют обнаружить клетки цитомегалии в биоптате; с помощью метода ПЦР можно определить ДНК вируса. ЦМВИ может поражать различные органы пищеварительной системы, но чаще всего развивается колит. Пациента беспокоят боли в животе, жидкий стул, похудание и потеря аппетита. Перфорация кишки — наиболее грозное осложнение. Как возможные клинические симптомы ЦМВИ диагностируют также восходящий миелит и полиневропатию (подострого течения); энцефалит, характеризующийся деменцией; цитомегаловирусный гепатит с одновременным поражением жёлчных путей и развитием склерозирующего холангита; аденалит, проявляющийся резкой слабостью и снижением АД. Иногда возникает эпидидимит, цервицит, панкреатит.

Специфическое поражение сосудов преимущественно микроциркуляторного русла и сосудов мелкого калибра — морфологическая особенность патологического процесса при ЦМВИ. Для постановки клинического диагноза ЦМВИ необходимо проводить лабораторные исследования. Как показали исследования, наличие в крови больного антител класса IgM (или высоких титров антител класса IgG), а также присутствие вирионов в слюне, моче, сперме и вагинальном секрете недостаточно ни для установления факта активной репликации вируса, ни для подтверждения диагноза манифестной ЦМВИ. Обнаружение вируса (его антигенов или ДНК) в крови имеет диагностическое значение. Достоверным критерием высокой активности ЦМВ, доказывающим его этиологическую роль в развитии тех или иных клинических симптомов, служит титр ДНК ЦМВ. При повышении концентрации ДНК вируса в плазме в 10 раз вероятность развития цитомегаловирусного заболевания возрастает в три раза. Определение высокой концентрации ДНК вируса в лейкоцитах крови и плазме требует безотлагательного начала этиотропной терапии.

### **Токсоплазмоз**

Токсоплазмоз — заболевание, вызываемое *T. gondii*, чаще всего возникающее у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне СПИДа. Попадание токсоплазм в организм человека приводит к формированию объёмных образований в ЦНС (в 50–60% случаев) и развитию первичных эпилептических припадков (в 28% случаев). Токсоплазма — внутриклеточный паразит; заражение человека происходит

при употреблении в пищу продуктов (мясо и овощи), содержащих ооцисты или тканевые цисты. Полагают, что развитие токсоплазмоза — реактивация латентной инфекции, поскольку при наличии в сыворотке крови антител к токсоплазме вероятность возникновения токсоплазмоза увеличивается в десять раз. Однако примерно у 5% ВИЧ-инфицированных пациентов на момент постановки диагноза токсоплазмоза антитела к *T. gondii* отсутствуют. Заражение обычно происходит в детском возрасте. Цисты представляют собой очаги тлеющей инфекции, обострение или рецидив которых может наступить через несколько лет или даже десятилетий после инфицирования ВИЧ. В форме цист токсоплазмы сохраняются до 10–15 лет, преимущественно в тканях головного мозга и органа зрения, а также во внутренних органах. Патоморфологические изменения при токсоплазмозе имеют фазовый характер. В паразитемической фазе токсоплазмы поступают в регионарные лимфатические узлы, затем проникают в кровеносное русло и распространяются по органам и тканям. Во второй фазе происходит фиксация токсоплазмы в висцеральных органах, приводящая к развитию некротических и воспалительных изменений и образованию мелких гранулём. В течение третьей (заключительной) стадии токсоплазмы формируют в тканях истинные цисты; воспалительная реакция исчезает, очаги некроза подвергаются обызвествлению. Хотя токсоплазмы могут поражать все органы и ткани, но, как правило, у ВИЧ-инфицированных пациентов регистрируют церебральную форму заболевания. Отмечают лихорадку, головные боли, возникновение в 90% случаев разнообразной очаговой неврологической симптоматики (гемипарез, афазия, психические и некоторые другие нарушения). При отсутствии адекватного лечения наблюдают спутанность сознания, оглушённость, сопор и кому в результате отёка головного мозга. При выполнении МРТ или КТ с контрастированием обнаруживают множественные очаги с кольцевидным усилением и перифокальным отёком, реже — единичный очаг. Дифференциальный диагноз проводят с лимфомой головного мозга, опухолями другой этиологии, СПИД-дементным синдромом, мультифокальной лейкоэнцефалопатией и туберкулёмами. Почти в каждом случае диагностируют преимущественное поражение определённых органов и систем. Иногда токсоплазмоз протекает без формирования объёмных образований в головном мозге (по типу герпетического энцефалита или менингоэнцефалита). Внеозговые локализации токсоплазмоза (например, интерстициальная пневмония, миокардит, хориоретинит и поражение органов пищеварительной системы) у больных СПИДом регистрируют в 1,5–2% случаев. Максимальное количество очагов внеозговых локализаций обнаруживают при исследовании зрительного аппарата глаза (примерно в 50% случаев). Диссеминация (по меньшей мере две локализации) происходит в 11,5% случаев. Диагностировать токсоплазмоз крайне сложно. Ликвор при спинномозговой пункции может быть интактным. Диагноз ставят на основании клинической картины, данных МРТ или КТ, а также при наличии антител к токсоплазме в сыворотке крови. Биопсию головного мозга выполняют при невозможности правильно установить диагноз. При биопсии в поражённых участках наблюдают воспаление с зоной некроза, расположенной в центре.

### **Саркома Капоши**

Саркома Капоши — многоочаговая сосудистая опухоль, поражающая кожу, слизистые оболочки и внутренние органы. Развитие саркомы Капоши связывают с вирусом герпеса человека 8-го типа, который впервые обнаружили в коже больного с этой опухолью. В отличие от эндемического и классического вариантов заболевания, эпидемическую форму саркомы регистрируют только у ВИЧ-инфицированных пациентов (преимущественно у гомосексуалистов). В патогенезе саркомы Капоши ведущую роль отводят не злокачественному перерождению клеток, а нарушению продукции цитокинов, контролирующей клеточную пролиферацию. Инвазивный рост для данной опухоли нехарактерен.

При гистологическом исследовании саркомы Капоши обнаруживают усиленную пролиферацию веретенообразных клеток, сходных с эндотелиальными и гладкомышечными клетками сосудов. Саркома у ВИЧ-инфицированных пациентов протекает неодинаково. У одних больных диагностируют лёгкую форму заболевания, у других — более тяжёлую. Клинические признаки саркомы Капоши разнообразны. Чаще всего развиваются поражения кожи, лимфатических узлов, органов пищеварительной системы и лёгких. Разрастание опухоли может приводить к лимфатическому отёку окружающих тканей. В 80% случаев поражение внутренних органов сочетается с вовлечением в патологический процесс кожи. На начальных стадиях заболевания на коже или слизистой оболочке формируются небольшие возвышающиеся красно-лиловые узлы, нередко возникающие на месте травмы. Вокруг узловых элементов иногда обнаруживают мелкие тёмные пятна или желтоватый ободок (напоминают синяки). Диагноз саркомы Капоши ставят с учётом гистологических данных. При биопсии поражённых участков отмечают пролиферацию веретенообразных клеток, диapedез эритроцитов; обнаруживают содержащие гемосидерин макрофаги, а также воспалительные инфильтраты. Одышка — первый признак поражения лёгких при саркоме Капоши, иногда наблюдают кровохарканье. На рентгенограммах грудной клетки определяют двусторонние затемнения в нижних долях лёгких, сливающиеся с границами средостения и контуром диафрагмы; нередко обнаруживают увеличение прикорневых лимфатических узлов. Саркому Капоши следует дифференцировать с лимфомами и микобактериальной инфекцией, протекающей с поражением кожи. У 50% больных диагностируют поражение органов пищеварительной системы, а в тяжёлых случаях возникает кишечная непроходимость или кровотечение. Вовлечение в патологический процесс жёлчных путей приводит к развитию механической желтухи.

### **Летальность и причины смерти**

Смерть больных ВИЧ-инфекцией наступает либо от прогрессирования вторичных заболеваний, либо от любых других сопутствующих заболеваний, не связанных с ВИЧ. Генерализованный туберкулёз — основная причина гибели больных СПИДом. Кроме того, причиной смерти считают лёгочную патологию (с последующим развитием ДН) и манифестную ЦМВИ. В последнее время регистрируют увеличение летальности вследствие цирроза печени, обусловленного развитием ВГС на фоне хронической алкогольной интоксикации. Прогрессирование хронического гепатита в цирроз у таких пациентов происходит в течение 2–3 лет.

## **ДИАГНОСТИКА**

### **Клиническая диагностика**

Для правильной диагностики ВИЧ-инфекции необходимо лабораторное подтверждение. Проводят клиническую диагностику вторичных или сопутствующих заболеваний на фоне ВИЧ-инфекции; это позволяет определить тяжесть состояния больного, показания к госпитализации и выработать тактику лечения.

### **Специфическая и неспецифическая лабораторная диагностика**

Для уточнения диагноза ВИЧ-инфекции в центрах профилактики и борьбы со СПИДом проводят иммуноблоттинг. Для подтверждения диагноза ВИЧ-инфекции используют вирусологический, молекулярно-генетический (ПЦР) и серологические методы (ИФА) и иммуноблоттинг.

Антитела к ВИЧ определяют по прошествии 2 нед с момента заражения. При регистрации первого положительного результата с помощью ИФА анализ дублируют. После получения второго положительного ответа данную сыворотку крови направляют на исследование в Центр профилактики и борьбы со СПИДом, где

проводят иммуноблоттинг. Результаты ИБ оценивают как положительные, сомнительные или отрицательные.

При обнаружении в сыворотке крови пациента антител к любым двум или трём гликопротеинам оболочки ВИЧ (gp41, gp120 и gp160) одновременно пробы считают положительными. При отсутствии в сыворотке крови антител ко всем антигенам пробы оценивают как отрицательные. Если в крови обнаруживают антитела к одному гликопротеину ВИЧ или каким-либо его протеинам, то пробы считают сомнительными, требующими проведения повторного исследования.

Выделение и идентификация культуры ВИЧ (вирусологический метод) — достоверный критерий оценки инфицирования. В силу сложности проведения данное исследование используют лишь в исключительно трудных для диагностики случаях.

Количественный вариант ПЦР позволяет оценить репликативную активность вируса; определить «вирусную нагрузку». В стадии первичных проявлений «вирусная нагрузка» составляет обычно несколько тысяч копий в 1 мл крови. В стадии вторичных заболеваний уровень ВИЧ достигает сотен тысяч копий в 1 мл сыворотки крови и миллиона копий вируса при СПИДе.

Стойкая высокая концентрация ВИЧ на ранней стадии болезни — неблагоприятный прогностический признак, свидетельствующий о чрезвычайной агрессивности вируса.

Первичная диагностика ВИЧ-инфекции — ответственная процедура, требующая тщательного анализа данных, ибо постановка неправильного диагноза может иметь тяжёлые последствия для больного (депрессивная реакция, суицидальная попытка, СПИДобоя).

Лабораторное подтверждение диагноза обязательно. Чаще используют методы выявления антител (сначала в ИФА, затем в ИБ). При получении сомнительного результата при проведении иммуноблоттинга пациент нуждается в диспансерном наблюдении и повторном обследовании.

### Стандарт диагностики

Обнаружение антител к вирусу иммунодефицита при помощи ИФА с последующим подтверждением их специфичности иммуноблоттингом — стандартная процедура.

### показания к консультациям других специалистов

Перед проведением высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) всех пациентов с ВИЧ-инфекцией осматривает терапевт, невролог, оториноларинголог и офтальмолог для определения противопоказаний к назначению тех или иных препаратов. Кроме того, больных, употреблявших ранее или применяющих постоянно психоактивные вещества, направляют на консультацию к наркологу. Всех пациентов с лёгочной патологией, особенно при неэффективности антибактериальной терапии, осматривает фтизиопульмонолог. Консультации других специалистов осуществляют по показаниям, в зависимости от выявленной патологии (вторичных или сопутствующих заболеваний), для определения объёма дополнительных обследований или решения вопроса о переводе больного в узкоспециализированное отделение или стационар.

### Пример формулировки диагноза

При постановке диагноза указывают нозологическую единицу заболевания — ВИЧ-инфекция по МКБ-10, затем — стадию ВИЧ-инфекции, фазу и вторичные заболевания. Если на фоне ВИЧ-инфекции хотя бы одно из вторичных заболеваний имеет степень проявления, соответствующую критериям синдрома приобретённого иммунодефицита, то после фазы заболевания указывают СПИД.

**Например**

Z21. ВИЧ-инфекция, стадия III (субклиническая).

B20.4. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями кандидоза.

ВИЧ-инфекция, стадия IVA, фаза ремиссии. Орофарингеальный кандидоз (в анамнезе).

B20.6. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii*.

ВИЧ-инфекция, стадия IVB, фаза прогрессирования (СПИД). Пневмоцистная пневмония, кандидоз полости рта и пищевода.

B20.2. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями цитомегаловирусного заболевания.

ВИЧ-инфекция, стадия IVB, фаза ремиссии (СПИД). Манифестная цитомегаловирусная инфекция с поражением сетчатки (в анамнезе).

**Показания к госпитализации**

Госпитализацию больных ВИЧ-инфекцией осуществляют с учётом тяжести состояния и клинических данных, в зависимости от наличия вторичного или сопутствующего заболевания.

**Режим и диета**

Режим и диету больным назначают соответственно установленным нозологическим формам.

**МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ****Этиотропная терапия**

Современный арсенал ЛС позволяет подавить вирусную репликацию у большей части больных, как правило, на довольно длительный срок и замедлить прогрессирование заболевания в стадию СПИД.

**Антиретровирусные лекарственные средства, рекомендованные к применению**

- Нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ): абакавир, зидовудин, ламивудин, диданозин, ставудин, фосфазид.
- Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ): ифавиренц (эфавиренз), невирапин, этравирин.
- Ингибиторы протеазы (ИП): атазанавир, индинавир, лопинавир/ритонавир, нелфинавир, фосампренавир, саквинавир, ритонавир (практически не используют как ИП, применяют в качестве бустера, преимущественно из класса ИП), дарунавир.
- Ингибиторы фузии (слияния): энфувиртид (табл. 18-12).

**Таблица 18-12.** Антиретровирусные лекарственные средства, дозы и схемы их применения

Препарат	Дозы и схема применения
Абакавир	300 мг 2 раза в сутки
Ампренавир	1200 мг 2 раза в сутки
Атазанавир	400 мг 1 раз в сутки
	300 мг атазанавира и 100 мг ритонавира 1 раз в сутки
Дарунавир	600 мг дарунавира и 100 мг ритонавира 2 раза в сутки
Диданозин	250 или 400 мг 1 раз в сутки в зависимости от массы тела
Зидовудин	200 мг 3 раза в сутки

Индинавир	800 мг индинавира и 100 мг (или 200 мг) ритонавира 2 раза в сутки
	800 мг 3 раза в сутки
Ифавиренц	600 мг 1 раз в сутки
Ламивудин	150 мг 2 раза в сутки
Лопинавир/ритонавир	399,9/99,9 мг 2 раза в сутки
Невирарпин	200 мг 1 раз в сутки в течение 14 дней, затем 2 раза в сутки
Нелфинавир	750 мг 3 раза в сутки
	1250 мг 2 раза в сутки
Ритонавир	100 мг или 200 мг 2 раза в сутки (используют для бустирования других ингибиторов протеаз)
Саквинавир	1200 мг 3 раза в сутки
	1000 мг саквинавира и 100 мг ритонавира 2 раза в сутки
	1500 мг саквинавира и 100 мг ритонавира 1 раз в сутки
	2000 мг саквинавира и 100 мг ритонавира 1 раз в сутки
Ставудин	30 или 40 мг 1 раз в сутки в зависимости от массы тела
Фосампренавир	1400 мг 2 раза в сутки
	700 мг фосампренавира и 100 мг ритонавира 2 раза в сутки
	1400 мг фосампренавира и 200 мг ритонавира 1 раз в сутки
Фосфазид	Используют только в России, по 400 мг 2 раза в сутки
Энфувиртид	90 мг 2 раза в сутки (подкожно)
Этравирин	200 мг 2 раза в сутки

Факторы, учитываемые при решении вопроса о назначении антиретровирусных ЛС.

- Степень иммунодефицита (оценивают на основании количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов).
- Риск прогрессирования болезни (определяют при измерении вирусной нагрузки).
- Готовность и желание пациента начать лечение.
- Осведомлённость пациента о возможных побочных эффектах препаратов и об изменении качества жизни.
- Выбор стартовой терапии для достижения стойкого вирусологического ответа и сохранение максимального выбора комбинаций препаратов для последующего использования.
- Фармакоэкономическая целесообразность выбора различных схем ВААРТ.

Для начала лечения ВИЧ-инфекции существуют определённые показания. Разработаны различные схемы употребления препаратов (схемы первого, второго и третьего ряда), составленные с учётом проведённых клинических исследований эффективности антиретровирусных ЛС (табл. 18-13 — 18-16).

Таблица 18-13. Показания к проведению высокоактивной антиретровирусной терапии

Клиническая картина	Количество CD4 <sup>+</sup> -лимфоцитов	Концентрация РНК ВИЧ в сыворотке	Рекомендации
Наличие СПИД-индикаторных заболеваний или тяжёлых симптомов	Любое значение	Любое значение	Начинают или продолжают лечение
Бессимптомное течение	Количество CD4 <sup>+</sup> -лимфоцитов превышает 350 клеток в 1 мкл	Значение вирусной нагрузки не превышает 100 000 копий/мл	Продолжают наблюдение за больным, ВААРТ не используют
		Значение вирусной нагрузки превышает 100 000 копий/мл	Необходимость назначения ВААРТ обсуждают коллегиально. ВААРТ может быть рекомендована при быстром снижении CD4 <sup>+</sup> -лимфоцитов (>50 клеток в 1 мкл в год), возрасте старше 55 лет или коинфекции ВИЧ/ВГС
	Число CD4 <sup>+</sup> -лимфоцитов составляет 201–350 клеток в 1 мкл	Значение вирусной нагрузки не превышает 20 000 копий/мл	Большинство специалистов рекомендуют отложить ВААРТ. EACS рекомендует ВААРТ вне зависимости от вирусной нагрузки
		Значение вирусной нагрузки превышает 20 000 копий/мл	ВААРТ показана
		Любое значение вирусной нагрузки	ВААРТ рекомендуют назначать при высоком риске быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции (если больной моложе 50 лет периодически употребляет психоактивные вещества внутривенно). Существует риск низкой приверженности
	Количество CD4 <sup>+</sup> -лимфоцитов не превышает 200 клеток в 1 мкл	Любой уровень вирусной нагрузки	ВААРТ рекомендуют проводить

Таблица 18-14. Схемы лечения с использованием препаратов первого ряда

По одному препарату или комбинации из граф А и В (применяют предпочтительную категорию)		
	Графа А	Графа В
Схемы выбора	ННИОТ: ифавиренц	Зидовудин и ламивудин (или комбивир*) Фосфазид и ламивудин Абакавир и ламивудин (или кивекса*) – схема выбора при возможности скрининга на HLA В*5701
	ИП: атазанавир и ритонавир	
	ИП: лопинавир или ритонавир (2 раза в день)	
	ИП: фосампренавир и ритонавир (2 раза в день)	



Альтернативные схемы	ННИОТ: невирапин	Абакавир и ламивудин (или кивекса*) Диданозин и ламивудин
	ИП: атазанавир	
	ИП: фосампренавир	
	ИП: фосампренавир и ритонавир (1 раз в день)	
	ИП: лопинавир или ритонавир (1 раз в день)	
Другие препараты, используемые иногда в терапии первого ряда	Нелфинавир	Ставудин и ламивудин
	Ритонавир и саквинавир	
	Зидовудин, ламивудин и абакавир (или тризивир*)	
	Комбивир* и абакавир	
	Зидовудин и кивекса*	

**Таблица 18-15.** Схемы терапии с использованием препаратов второго ряда (после оценки причин неудачи первой схемы лечения и проведения теста на резистентность вируса)

Начальная схема	Рекомендуемые изменения в терапии
2 НИОТ и ННИОТ	2 НИОТ (основываясь на результатах тестирования вируса на резистентность) и ИП (с ритонавиром или без)
2 НИОТ и ИП (иногда добавляют ритонавир)	2 НИОТ (основываясь на результатах тестирования вируса на резистентность) и ННИОТ
	2 НИОТ (основываясь на результатах тестирования вируса на резистентность) и альтернативный ИП (с ритонавиром, основываясь на результатах тестирования вируса на резистентность)
3 НИОТ	2 НИОТ и ННИОТ или ИП (с ритонавиром или без, основываясь на результатах тестирования)

**Таблица 18-16.** Схемы терапии с использованием препаратов третьего ряда (последующие неудачи ВААРТ)

Использованные схемы	Рекомендации для изменения терапии
2 НИОТ и ИП или 3 НИОТ	НИОТ (основываясь на результатах тестирования вируса на резистентность), ННИОТ (если ННИОТ ранее не использовали, либо тест на резистентность указывает на чувствительность вируса к препаратам) и ИП, в том числе новой генерации, например дарунавир (с ритонавиром или без, основываясь на результатах тестирования)
НИОТ, ННИОТ и ИП	Назначают более одного препарата НИОТ в сочетании с новым ИП (бустированным ритонавиром, основываясь на результатах тестирования) и энфувиртидом

Принцип подхода к лечению пациентов с ВИЧ-инфекцией — пожизненное применение антиретровирусных препаратов.

### Патогенетическая терапия и схемы лечения вторичных заболеваний, наиболее часто регистрируемых у ВИЧ-инфицированных пациентов

При лечении больных ВИЧ-инфекцией немаловажную роль играет терапия вторичных и сопутствующих заболеваний. В большинстве случаев лечение таких

болезней имеет приоритет перед началом ВААРТ, поскольку тяжесть состояния пациента определяет наличие той или иной нозологии.

### **Цитомегаловирусная инфекция**

Лечение манифестной ЦМВИ.

- Проводят трёхнедельную терапию ганцикловиром (цимевеном\*) в дозе 5 мг/кг 2 раза в сутки внутривенно медленно в течение часа.
- Назначают валганцикловир (вальцитг\*) в дозе 900 мг 2 раза в сутки внутрь в течение 3 нед (менее предпочтительно).

Лечение и вторичная профилактика активной ЦМВ-инфекции.

- Назначают цимевен\* в дозе 1 г 3 раза в сутки в течение 30 дней (энтерально).
- Применяют вальцитг\* по 900 мг 1 раз в сутки в течение 30 дней (энтерально).
- Проводят четырёхнедельную терапию цимевеном\* по 5 мг/кг 1 раз в сутки внутривенно капельно в течение часа (менее предпочтительно).

### **Герпесная инфекция, вызванная вирусом простого герпеса 3-го типа (Varicella Zoster)**

- Назначают ацикловир по 800 мг 5 раз в сутки (внутри) или по 750–1000 мг 3 раза в сутки (внутривенно).
- Применяют валацикловир по 1 г 3 раза в сутки (внутри).
- Используют фамцикловир по 500 мг 3 раза в сутки в течение 7–10 дней (внутри).

### **Пневмоцистная пневмония**

Схема выбора.

- Бисептол\* по 120 мг/кг в сутки в 4 приёма в течение 21 дня.

Альтернативные схемы.

- Клиндамицин в дозе 600–900 мг внутривенно каждые 6–8 часов.
- Клиндамицин в дозе 300–450 мг внутрь каждые шесть часов в сочетании с примахином (по 15–30 мг/кг) внутрь.

Первичная и вторичная профилактика пневмоцистной пневмонии (при уровне CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов менее 200 клеток в 1 мкл): бисептол\* в дозе 480 мг 2 раза в сутки через день до повышения количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов до 200 клеток в 1 мкл и более.

### **Токсоплазмоз (чаще диагностируют церебральную форму)**

Лечение токсоплазмоза начинают при малейшем подозрении на данное заболевание, не дожидаясь результатов обследования.

Схема выбора.

- Назначают по 2 таблетки фансидара\* 2 раза в сутки в сочетании с лейковорином\* (по 25 мг) внутримышечно через день в течение 6 нед.

Альтернативные схемы.

- Применяют бисептол\* по 60 мг/кг в сутки (в 2 приёма) в течение 6 нед.
- Используют 5-фторурацил (в дозе 1,5 мг/кг в сутки внутрь) в сочетании с клиндамицином (по 1,8–2,4 г 2 раза в сутки внутрь или внутривенно) в течение 6 нед.
- Назначают доксициклин (внутри или внутривенно по 300–400 мг в сутки) в комбинации с кларитромицином (внутри по 500 мг 2 раза в сутки) или сульфадиазином (внутри по 1000–1500 мг) каждые шесть часов в течение 1,5 мес.

### **Саркома Капоши**

ВААРТ — основной метод, позволяющий предотвратить прогрессирование заболевания и добиться клинического улучшения. При тяжёлой форме саркомы Капоши, протекающей с вовлечением в патологический процесс внутренних органов, назначают проспидин\* в дозе 100 мг внутримышечно в течение 30 дней.

### **Кандидозный стоматит**

Схема выбора.

- Пастилки клотримазола (по 10 мг 5 раз в сутки) до исчезновения симптомов.

Альтернативные схемы.

- Флуконазол по 100 мг в сутки до исчезновения симптомов.
- Нистатин в дозе 500 000 ЕД 4–5 раз в сутки до исчезновения симптомов.
- Итраконазол (суспензия) по 100 мг в сутки до исчезновения симптомов.

### **Кандидозный эзофагит**

Схема выбора.

- Флуконазол в дозе 200 мг в сутки внутрь (до 800 мг в сутки) в течение 2–3 нед.

Альтернативные схемы.

- Итраконазол в капсулах по 200 мг в сутки в течение 2–3 нед.
- Редко, как правило при невозможности назначения другой схемы, используют амфотерицин В (в дозе 0,6 мг/кг в сутки внутривенно) в течение 10–14 дней.

### **Криптококковый менингит**

Схема выбора.

- Амфотерицин В (по 0,7 мг/кг в сутки внутривенно) в сочетании с 5-флуцитозином (внутри по 100 мг/кг в сутки) в течение двух недель. Затем назначают флуконазол в дозе 400 мг в сутки в течение двух месяцев или до санации ликвора. Заключительный этап — поддерживающая терапия флуконазолом (по 200 мг в сутки) до повышения количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов до 200 клеток в 1 мкл и более.

Альтернативные схемы.

- Амфотерицин В (в дозе 0,7–1,0 мг/кг в сутки внутривенно) в течение двух недель. Затем применяют флуконазол (внутри по 400 мг в сутки) в течение 8–10 недель.
- Флуконазол (внутри по 400–800 мг в сутки) в комбинации с 5-флуцитозином (внутри по 100 мг/кг в сутки) в течение 6–10 недель.
- Используют амбизом\* (по 4 мг/кг в сутки внутривенно) в течение двух недель. Затем применяют флуконазол (по 400 мг в сутки) в течение 8–10 недель.

### **Микобактериальная инфекция**

При лечении микобактериозов, обнаруженных у ВИЧ-инфицированных пациентов, назначают стандартные препараты и используют обычные схемы дозирования.

Особенности терапии микобактериальной инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов.

- При уменьшении количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов (менее 100 клеток в 1 мкл) пациентам назначают рифампицин или рифабутин не реже 3 раз в неделю, поскольку более редкий приём препаратов приводит к формированию резистентности возбудителя. Длительность лечения определяют индивидуально.
- При сильном снижении количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов (меньше 100 клеток в 1 мкл) для терапии туберкулёза используют не менее четырёх препаратов в течение 2 мес; затем оставляют два препарата (их применяют в течение 4,5 мес). Если при анализе мокроты после 2 мес лечения получают положительные результаты, то терапию проводят в течение последующих 7 мес.
- При обнаружении внелёгочных форм туберкулёза назначают стандартные схемы лечения туберкулёза лёгких. Исключение составляют милиарный туберкулёз, туберкулёз костей и суставов, туберкулёзный менингит (лечение проводят в течение 12 мес).
- Нельзя одновременно начинать лечение туберкулёза и ВИЧ-инфекции вследствие наложения побочных эффектов используемых препаратов, неблагоприятных лекарственных взаимодействий, требований к соблюдению режима приёма ЛС и вероятности парадоксальных реакций, связанных с восстановлением иммунной системы. ВААРТ и противотуберкулёзное лечение можно начинать одновременно при резком уменьшении CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов

до 50 клеток в 1 мкл (если пациент хорошо переносит противотуберкулёзную терапию).

- Не рекомендуют при проведении противотуберкулёзной терапии использовать ИП и ННИОТ, за исключением ифавиренца, ритонавира и комбинации ритонавира и саквинавира.

### Гепатит

Начальный этап противовирусной терапии ХГС у больных ВИЧ-инфекцией представлен в таблице (табл. 18-17).

**Таблица 18-17.** Начальные этапы противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Количество CD4 <sup>+</sup> -лимфоцитов (клеток в мкл)	Принципы лечения ХГС и ВИЧ-инфекции
≤200	БААП целесообразно провести до начала лечения ХГС, учитывая высокий риск возникновения оппортунистических инфекций, а также возможность снижения числа CD4 <sup>+</sup> -лимфоцитов на фоне интерферонотерапии
201–500	При увеличении количества CD4 <sup>+</sup> -лимфоцитов до 350 в 1 мкл и выше можно начинать лечение ХГС, в остальных случаях вопрос решают коллегиально. Лечение вторичных заболеваний имеет приоритетное значение перед противовирусной терапией вирусного гепатита (вопрос лечения рассматривают позднее)
≥500	Риск прогрессии инфекции невысок, и БААП можно отсрочить. Наиболее предпочтительно начать лечение ХГС

Назначение иммуноглобулинов больным ВИЧ-инфекцией можно рассматривать как патогенетическую терапию.

Показания к применению иммуноглобулинов.

- Иммунодефицит (с заместительной целью).
- Идиопатические тромбоцитопении с аутоиммунным механизмом развития (по 20 г белка в сутки).
- Тяжёлые бактериальные и вирусные вторичные и сопутствующие заболевания.

Дозы препаратов и курс лечения зависят от степени иммунодефицита, тяжести состояния пациента, а также препарата группы иммуноглобулинов.

- Иммуноглобулин человека нормальный (гамимун Н\*), иммуноглобулин IG VENA N I.V. Разовая доза составляет 25–50 мл (внутривенно капельно), производят от трёх до десяти инфузий. Повторное введение осуществляют только через 24 ч (или 48 ч, или через 72 ч).
- Октагам\* назначают по 200–400 мг/кг (внутривенно) каждые 3–4 нед.

### МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ЭКСПЕРТИЗА

При проведении медико-социальной экспертизы ВИЧ-инфицированных пациентов учитывают выраженность клинических признаков заболевания (стадию ВИЧ-инфекции). Социальные причины — невозможность дальнейшего выполнения работы (например, хирург, стоматолог, акушер-гинеколог, реаниматолог, медицинский персонал, производящий парентеральные манипуляции, работники станции переливания крови и заводов биомедицинских препаратов, в профессиональную обязанность которых входит приготовление препаратов для парентерального введения) — основание для определения стойкой утраты трудоспособности. В случае невозможности профессиональной переориентации указанных лиц может быть оформлена III группа инвалидности.

Вопросы временной нетрудоспособности решают строго индивидуально, на основании тяжести и продолжительности различных клинических признаков, руковод-

ствуясь «Инструкцией о правилах экспертизы временной нетрудоспособности для застрахованных лиц», с последующими дополнениями и исправлениями.

Для определения степени стойкой утраты трудоспособности больных ВИЧ-инфекцией используют индекс Карновского.

- Если индекс Карновского составляет 100–90%, то активность пациента полностью сохранена.
- Способность пациента к напряжённой физической работе ограничена (может выполнять лёгкую работу) при значении индекса 80–70%.
- Если величина индекса Карновского не превышает 60–30%, то пациент способен передвигаться и ухаживать за собой, но не может работать (лежит или сидит менее 50% периода бодрствования).
- Ограничение способности ухаживать за собой, пациент лежит или сидит более 50% времени бодрствования — значение индекса составляет 40–30%.
- Индекс Карновского не превышает 20–10%; при этом больной полностью обездвижен и не может ухаживать за собой.

В течение стадии первичных клинических проявлений ВИЧ-инфекции (стадии II и III) трудоспособность пациентов полностью сохранена (индекс Карновского — 90–100%).

На стадии вторичных заболеваний (стадия IVA) трудоспособность больных также сохранена полностью (индекс Карновского — 90–100%). Вместе с тем у некоторых пациентов отмечают развитие стойких астенических расстройств и формирование психоорганического синдрома; это приводит к снижению способности к трудовой деятельности в полном объёме (индекс Карновского — 70–80%). В таком случае, учитывая характер профессиональной деятельности, рекомендуют оформить больному III группу инвалидности.

На более поздних стадиях ВИЧ-инфекции (стадия IVB) отмечают учащение рецидивов вторичных заболеваний и возникает необходимость в госпитализации (неоднократно) большинства больных, что приводит к стойкой утрате трудоспособности (индекс Карновского — 50–80%). В таком случае пациента переводят на II или III группу инвалидности. Исключение составляют стойкие поражения периферической нервной системы с выраженными нарушениями двигательных функций (индекс Карновского составляет 10–40%). Пациенту оформляют I группу инвалидности.

На стадии вторичных заболеваний (стадия IVB) у всех больных обнаруживают стойкое нарушение трудоспособности (индекс Карновского — 10–50%). В зависимости от характера и тяжести поражений рекомендуют устанавливать I или II группу инвалидности.

### Диспансеризация

Согласно действующему законодательству РФ, пациенты имеют право на доступное медицинское обследование, выполняемое для обнаружения ВИЧ-инфекции, на получение медицинской помощи в соответствии с «Программой государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи» и на бесплатные медикаменты. С целью организации медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией и для увеличения продолжительности и улучшения качества их жизни, а также для проведения противоэпидемических мероприятий необходимо обеспечить максимальный охват диспансерным наблюдением ВИЧ-инфицированных пациентов.

Все обследования ВИЧ-инфицированного пациента выполняют только после получения добровольного информированного согласия. Рекомендуют активно приглашать ВИЧ-инфицированных пациентов на периодические обследования, но при этом нельзя нарушать права людей на отказ от обследования и лечения. Пациент также имеет право на выбор медицинского учреждения.

Диспансеризацию ВИЧ-инфицированных пациентов проводят, руководствуясь нормативными документами.

- Приказ № 170 Минздравмедпрома РФ «О мерах по совершенствованию профилактики и лечения ВИЧ-инфекции в Российской Федерации» от 16 августа 1994 года.
- Приказ № 474 Минздравсоцразвития РФ «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным болезнью, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)» от 9 июля 2007 года.
- Приказ № 475 Минздравсоцразвития РФ «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным болезнью, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) (при оказании специализированной медицинской помощи)» от 9 июля 2007 года.

Диспансерное наблюдение ВИЧ-инфицированных больных осуществляют в амбулаторно-поликлинических условиях по месту проживания либо в ЛПУ (для постоянного оказания медицинской помощи пациенту прикрепляют, например, к поликлинике или госпиталю).

При постановке ВИЧ-инфицированного пациента на диспансерный учёт необходимо ознакомить его с алгоритмом и целью диспансерного наблюдения, графиком посещения лечащего врача и узких специалистов, возможностью выполнения лабораторных и инструментальных исследований. При этом необходимо согласие пациента на проведение диспансерного наблюдения (или отказ от медицинской помощи) в письменном виде.

#### **Мероприятия, проводимые при первичном обследовании**

- Осмотр лечащим врачом (консультирование, сбор анамнеза, полное физикальное обследование).
- Регистрация вторичных заболеваний, их динамики и течения.
- Регистрация сопутствующих заболеваний.
- Оценка качества жизни пациента (по шкале Карновского).
- Рентгенография органов грудной клетки (если исследование не выполняли в течение последних шести месяцев).
- УЗИ органов брюшной полости (печень, жёлчный пузырь, поджелудочная железа) и почек.
- ЭКГ.
- Консультация офтальмолога (исследуют глазное дно).
- Консультация оториноларинголога (исследуют остроту слуха и вестибулярную функцию).
- Консультация невропатолога.
- Консультация стоматолога.
- Консультация гинеколога (для женщин).
- Исследование сыворотки или плазмы крови на антитела к ВИЧ с помощью метода ИФА.
- Общий анализ крови (гемоглобин и гематокрит; тромбоциты, эритроциты и лейкоциты; лейкоцитарная формула; СОЭ).
- Биохимический анализ крови (креатинин и мочевины; активность АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, КФК, амилазы или липазы; билирубин и его фракции; глюкоза, общий белок и фракции).
- Общий анализ мочи.
- Определения маркёров вирусных гепатитов В, С, дельта.
- Серологический анализ — для обнаружения маркёров сифилиса, антител к цитомегаловирусу, токсоплазме, ВПГ, *P. carinii*.
- Исследование кала на яйца глистов и простейших; посев для диагностики сальмонеллёза.
- Проба с туберкулином.

- Иммунологическое обследование (иммунный статус).
- Определение концентрации РНК ВИЧ в сыворотке крови.

Повторные плановые обследования проводят для своевременного выявления показаний к назначению антиретровирусной терапии (или для её коррекции). Объём планового повторного обследования зависит от стадии болезни и уровня CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов.

Сроки проведения повторных осмотров представлены в таблице (табл. 18-18).

**Таблица 18-18.** Сроки диспансеризации

Стадия болезни	Количество CD4 <sup>+</sup> -лимфоцитов в 1 мкл крови	Интервал (в неделях)
II, III	≥500	24
	≤500	12
	Неизвестно	24
IVA, IVБ	≥500	24
	≤500	12
	Неизвестно	12
IVB (СПИД)		В зависимости от клинической картины

Консультации узких специалистов (стоматолог, офтальмолог, невролог) рекомендуют проводить раз в полгода, осмотр другими специалистами — по показаниям.

Исследование для обнаружения маркёров ВГВ и ВГС и сифилиса выполняют также раз в полгода.

Рентгенографию органов грудной клетки и УЗИ органов брюшной полости проводят раз в год (при увеличении количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов больше 500 клеток в 1 мкл) или 2 раза в год (при снижении числа CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов до 500 клеток в 1 мкл и менее).

Исследование головного мозга с помощью метода КТ или МРТ рекомендуют выполнять по показаниям при резком снижении количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов (менее 200 клеток в 1 мкл).

Внеплановые обследования необходимо проводить при обнаружении любых признаков прогрессирования ВИЧ-инфекции или при развитии сопутствующих заболеваний. По решению лечащего врача выполняют дополнительные исследования.

## Прогноз

Прогноз заболевания, вызванного вирусом иммунодефицита человека, в целом неблагоприятный, поскольку препараты, приводящие к полной элиминации вируса, отсутствуют. Внедрение ВААРТ позволило резко уменьшить число летальных исходов и значительно увеличить продолжительность и качество жизни ВИЧ-инфицированных пациентов.

Тактика проведения диагностических и лечебных мероприятий по оказанию медицинской помощи при болезни, вызванной ВИЧ у взрослого населения представлена в табл. 18-19–18-21.



Таблица 18-19. Тактика проведения лечебно-диагностических мероприятий при первичном обращении ВИЧ-инфицированного человека за медицинской помощью

Код по МКБ-10 и наименование заболевания	Консультация специалиста или диагностическое исследование	Кратность выполнения процедуры	Цель консультации или исследования	Мероприятия	Примечания
B20. Болезнь, вызванная ВИЧ, проявляющаяся в виде инфекционных и паразитарных болезней B21. Болезнь, вызванная ВИЧ, проявляющаяся в виде злокачественных новообразований B22. Болезнь, вызванная ВИЧ, проявляющаяся в виде других уточнённых болезней B23. Болезнь, вызванная ВИЧ, состоящая из B24. Болезнь, вызванная ВИЧ, неуточнённая Z21. Бессимптомный инфекционный статус, вызванный ВИЧ	Консультация инфекциониста	При каждом обращении	Сбор анамнеза и жалоб Проведение общего осмотра	При отсутствии негативных клинических и параклинических изменений рекомендуются дистансерное наблюдение не менее двух раз в год  При наличии клинических показаний (длительная лихорадка, выраженная интоксикация, недостаточность функций основных органов и систем организма, наличие активной фазы установленного заболевания и пр.) показана госпитализация в стационар, в том числе специализированный, по профилю установленного заболевания	При наличии показаний (по рекомендации нарколога) лечение в территориальный наркологический диспансер или наркологический стационар  Дистансеризацию больных проводят в Центре профилактики и борьбы со СПИДом и/или в КИЗ территориальной поликлиники, а также врачами-специалистами по профилю выявленных вторичных и сопутствующих заболеваний
	Консультация гинеколога (для женщин)	По показаниям	Получение влагалищного и цервикального мазков		
	Консультация нарколога	По показаниям и/или при наличии в анамнезе данных об употреблении психоактивных веществ или алкоголя	Сбор наркологического анамнеза, выявление жалоб. Определение тактики лечения алкоголизма/наркомании		
	Консультация психиатра				
	ИФА Иммуноблоттинг	Согласно стандартам специализированной медицинской помощи	Обнаружение антител к ВИЧ/белковых антигенов ВИЧ в сыворотке крови		
	Общий анализ крови	При первичном обращении, далее — по мере необходимости, но не реже двух раз в год	Рутинное исследование		
	Общий анализ мочи				
	Биохимический анализ крови (натощак)	При первичном обращении, далее — по мере необходимости, но не реже двух раз в год	Общий белок Билирубин АЛТ АСТ ЛДГ Глюкоза		
	Иммунный статус	При первичном обращении пациента	Оценка клеточного и гуморального иммунитета		
		До начала лечения (ВААРТ) Через месяц; через три месяца; через 4–6 мес после начала или изменения терапии			

Продолжение табл. 18-19

	Вирусная нагрузка	Каждые 2–4 мес при проведении постоянной терапии	Определение концентрации РНК ВИЧ в сыворотке крови	При обнаружении острого вирусного гепатита, а также при тяжёлых поражениях печени БААРТ следует отложить (даже если эта терапия показана) В случае ХГС количество CD4 <sup>+</sup> -лимфоцитов — параметр, определяющий тактику ведения больного коинфекцией ВИЧ/ВГС Противовирусное лечение ХГВ у ВИЧ-инфицированных пациентов, нуждающихся в БААРТ, основывается на результатах анализа концентрации ДНК HBV в сыворотке крови	Лечение проводят в рамках стандартов специализированной медицинской помощи при данных гепатитах (см. Методическое письмо МЗ и СР РФ № 163-РХ от 20 января 2006 года «Противовирусная терапия ХГВ и ХГС у ВИЧ-инфицированных пациентов»)
		До начала лечения (БААРТ)			
		Через 1–2 мес после начала или изменения терапии			
	Маркёры вирусных гепатитов	Каждые 3–4 мес при постоянной терапии	Определение поверхностного антигена гепатита В (HbsAg)	Определение антител класса IgG к антигенам HAV (anti-HAV IgG)  Определение антител к антигенам HCV (anti-HCV)	БААРТ показана, но приоритетным является лечение токсоплазмоза
		При обращении у ранее необследованного больного; далее — при подозрении на острый гепатит			
	anti- <i>T. gondii</i> IgG	У пациентов с отрицательным результатом в прошлом и при подозрении на токсоплазмоз	Определение антител класса IgG к <i>T. gondii</i>	При наличии СПИД-индикаторных заболеваний и тяжёлых симптомов, связанных с ВИЧ-инфекцией, вне зависимости от уровня CD4 <sup>+</sup> -лимфоцитов и вирусной нагрузки, рекомендуют проводить БААРТ	
	anti-ЦМВ IgG	При обращении у ранее необследованного пациента; далее — по показаниям	Определение антител класса IgG к ЦМВ		

Окончание табл. 18-19

	anti- <i>T. pallidum</i>	При обращении у ранее необследованного пациента; далее — по показаниям	Определение антител к <i>T. pallidum</i>		
	Реакция Манту с использо- ванием 5 ТЕ очищенно- го туберкулина	При подозрении на тубер- кулез	Выявление инфицирован- ных туберкулезом в груп- пах высокого риска	Лечение ВААРТ показано на основании общих критериев, однако лечение туберкулеза является приоритетным	Проводят в противотуберку- лезном диспансере по месту регистрации
	УЗИ органов брюшной полости и почек	Два раза в год и по пока- заниям	Диагностика вторичных и сопутствующих заболеваний		
	Рентгенография органов грудной клетки	Один раз в год и по пока- заниям			
	ЭКГ	Один раз в год и по пока- заниям			
					Перед началом ВААРТ необ- ходимо провести дополни- тельное обследование

Таблица 18-20. Тактика проведения лечебно-диагностических мероприятий при обращении ВИЧ-инфицированного пациента за медицинской помощью

Методы лечения и группы используемых ЛС	Цель лечения	Диспансеризация	Примечание
Средства для лечения и профилактики инфекций (антибактериальные, фунгицидные, противовирусные, антипротозойные, антигельминтные и противотуберкулезные препараты)	Продление жизни Улучшение качества жизни Максимально возможное снижение вирусной нагрузки в течение длительного времени; в течение месяца ожидают адекватный вирусологический ответ (цель — добиться снижения уровня вирусной нагрузки до неопределяемого уровня (менее 50 или 400 копий/мл, в зависимости от чувствительности методики) Восстановление иммунной системы — ожидают увеличение количества CD4 <sup>+</sup> -лимфоцитов на 50 клеток в 1 мкл (и более) за 24 нед (6 мес) после начала или изменения терапии Возможно дополнительное ежегодное увеличение количества CD4 <sup>+</sup> -лимфоцитов	После выписки из стационара больные направляются в Центр профилактики и борьбы со СПИДом (по месту регистрации или в КИЗ территориальных поликлиник)	При госпитализации пациента приоритетной задачей считают лечение вторичных и сопутствующих заболеваний (даже при наличии показаний к ВААРТ) ВААРТ можно отложить до купирования острых симптомов ВИЧ-инфекции, при плохой переносимости антиинфекционных и противовирусных препаратов и наличии лабораторных симптомов, развившихся на фоне этих заболеваний (ВААРТ противопоказана) ВААРТ следует начинать в стационаре только при наличии показаний и хорошей переносимости препаратов для лечения сопутствующих заболеваний, а также при отсутствии противопоказаний к началу лечения (продолжительность госпитализации пациента составляет месяц и более) При одновременном лечении сопутствующих или вторичных заболеваний и ВИЧ-инфекции следует учитывать лекарственные взаимодействия препаратов и корректировать дозы при развитии той или иной органный недостаточности Амбулаторную помощь осуществляют после выписки из стационара
Средства для лечения неопластических процессов	Сохранение возможности использования широкого спектра антиретровирусных препаратов Максимальное снижение риска развития побочных эффектов и токсического действия препаратов и облегчение режима лечения Сохранение трудоспособности пациента на максимально длительный срок		Эпизодическое повышение уровня вирусной нагрузки от 50 до 200 копий/мл не означает вирусологической неудачи; это не основание для изменения терапии (если значение вирусной нагрузки возвращается к неопределяемому уровню) В 20% случаев отмечают разнонаправленность ожидаемых изменений между количеством CD4 <sup>+</sup> -лимфоцитов и уровнем вирусной нагрузки
Симптоматические средства для проведения дезинтоксикационной, дегидратационной, спазмолитической и гормональной терапии; седативные и витаминные препараты			
Дополнительное специфическое медикаментозное лечение — иммунокорректоры (иммуноглобулин человеческого нормальный) и стимуляторы кроветворения			
Дополнительные физические и активные методы лечения (гипербарическая оксигенация; гемосорбция; плазмаферез и лазеротерапия)			

Таблица 18-21. Дополнительные методы обследования ВИЧ-инфицированных пациентов

Дополнительные медицинские манипуляции		Кратность выполнения и причина
Лабораторная диагностика	Гемостазиограмма	Раз в год или чаще (по клиническим показаниям)
	Определение маркёров других вирусных гепатитов (Е, G, TTV)	
	Посев крови на стерильность	
	Посев мокроты на флору	
	Посевы биологических сред на флору и определение чувствительности к антибиотикам	
	Микроскопия мокроты (с окраской по Граму и Цилю–Нильсену)	
	Определение ДНК ЦМВ а методом ПЦР	
Инструментальная диагностика	УЗИ органов малого таза, лимфатических узлов, крупных сосудов, сердца	Раз в год или чаще (по клиническим показаниям)
	МРТ, КТ	
	ЭГДС	
	Биопсия лимфатических узлов, печени и других органов	
	ФБС	
	Спинномозговая пункция	
Процедуры, выполняемые перед назначением ВААРТ	Консультации невролога, офтальмолога, оториноларинголога, нарколога, терапевта, при необходимости эндокринолога и нефролога	При первичном обращении пациента, затем каждые 3–6 мес и по клиническим показаниям
	Определение уровня лактата в сыворотке крови	Только при наличии симптомов лактацидоза
	Определение натошак общего уровня холестерина, липопротеины высокой и низкой плотности, триглицеридов; содержание глюкозы крови (натошак)	При первичном обращении пациента, затем каждые 3–6 мес и по клиническим показаниям
	Резистентность к препаратам (с помощью метода генотипирования)	До начала ВААРТ

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Белозёров Е.С., Змушко Е.И. ВИЧ-инфекция. — 2-е изд. — СПб.: Питер, 2003. — 368 с.
- Бессараб Т.П. Аспекты ВИЧ-инфекции и СПИД в оториноларингологии // Вестн. оторинолар. — 2004. — № 1. — С. 15–23.
- Литвинова Н.Г., Кравченко А.В., Шахильдян В.И. и др. Поражения нижних дыхательных путей у больных ВИЧ-инфекцией // Эпидемиология и инфекц. болезни: Науч.-практ. журн. — 2004. — № 4. — С. 24–27.
- Лысенко А.Я., Турьянов М.Х., Лавдовская М.В., Подольский В.М. ВИЧ-инфекция и СПИД-ассоциируемые заболевания. — М.: Рарогъ, 1996. — 624 с.
- Мазус А.И., Голиусов А.А., Панкова Г.Ю., Мартынов Ю.В. ВИЧ-инфекция: динамика эпидемического процесса // Рос. мед. журн. — 2006. — № 4. — С. 3–7.
- Мазус А.И., Мартынов Ю.В., Панкова Г.Ю. ВИЧ-инфекция: эпидемиологическая ситуация на территории Московского мегаполиса // Рос. мед. журн. — 2004. — № 2. — С. 9–12.

Покровский В.В., Ермак Т.Н., Беляева В.В., Юрин О.Г. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение / Под общ. ред. В.В. Покровского. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2000. — 496 с.

Рахманова А.Г. ВИЧ-инфекция (клиника и лечение). — СПб.: СПИД, секс, здоровье, 2000. — 367 с.

Рахманова А.Г., Воронин Е.Е., Фомин Ю.А. ВИЧ-инфекция у детей. — СПб.: Питер, 2003. — 448 с.

Сельцовский А.П., Поляков С.В., Мазус А.И. и др. ВИЧ/СПИД в России: тенденции, проблемы, меры противодействия // Соц. профилактика и здоровье: Науч.-практ. журн. — 2005. — № 3. — С. 4–18.

John G. Bartlett, Joel E. Gallant. Medical Management of HIV Infection // Gallant of the Johns Hopkins University. Division of Infectious Diseases. — 07-2007. — P. 455.

## ГРИПП

Грипп (*Grippus, Influenza*) — острая инфекционная болезнь с аэрозольным механизмом передачи возбудителя, характеризующаяся массовым распространением, кратковременной лихорадкой, интоксикацией и поражением воздухоносных путей, а также большой частотой возникновения осложнений.

### КОДЫ ПО МКБ-10

J10. Грипп, вызванный идентифицированным вирусом гриппа.

J10.0. Грипп с пневмонией, вирус гриппа идентифицирован.

J10.1. Грипп с другими респираторными проявлениями, вирус гриппа идентифицирован.

J10.8. Грипп с другими проявлениями, вирус гриппа идентифицирован.

J11. Грипп, вирус не идентифицирован.

J11.0. Грипп с пневмонией, вирус не идентифицирован.

J11.1. Грипп с другими респираторными проявлениями, вирус не идентифицирован.

J11.8. Грипп с другими проявлениями, вирус не идентифицирован.

### ЭТИОЛОГИЯ

Возбудители гриппа — ортомиксовирусы (семейство *Orthomyxoviridae*) — РНК-содержащие сложноорганизованные вирусы. Получили свое название из-за сродства к мукопротеидам поражаемых клеток и способности присоединяться к гликопротеинам — поверхностным рецепторам клеток. Семейство включает род *Influenzavirus*, содержащий вирусы 3 серотипов: А, В и С.

Диаметр вирусной частицы 80–120 нм. Вирион сферической формы (реже нитевидный). В центре вириона расположен нуклеокапсид. Геном представлен однонитевой молекулой РНК, имеющей у серотипов А и В по 8 сегментов и 7 сегментов у серотипа С.

Капсид состоит из нуклеопротеина (NP) и белков полимеразного комплекса (Р). Нуклеокапсид окружён слоем матричных и мембранных белков (М). Снаружи этих структур расположена наружная липопротеиновая оболочка, несущая на своей поверхности сложные белки (гликопротеины): гемагглютинин (Н) и нейраминидазу (N).

Таким образом, вирусы гриппа имеют внутренние и поверхностные антигены. Внутренние антигены представлены NP- и М-белками; это типоспецифические антигены. Антитела к внутренним антигенам не оказывают существенного защитного действия. Поверхностные антигены — гемагглютинин и нейраминидаза — определяют подтип вируса и индуцируют продукцию специфических защитных антител.

Для вирусов серотипа А характерна постоянная изменчивость поверхностных антигенов, причём изменения Н- и N-антигенов происходят независимо друг от друга. Известно 15 подтипов гемагглютинина и 9 — нейраминидазы. Вирусы серо-

типа В более стабильны (выделяют 5 подтипов). Антигенная структура вирусов серотипа С не подвержена изменениям, нейраминидаза у них отсутствует.

Необычайная изменчивость вирусов серотипа А обусловлена двумя процессами: антигенным дрейфом (точечные мутации в сайтах генома, не выходящие за пределы штамма) и шифтом (полное изменение структуры антигена с образованием нового штамма). Причина антигенного шифта — замена целого сегмента РНК в результате обмена генетическим материалом между вирусами гриппа человека и животных.

Согласно современной классификации вирусов гриппа, предложенной ВОЗ в 1980 г., принято описывать серотип вируса, его происхождение, год выделения и подтип поверхностных антигенов. Например: вирус гриппа А, Москва/10/99/Н3 N2.

Вирусы серотипа А обладают наиболее высокой вирулентностью и имеют наибольшее эпидемиологическое значение. Их выделяют от человека, животных и птиц. Вирусы серотипа В выделяют только от людей; по вирулентности и эпидемиологической значимости они уступают вирусам серотипа А. Вирусам гриппа С присуща низкая репродуктивная активность.

В окружающей среде устойчивость вирусов средняя. Они чувствительны к высоким температурам (более 60 °С), действию ультрафиолетового излучения и жирорастворителей, однако некоторое время сохраняют вирулентные свойства при низких температурах (в течение недели не погибают при температуре 40 °С). Чувствительны к табельным дезинфектантам.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Основной источник вируса — больной гриппом человек с клинически выраженной или стёртой формами течения заболевания. Эпидемиологическая значимость больного человека определяется количеством вируса в отделяемом верхних дыхательных путей и выраженностью катарального синдрома. В инкубационном периоде заболевания рассеивание вирусов неинтенсивное. Отсутствие катаральных симптомов ограничивает распространение вирусов в окружающей среде (поэтому эпидемиологическая опасность больного незначительна). Больные дети с тяжёлым течением болезни — наиболее интенсивный источник вируса. Однако они представляют меньшую эпидемиологическую опасность, чем взрослые с более лёгким течением болезни, так как взрослые могут иметь множественные контакты дома, в транспорте и на работе. После 7 сут течения заболевания выделить вирус от больного в большинстве случаев не удаётся.

Длительное выделение вируса выявляют у больных с тяжёлым и осложнённым течением заболевания. При определённых условиях вирусы серотипов H1N1, H2N2 и H3N2 могут выделяться от больных в течение 3–4 нед, а вирусы гриппа В — до 30 сут. Остаточные катаральные явления в дыхательных путях способствуют передаче возбудителя окружающим, поэтому реконвалесценты могут служить источником вируса в здоровых коллективах. Источником вируса могут также оказаться лица с клинически не выраженной формой инфекционного процесса и транзитные вирусоносители.

Эпидемиологическая значимость инфицированного человека прямо зависит от степени выраженности катаральных симптомов. По данным лабораторных исследований, 50–80% взрослых людей, инфицированных вирусами гриппа (о чём свидетельствует рост титра специфических антител), не обращаются за медицинской помощью (у детей этот процент меньше). Многие инфицированные вирусом гриппа люди не отмечают признаков заболевания или переносят его в лёгкой форме. Эта группа пациентов представляет эпидемиологически наиболее значимый источник возбудителя.

Механизм передачи вируса — аэрозольный. Путь передачи — воздушно-капельный. Роль воздушно-пылевого пути невелика. Из повреждённых клеток



эпителия дыхательных путей вирус попадает в воздух с каплями слюны, слизи и мокроты при дыхании, разговоре, плаче, кашле и чихании. Сохранность вируса гриппа в воздушной среде зависит от степени дисперсности аэрозоля, содержащего вирусные частицы, а также от воздействия на него света, влаги, высоких температур. Возможно заражение через предметы, загрязнённые выделениями больного (игрушки, посуду, полотенца и др.).

Вирус сохраняет свою жизнеспособность и вирулентность в жилых помещениях в течение 2–9 ч. С уменьшением относительной влажности воздуха срок выживания вируса увеличивается, а при повышении температуры воздуха до 32 °С — уменьшается до 1 ч. Важное значение имеют данные о сроках выживания вируса гриппа на объектах внешней среды. Вирусы гриппа А (Бразилия) 11/78 (H1N1) и В (Иллинойс) 1/79 сохранялись на металле и пластмассе 24–48 ч, а на бумаге, картоне и тканях — 8–12 ч. Вирусы оставались жизнеспособными и вирулентными на руках человека в течение 5 мин. В мокроте вирус гриппа сохраняет вирулентность 2–3 нед, а на поверхности стекла — до 10 сут.

Таким образом, опасность заражения людей вирусом гриппа воздушно-капельным путём сохраняется в среднем в течение 24 ч после его выделения из организма больного.

Восприимчивость людей к гриппу высокая. До настоящего времени нет убедительных данных о наличии генетически обусловленной устойчивости людей к вирусам гриппа А и В. Однако это справедливо для первого контакта с патогеном. По причине широкого распространения вируса гриппа у новорождённых выявляют специфичные к вирусу гриппа антитела, полученные от матери через плаценту и молоко, обуславливающие временную резистентность. Титры противовирусных антител в крови ребёнка и матери практически одинаковы. Материнские антитела к вирусу гриппа выявляют у детей, получающих грудное молоко, до 9–10 мес жизни (однако титр их постепенно снижается), а при искусственном вскармливании — только до 2–3 мес. Пассивный иммунитет, полученный от матери, — неполноценный, поэтому при вспышках этого заболевания в родильных домах заболеваемость у новорождённых выше, чем среди их матерей. Постинфекционный иммунитет типоспецифичен: при гриппе А сохраняется не менее трёх лет, при гриппе В — 3–6 лет.

Для гриппа характерно эпидемическое, а нередко и пандемическое распространение в относительно короткие сроки, что зависит от следующих факторов:

- ✦ высокой частоты лёгких форм заболевания и коротким инкубационным периодом;
- ✦ аэрозольного механизма передачи возбудителя;
- ✦ высокой восприимчивости людей к возбудителю;
- ✦ появления в каждой эпидемии (пандемии) нового серовара возбудителя, к которому население не имеет иммунитета;
- ✦ типоспецифичности постинфекционного иммунитета, не дающего защиты от других штаммов вируса.

Антигенный дрейф обуславливает периодичность эпидемий (продолжительность 6–8 нед). Эпидемические подъёмы в осенне-зимний период связывают с общими факторами, определяющими сезонную неравномерность заболеваемости ОРЗ. Результат антигенного шифта — возникновение пандемий.

## **МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ**

### **Специфические**

Для специфической профилактики гриппа используют живые или инактивированные вакцины. Вакцинацию проводят в осенне-зимний период. Защитный эффект сохраняется не менее года. В настоящее время применяют инактивированные гриппозные вакцины, обладающие низкой реактогенностью, высокой

степенью безопасности и достаточной иммуногенностью. Вакцинация снижает уровень заболеваемости и способствует более лёгкому неосложнённому течению заболевания.

### Неспецифические

Профилактику гриппа сводят к изоляции пациентов, оказанию врачебной помощи на дому при появлении эпидемических вспышек. На время эпидемии в стационарах отменяют визиты к больным, ограничивают посещение детьми зрелищных мероприятий. Лица, находящиеся в постоянном контакте с больным, должны носить 4-слойные марлевые повязки (маски) как в больницах, так и в домашних условиях.

Для неспецифической профилактики применяют:

- ✧ химиопрепараты [римантадин, осельтамивир, арбидол\* (метилфенилтио-метил-диметиламинометил-гидроксиброминдол карбоновой кислоты этиловый эфир)];
- ✧ иммунопрепараты (препараты интерферона и индукторы интерферона).

Применяют методы и средства, предупреждающие заражение (адаптогены, витамины, закаливание).

Необходимо проветривать помещение, где находятся больные. Рекомендовано ультрафиолетовое облучение и влажная обработка помещений 0,2–0,3% раствором хлорамина Б\*или другими дезинфицирующими средствами. Бельё, полотенца и носовые платки больных необходимо кипятить, а полы и мебель следует обрабатывать дезинфицирующими растворами.

### ПАТОГЕНЕЗ

Вирус гриппа обладает эпителиотропными свойствами. Попадая в организм, он репродуцируется в цитоплазме клеток цилиндрического эпителия слизистой оболочки дыхательных путей. Репликация вируса происходит быстро, в течение 4–6 ч, чем объясняется короткий инкубационный период. Поражённые вирусом гриппа клетки дегенерируют, некротизируются и отторгаются. Инфицированные клетки начинают вырабатывать и выделять интерферон, препятствующий дальнейшему распространению вируса. Защите организма от вирусов способствуют неспецифические термолabile В-ингибиторы и секреторные антитела класса IgA. Метаплазия цилиндрического эпителия снижает его защитную функцию. Патологический процесс охватывает ткани, выстилающие слизистые оболочки и сосудистую сеть. Эпителиотропность вируса гриппа клинически выражена в виде трахеита, но поражение может затрагивать крупные бронхи, иногда гортань или глотку. Уже в инкубационном периоде выражена вирусемия, продолжающаяся около 2 сут. Клинические проявления вирусемии — токсические и токсико-аллергические реакции. Такое действие оказывают как вирусные частицы, так и продукты распада эпителиальных клеток. Интоксикация при гриппе обусловлена в первую очередь накоплением эндогенных биологически активных веществ (простагландина E2, серотонина, гистамина). Установлена роль свободных радикалов кислорода, поддерживающих воспалительный процесс, лизосомальных ферментов, а также протеолитической активности вирусов в реализации их патогенного действия.

Главное звено патогенеза — поражение кровеносной системы. Изменениям в большей степени подвержены сосуды микроциркуляторного русла. Вследствие токсического действия вируса гриппа и его компонентов на сосудистую стенку повышается её проницаемость, что обуславливает появление у больных геморрагического синдрома. Повышение сосудистой проницаемости и повышенная «ломкость» сосудов приводят к отёку слизистой оболочки дыхательных путей и лёгочной ткани, множественным кровоизлияниям в альвеолы и интерстиций лёгких, а также практически во все внутренние органы.

При интоксикации и обусловленных ею нарушениях лёгочной вентиляции и гипоксемии происходит нарушение микроциркуляции: замедляется скорость веноуло-капиллярного кровотока, увеличивается способность эритроцитов и тромбоцитов к агрегации, возрастает проницаемость сосудов, снижается фибринолитическая активность сыворотки крови и нарастает вязкость крови. Всё это может привести к диссеминированному внутрисосудистому свёртыванию — важному звену патогенеза ИТШ. Нарушения гемодинамики, микроциркуляции и гипоксия способствуют возникновению дистрофических изменений в миокарде.

Нарушение циркуляции крови, вызванное поражением сосудов, играет важную роль в повреждении функций ЦНС и вегетативной нервной системы. Влияние вируса на рецепторы сосудистого сплетения способствует гиперсекреции СМЖ, внутричерепной гипертензии, циркуляторным расстройствам, отёку мозга. Высокая васкуляризация в области гипоталамуса и гипофиза, осуществляющих нейро-вегетативную, нейроэндокринную и нейрогуморальную регуляцию, обуславливает возникновение комплекса функциональных расстройств нервной системы. В остром периоде заболевания возникает симпатикотония, приводящая к развитию гипертермии, сухости и бледности кожных покровов, учащению пульса, повышению АД. При снижении токсикоза отмечают признаки возбуждения парасимпатического отдела вегетативной нервной системы: заторможенность, сонливость, снижение температуры тела, урежение пульса, падение АД, мышечную слабость, адинамию (астеновегетативный синдром).

Значительная роль в патогенезе гриппа и его осложнений, а также в развитии воспалительных изменений дыхательных путей принадлежит бактериальной микрофлоре, активация которой способствует повреждению эпителия и развитию иммуносупрессии. Аллергические реакции при гриппе возникают на антигены как самого вируса, так и бактериальной микрофлоры, а также на продукты распада поражённых клеток.

Тяжесть заболевания отчасти обусловлена вирулентностью вируса гриппа, но в большей степени — состоянием иммунной системы макроорганизма.

## **КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА**

Грипп — острое заболевание с коротким инкубационным периодом (от 10–12 ч до нескольких суток).

## **Классификация**

Клиническая картина гриппа может существенно варьировать в зависимости от возраста больных и состояния их иммунной системы; серотипа вируса, его вирулентности и т.д.

Выделяют:

- ✧ неосложнённый грипп;
- ✧ осложнённый грипп.

По тяжести течения выделяют:

- ✧ лёгкое;
- ✧ средней тяжести;
- ✧ тяжёлое.

Иногда выделяют молниеносное течение заболевания. Тяжесть неосложнённого гриппа определяется выраженностью и продолжительностью интоксикации.

## **Основные симптомы и динамика их развития**

Заболевание всегда начинается остро. Возникает чувство разбитости, ломота в мышцах и суставах, озноб. Температура может повышаться в диапазоне от субфебрильных значений до гипертермии в течение нескольких часов, достигая максимума в первые сутки заболевания. Тяжесть лихорадки отражает выраженность интоксикации, но полностью отождествлять эти понятия нельзя. Иногда при

высокой температуре признаки интоксикации выражены слабо (часто у молодых людей, заболевших гриппом, вызванным вирусом гриппа А — H1N1). Гипертермия у них кратковременная, и в дальнейшем заболевание протекает со средней степенью тяжести.

Длительность лихорадочного периода — 2–5 сут, редко до 6–7 сут, а затем температура литически снижается.

Головная боль — основной признак интоксикации и один из первых симптомов заболевания. Головная боль обычно локализована в лобной части, особенно в области надбровных дуг, иногда носит ретроорбитальный характер. У пожилых людей головная боль часто диффузная. Выраженность её варьирует, но в большинстве случаев умеренная. Сильная головная боль в сочетании с бессонницей, галлюцинациями, многократной рвотой возникает у больных с тяжёлым течением заболевания, нередко сопровождаясь менингеальным синдромом. У взрослых, в отличие от детей, судорожный синдром развивается редко. Во время мучительного сухого кашля, сочетающегося с рвотой, возникают очень сильные боли в верхних отделах прямых мышц живота и межрёберных мышцах на линии прикрепления диафрагмы к грудной клетке.

Катаральный синдром — второй ведущий синдром при гриппе (у большинства больных представлен трахеитом), но часто отступает на второй план. В ряде случаев этот синдром выражен слабо или отсутствует. Длительность проявления катарального синдрома — 7–10 сут, дольше всего сохраняется кашель. Слизистая оболочка носоглотки сухая, гиперемированная, отёчная. Набухание носовых раковин затрудняет дыхание. Ринорея в первые дни скудная или отсутствует, позднее появляются серозные, слизистые или сукровичные выделения из носа. С первого дня течения заболевания возникают першение и сухость за грудиной. Слизистая задней стенки глотки гиперемированная и сухая.

Тоны сердца приглушены, иногда выслушивается систолический шум на верхушке. У трети больных возникает относительная брадикардия, у 60% пациентов пульс соответствует температуре тела. Иногда выявляют тахикардию. Стойкая тахикардия в разгар заболевания даёт неблагоприятный прогноз, особенно у лиц старших возрастных групп с хроническими заболеваниями сердца, сосудов и органов дыхания. У больных гриппом выявляют снижение АД. У пациентов с гипертонической болезнью в периоде реконвалесценции возможно развитие гипертонического криза.

Язык густо обложен белым налётом, не утолщён. Appetit снижен. Наличие диспептического синдрома на фоне лихорадки и интоксикации исключает наличие гриппа и обусловлено развитием другой инфекционной болезни вирусной (энтеровирусы, ротавирусы, норволк-вирусы) или бактериальной этиологии. Печень и селезёнка при гриппе не увеличены. Нарушения мочеотделения при неосложнённой форме гриппа не возникают.

При неосложнённом гриппе часто возникает лейкопения с эозинопенией и нейтропенией при небольшом палочкоядерном сдвиге влево, а также относительный лимфоцитоз и моноцитоз. Степень лейкопении прямо пропорциональна выраженности токсикоза. СОЭ у большинства больных нормальная. При рентгенологическом обследовании лёгких в остром периоде заболевания выявляют усиление сосудистого рисунка.

### Осложнения

Пневмония — одно из частых осложнений гриппа. Развившиеся на фоне вирусной инфекции пневмонии относят к первичным вирусно-бактериальным (чаще всего стрептококковой и стафилококковой этиологии). Они чаще развиваются у пациентов группы «высокого риска»: с хроническими заболеваниями лёгких и сердца, лиц пожилого возраста. Стафилококковые и пневмококковые пневмонии

на фоне выраженного токсикоза, свойственного гриппу, диагностировать трудно. Для стафилококковой пневмонии свойственны «ползучий» характер и склонность к деструкции лёгочной ткани.

Постгриппозные пневмонии, развивающиеся в конце 1-й — начале 2-й недели течения заболевания, диагностировать легче. Антибактериальное лечение даёт хорошие результаты. Пневмонии могут иметь как интерстициальный, так и очаговый характер. Постгриппозные пневмонии опасны для лиц старших возрастных групп. У таких пациентов заболевание может протекать по типу сливной псевдолобарной пневмонии.

Молниеносная форма заболевания с тяжёлым течением может закончиться смертью на 2–3-и сутки (развивается острый геморрагический отёк лёгких на фоне резкой интоксикации). С первых часов возникает высокая лихорадка, быстро нарастают одышка и цианоз. Появляется много кровянистой, иногда пенистой, мокроты. На рентгенограммах выявляют очаги затемнения округлой или неправильной формы. Приглушение перкуторного звука отсутствует или выражено незначительно. В последующие дни на фоне высокой температуры и резкой одышки нарастает ДН, развиваются гипоксическая кома и коллапс.

Тяжёлое осложнение гриппа — отёк мозга. Для него характерны: сильная головная боль, рвота, оглушённость, потеря сознания, повышение АД, урежение дыхания, брадикардия, менингеальный синдром, застойные явления глазного дна.

Частые осложнения гриппа — синуситы и отиты; реже возникают пиелонефрит и пиелостит. Возможны и другие осложнения: диэнцефальный синдром, менингоэнцефалит и астеновегетативный синдром. На тяжесть течения и исход заболевания оказывают влияние сопутствующие хронические патологии и нейроэндокринные нарушения.

### Летальность и причины смерти

В период крупных эпидемий летальность не превышает 1–2%. Причиной смерти при тяжёлой форме гриппа могут быть: отёк мозга, геморрагический отёк лёгких, острая сосудистая недостаточность.

### ДИАГНОСТИКА

Диагностика гриппа в период эпидемической вспышки не представляет трудности. Она основана на выявлении типичных проявлений заболевания (интоксикации, катарального синдрома преимущественно в виде трахеита).

Для быстрой диагностики гриппа применяют метод иммунофлюоресценции (выявляют антигены вируса в мазках и отпечатках из носа). Для постановки окончательного диагноза необходимо выделить возбудитель из полученного от больного клинического материала путём заражения культур клеток или куриных эмбрионов и провести идентификацию выделенного вируса. Ретроспективно диагноз устанавливают по увеличению титра антител в парных сыворотках крови больных.

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику при гриппе проводят с двумя группами инфекционных заболеваний:

- ✦ заболеваниями, протекающими с катарально-респираторным синдромом;
- ✦ заболеваниями, характеризующимися ранним развитием лихорадочно-интоксикационного синдрома.

В первую группу входят другие ОРВИ, при которых (в отличие от гриппа) кашель, насморк, боль и першение в горле предшествуют повышению температуры и не сопровождаются общими симптомами интоксикации (отсутствуют или возникают на 2–3-и сут течения заболевания; выражены умеренно, однако могут длиться дольше, чем при гриппе). Сочетание лихорадки, интоксикации и лимф-

аденопатии с катаральными явлениями позволяет исключить грипп и предположить наличие кори, иерсиниоза или инфекционного мононуклеоза. Поскольку при гриппе органы пищеварения в патологический процесс не вовлекаются, это позволяет исключить данное заболевание при сочетании лихорадки и катаральных явлений с диспепсическим синдромом. В этом случае возможно наличие вирусных диарей (ротавирусных, норволк-вирусных), а также иерсиниозов или кори у взрослых.

При многих острых формах инфекционных болезней в первые 1–2 сут течения выражена гриппоподобная клиническая картина. При этом следует учитывать отличительные особенности гриппа: сильный озноб выявляют редко; пик интоксикации на 1–2-е сутки течения заболевания; лимфаденопатий, увеличения селезёнки и печени никогда не возникает; со 2–3-х суток выражен трахеит; длительность лихорадки (при неосложнённой форме) — 3–4 сут (не более 5–6 сут); характерна относительная брадикардия или соответствие частоты сердечных сокращений уровню температуры тела.

На практике грипп ошибочно диагностируют при стафилококковых заболеваниях (скарлатине, ангине, роже), внебольничной пневмонии (до появления характерных симптомов), менингококковой инфекции, малярии, пиелите, риккетсиозах, брюшном тифе и сальмонеллёзе (до появления диспепсического синдрома), лептоспирозе (в тёплое время года), ВГА, ГЛ, трихинеллёзе.

В сложных для диагностики случаях врач должен оценить тяжесть состояния больного, необходимость и сроки повторного осмотра или экстренной госпитализации. При этом следует избегать назначения антибиотиков и жаропонижающих ЛС, поскольку они могут существенно затруднить дальнейшую диагностику и создать иллюзию улучшения состояния больного.

### Пример формулировки диагноза

J11.0. Грипп, тяжёлое течение. Осложнение: правосторонняя нижнедолевая пневмония.

### Показания к госпитализации

Госпитализации подлежат пациенты с тяжёлым или осложнённым течением гриппа, а также с рядом сопутствующих заболеваний: тяжёлыми формами сахарного диабета, хронической ИБС, хроническими неспецифическими заболеваниями лёгких, болезнями крови, заболеваниями ЦНС.

К синдромальным показаниям для госпитализации относят:

- ✦ высокую лихорадку (выше 40 °С);
- ✦ нарушения сознания;
- ✦ многократную рвоту;
- ✦ менингеальный синдром;
- ✦ геморрагический синдром;
- ✦ судорожный синдром;
- ✦ ДН;
- ✦ сердечно-сосудистую недостаточность.

Госпитализацию и изоляцию больных проводят также по эпидемиологическим показаниям. (Общежития, интернаты, детские дома, гостиницы, транспорт, воинские коллективы, учреждения пенитенциарной системы.)

## ЛЕЧЕНИЕ

### Режим. Диета

Рекомендован постельный режим в течение всего лихорадочного периода. Назначают полноценную диету, включая молочнокислые продукты, фруктовые и овощные соки. Для дезинтоксикации применяют обильное тёплое питьё до



1,5–2 л/сут (чай, соки, отвар шиповника, отвар липового цвета, минеральные щелочные воды, молоко).

### Медикаментозное лечение

Противовирусные препараты показаны при среднетяжёлом и тяжёлом течении заболевания, а также больным с сопутствующими патологиями, обострение которых может представлять угрозу для жизни. Этиотропное лечение включает назначение ЛС адамантанового ряда (например, римантадина). Ремантадин\* (римантадин) обладает противовирусной активностью в отношении штаммов вируса гриппа А. Эффективен при назначении в первые 2 сут течения заболевания. Принимают внутрь после еды (запивая водой) по схеме: в 1-е сутки — 300 мг в три приёма; на 2-е и 3-и сутки — 200 мг в два приёма; на 4-е сутки — 100 мг одномоментно. Альгирем\* (римантадин) — 0,2% раствор римантадина в сиропе (для лечения гриппа А у детей). Курс лечения: 4 сут в соответствии с возрастным режимом дозирования.

При лечении гриппа, вызванного вирусами серотипов А и В, эффективны препараты группы ингибиторов нейраминидазы (например, осельтамивир, назначаемый по 150 мг в два приёма в течение 5–7 сут).

Препарат выбора — арбидол\* (группа индолов) — противовирусное ЛС с интерферониндуцирующими, иммуномодулирующими и антиоксидантными свойствами. Эффективен в отношении вирусов А и В. Назначают по 600 мг/сут в 3 приёма в течение 5–7 сут.

Альтернативные ЛС — интерфероны и индукторы интерферона. Наиболее распространённые препараты интерферона: интерферон лейкоцитарный человеческий и рекомбинантные соединения (интерферон альфа-2). Применяют также индукторы интерферона: тилорон, циклоферон\* (меглумина акридонатацетат), оксидигидроакридинилацетат натрия — синтетические соединения; кагоцел\*, ридостин\* (натрия рибонуклеат) — природные соединения.

Проводят дезинтоксикацию: 5% раствором глюкозы или реополиглюкином\* [декстран (ср. мол. масса 30 000–40 000)]. Назначают вазо- и кардиопротекторные препараты. Для предупреждения или лечения начинающегося отёка мозга (или лёгких) назначают фуросемид по 40–80 мг/сут.

С этой же целью вводят преднизолон по 300–500 мг/сут. Для ликвидации ДВС применяют гепарин\*, дипиридамол, пентоксифиллин, свежезамороженную плазму. При гипертермии показаны препараты ацетилсалициловой кислоты и парацетамола с тщательным учётом противопоказаний.

Целесообразно применение препаратов антипротеазного действия (например, аprotинина).

Для улучшения мозгового кровообращения назначают пентоксифиллин. Больным с тяжёлой формой заболевания необходима оксигенотерапия (ингаляции кислородно-воздушной смесью).

Следует постоянно следить за проходимостью верхних дыхательных путей, проводить аспирацию мокроты и слизи при помощи электроотсоса. Необходима коррекция нарушений кислотно-щелочного состояния крови. При появлении сердечной недостаточности применяют сердечные гликозиды (ландыша травы гликозид, убаин), 10% раствор сульфокамфокаина.

Назначают блокаторы  $H_2$ -рецепторов. Для уменьшения проницаемости сосудов — аскорбиновую кислоту, рутозид.

### Примерные сроки нетрудоспособности

При неосложнённом течении — 5–7 сут, и до 14–21 сут при присоединении пневмонии.



**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- Богомолов Б.П. Инфекционные болезни. — М.: Изд-во МГУ, 2006. — 592 с.
- Карпухин Г.И. Грипп: Руководство для врачей. — СПб., 2001.
- Карпухин Г.И., Карпухина О.Г. Диагностика, профилактика и течение острых респираторных заболеваний. — СПб.: Гиппократ, 2000.
- Коровина Н.А., Заплатников А.Л. Острые респираторные вирусные инфекции в амбулаторной практике врача-педиатра. — М., 2005.
- Тимченко В.М., Чернова Т.М. Современные методы профилактики гриппа // TERRA MEDICA NOVA. — 2005.

**ГРИПП ПТИЦ У ЧЕЛОВЕКА**

Грипп птиц — острая зоонозная инфекционная болезнь с преимущественно фекально-оральным механизмом передачи возбудителя. Характеризуется выраженным лихорадочно-интоксикационным синдромом, поражением лёгких с развитием РДС и высокой летальностью.

**КОД ПО МКБ10**

J10. Грипп, вызванный идентифицированным вирусом.

**ЭТИОЛОГИЯ**

Возбудитель — вирус гриппа А рода *Influenzavirus* семейства *Orthomyxoviridae*. Его относят к оболочечным вирусам. Вирион имеет неправильную или овальную форму, покрыт липидной оболочкой, пронизанной гликопротеиновыми шипами (спиклами). Они определяют гемагглютинирующую (H) или нейраминидазную (N) активность вируса и выступают его основными антигенами. Известно 15 (по некоторым данным, 16) вариантов гемагглютинина и 9 — нейраминидазы. Их сочетание определяет наличие подтипов вируса, причём теоретически возможно 256 комбинаций. Современный «человеческий» вирус гриппа имеет комбинации антигенов H1, H2, H3 и N1, N2. По данным сероархеологических исследований, тяжёлая пандемия 1889–1890 гг. была вызвана подтипом H2N2, умеренная эпидемия 1900–1903 гг. — подтипом H3N2, пандемия «испанка» 1918–1919 гг. — H1N1, содержащим дополнительный белок, полученный от вируса гриппа птиц. Эпизоотии гриппа птиц последних лет связаны с подтипами H5N1, H5N2, H5N8, H5N9, H7N1, H7N3, H7N4, H7N7. В популяциях диких птиц циркулируют подтипы H1, H2, H3, N2, N4, т.е. аналогичные вирусу гриппа А человека.

Под липидной оболочкой находится слой матричного белка М-протеина. Нуклеокапсид, расположенный под двухслойной оболочкой, организован по типу спиральной симметрии. Геном представлен однонитевой РНК, состоящей из восьми отдельных сегментов. Один из сегментов кодирует неструктурные протеины NS1 и NS2, остальные кодируют белки вириона. Основные из них — NP, выполняющий регуляторные функции, М-протеин, играющий важную роль в морфогенезе вируса и защищающий его геном, и внутренние белки — Р<sub>1</sub>-транскриптаза, Р<sub>2</sub>-эндонуклеаза и В<sub>3</sub>-репликаза. Различия в структурных белках вируса «птичьего» гриппа и гриппа человека представляют труднопреодолимый видовой барьер, препятствующий репликации вируса гриппа птиц в организме человека.

Разные подтипы этого вируса обладают неодинаковой вирулентностью. Наиболее вирулентен подтип H5N1, который в последние годы приобрёл ряд необычных свойств:

- ✦ высокую патогенность для людей;
- ✦ способность непосредственно инфицировать людей;
- ✦ способность вызывать гиперпродукцию провоспалительных цитокинов, сопровождающуюся развитием острого РДС;

- ✦ способность вызывать мультиорганные нарушения, включая поражение мозга, печени, почек и других органов;
- ✦ резистентность к противовирусному препарату римантадину;
- ✦ устойчивость к воздействию интерферона.

Вирус гриппа птиц в отличие от такового вируса человека более устойчив в окружающей среде. При температуре 36 °С он погибает за три часа, 60 °С — за 30 мин, при термической обработке пищевых продуктов (кипячение, жарка) — мгновенно. Хорошо переносит замораживание. В птичьем помёте выживает до трёх месяцев, в воде при температуре 22 °С — четверо суток, а при 0 °С — более месяца. В тушах птиц сохраняет активность до года. Инактивируется обычными дезинфицирующими средствами.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Основной резервуар вируса в природе — перелётные водоплавающие птицы, принадлежащие к отрядам *Anseriformes* (дикие утки и гуси) и *Charadriiformes* (цапли, ржанки и крачки). Наибольшее значение имеют дикие утки. Вирусы гриппа в Евразии и Америке эволюционируют независимо, поэтому миграция между континентами не играет роли в распространении вируса, решающее значение имеют перелёты по долготе. Для России важными в этом отношении выступают Центральноазиатский–Индийский и Восточноазиатский–Австралийский пути миграции. Они включают маршруты, идущие в Сибирь через Малайзию, Гонконг и Китай, т.е. регионы, где идёт интенсивное формирование новых вариантов вируса. Менее значимы Восточно–Африканско–Европейский и Западно–Тихоокеанский пути.

У диких водоплавающих птиц вирус не вызывает клинически выраженного заболевания, хотя описана масштабная тяжёлая эпизоотия гриппа у полярных крачек. Репликация вируса у пернатых происходит преимущественно в кишечнике и, соответственно, выделяется он в окружающую среду с фекалиями, в меньшей степени со слюной и респираторным материалом. В 1 г фекалий содержится количество вируса, достаточное для инфицирования 1 млн голов домашней птицы.

Основной механизм передачи вируса у птиц — фекально-оральный. Водоплавающие птицы (утки) способны передавать вирус трансвариально и, таким образом, служат его естественным природным резервуаром и распространяют по путям своей миграции. Они выступают главным источником инфекции для домашних птиц, которые, напротив, болеют тяжёлыми формами гриппа, сопровождающимися их массовой гибелью (до 90%). Наиболее опасен подтип H5N1. Заражение происходит в условиях свободного содержания и возможности контакта со своими дикими собратьями. Особенно это характерно для стран Юго–Восточной Азии (Китай, Гонконг, Таиланд, Вьетнам и другие государства). Там наряду с крупными птицеводческими фермами есть множество мелких крестьянских хозяйств.

Вирус гриппа птиц способен поражать млекопитающих: котиков, китов, норок, лошадей и, что особенно важно, свиней. Случаи проникновения вируса в популяцию последних были отмечены в 1970, 1976, 1996 и 2004 гг. Эти животные также могут быть поражены вирусом гриппа человека. В настоящее время восприимчивость людей к подобным вирусам птиц низкая. Все случаи заражения зафиксированы у тех, кто длительно и тесно контактировал с больной птицей. Поставленный в Великобритании эксперимент по введению в организм добровольцев различных субтипов вируса дал отрицательный результат.

В Таиланде, где население составляет 60 млн человек, во время эпизоотии, поразившей два миллиона птиц, достоверно установлено 12 случаев заболевания у людей. Всего к 2007 г. зарегистрировано около 300 эпизодов «птичьего» гриппа у людей. Официально зафиксировано два случая заражения от больного человека.

Эти данные говорят о том, что циркулирующие штаммы вируса гриппа птиц не представляют серьёзной угрозы для человека. Таким образом, можно заключить, что межвидовой барьер является достаточно прочным.

Однако имеются факты, позволяющие считать, что грипп птиц представляет глобальную угрозу. Во-первых, приведённые выше сведения можно трактовать с других позиций.

- Даже единичные случаи заражения людей от птиц и от больных свидетельствуют о том, что непреодолимость межвидового барьера не абсолютна.
- Фактическое количество случаев заражения от домашней птицы, а возможно, и от больных людей, учитывая реальную обстановку в регионах, где свирепствуют эпизоотии, может быть во много раз больше. Во время эпизоотии гриппа H7N7 в Голландии заболело 77 человек, один умер. У лиц, контактирующих с больными, обнаружены высокие титры антител, что тоже указывает на возможность передачи вируса от человека к человеку, но с утратой вирулентности.

Во-вторых, мутагенный потенциал вируса гриппа птиц, особенно подтипа H5N1, весьма велик.

В-третьих, свиньи восприимчивы к вирусам гриппа птиц и гриппа человека, поэтому представляется теоретически возможной встреча возбудителей в организме животного. В этих условиях может произойти их гибридизация и возникновение вирусов-ассортантов, обладающих высокой вирулентностью, свойственной вирусу гриппа птиц, и в то же время способных передаваться от человека к человеку. В связи с массовым распространением гриппа птиц эта вероятность резко возросла. Описаны также случаи заражения людей гриппом свиней, но одновременное проникновение двух вирусов в человеческий организм всё же менее вероятно.

В-четвёртых, генетическими методами доказано, что пандемия испанки 1918–1919 гг. имела «птичье» происхождение.

В-пятых, в современных условиях благодаря процессам глобализации, наличию быстрых видов транспорта возможность распространения вируса-ассортанта резко возрастает. Таким образом, справедливо заключить, что вероятность появления нового варианта вируса гриппа А и возникновения тяжёлой пандемии весьма высока.

Методами математического моделирования показано, что в городе с семимиллионным населением (Гонконг) число заболевших на пике эпидемии может достичь 365 тыс. человек ежедневно (для сравнения, в Москве во время пандемии гриппа в 1957 г. это число не превышало 110 тыс. человек в день). По мнению специалистов ВОЗ, возможно, быстрая выбраковка птиц во время эпизоотии в Гонконге в 1997 г. предотвратила пандемию гриппа. Эксперты США прогнозируют, что в случае пандемии в Америке потребуется госпитализировать от 314 до 734 тыс. человек, погибнет от 89 до 207 тыс.

## МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

### Специфические

Глобальный мониторинг под эгидой ВОЗ позволяет быстро обнаружить опасный вирус и начать массовое производство вакцины. Массовая вакцинация может быть начата через девять месяцев. В настоящее время важно качественно проводить противоэпидемические мероприятия, нацеленные на снижение распространённости человеческого гриппа. В частности, необходимо увеличить количество вакцинированных, что снизит уровень заболеваемости, а возможно, и восприимчивость к новому варианту вируса. В некоторых странах производится ограниченное количество вакцины против антигенных вариантов вируса. Согласно прогнозам, они выступают наиболее вероятными претендентами на новый пандемический вирус.

### Неспецифические

Основной метод борьбы с гриппом птиц — полное истребление поголовья пернатых на заражённых фермах, причём лица, контактирующие с ними и осуществляющие их уничтожение, должны работать в респираторах и спецодежде. Большое значение придается дезинфекции с использованием нетоксичных для человека четвертичных аммониевых соединений (адепур). Они легко нейтрализуются мылами и другими детергентами. Проводят карантинные мероприятия, запрещают вывоз птицы и яиц из поражённых регионов. В окружающих хозяйствах и птицефермах осуществляют вакцинацию, но её эффективность и целесообразность сомнительны. Наличие у вакцинированных птиц антител затрудняет мониторинг, так как не позволяет дифференцировать с заражением, также есть сведения о том, что вакцинация способствует мутации вируса.

В Россию занос инфекции возможен с перелётными птицами. Однако условия ведения сельского хозяйства в России (преимущественно закрытое содержание птицы, малая вероятность контакта со свиньями, менее тесный контакт людей и животных, чем в Юго-Восточной Азии) позволяют практически исключить возможность возникновения вируса-ассортанта. В связи с этим основные мероприятия следует направить на предупреждение переноса вируса из стран, где он может появиться. Для этого следует ужесточить санитарный контроль на границе, рекомендовать ношение респираторных масок, их профилактическая эффективность достигает 98%.

### ПАТОГЕНЕЗ

В настоящее время механизм развития гриппа, вызванного вирусом H5N1, у человека изучен недостаточно. Установлено, что место его репликации — это не только эпителиальные клетки дыхательных путей, но и энтероциты. Принимая во внимание общебиологические и иммунопатологические процессы, можно предполагать, что патогенез гриппа А (H5N1) у человека будет развиваться по тем же механизмам.

Различные гемагглютинины вирусов гриппа птиц отличаются способностью к распознаванию и связыванию с рецептором — сиаловой кислотой, связанной в олигосахариде клеточных мембран с галактозой. Гемагглютинины вирусов гриппа человека взаимодействуют с остатками этой кислоты, объединённой 2,6 связью с галактозой, а гемагглютинин вирусов гриппа птиц распознаёт её в 2,3 связи с остатками галактозы. Тип связи концевой сиаловой кислоты и конформационная подвижность олигосахаридов поверхностных лектинов — основные элементы межвидового барьера для вирусов гриппа птиц и человека. Лектины эпителиальных клеток трахеи человека включают лектины с типом связи 2,6 и не содержат олигосахаридов с типом связи 2,3, характерных для эпителиальных клеток кишечного тракта и дыхательных путей птиц. Изменения биологических свойств высокопатогенного штамма вируса А (H5N1), появление у него способности преодолевать межвидовой барьер могут привести к поражению различных типов клеток у человека с развитием более тяжёлых форм болезни. В клинической картине таких патологий наряду с катаральным синдромом развивается поражение ЖКТ.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период при гриппе А (H5N1) составляет 2–3 дня с колебаниями от 1 до 7 дней.

### Основные симптомы и динамика их развития

Начало болезни острое. Выражены симптомы интоксикации. Температура тела с первых часов болезни повышается до 38 °С, часто достигая гиперпиретических значений. Лихорадочный период удлиняется до 10–12 дней, а при тяжёлом тече-

нии с летальным исходом — до последних часов жизни больного. Характерны озноб, мышечные и суставные боли. В разгар болезни (2–3-й день) присоединяется катаральный синдром, проявляющийся развитием бронхита, бронхиолита, ларингита; могут быть признаки ринита. Характерны боль в горле и «пылающий» орофарингит. В этот период у большинства больных развивается первичная вирусная пневмония. При этом появляются одышка, влажный кашель с мокротой, возможно с примесью крови. Над лёгкими выслушиваются жёсткое дыхание, влажные разнокалиберные хрипы, крепитация.

На рентгенограмме грудной клетки в ранние сроки определяют неспецифические изменения в виде диффузных, мультифокальных или отдельных инфильтратов, имеющие тенденцию к быстрому распространению и слиянию. В некоторых случаях могут быть обнаружены сегментарные или долевы́е уплотнения. Характерно прогрессирующее течение, нарастание одышки и развитие РДС.

Наряду с интоксикацией и катаральным синдромом развивается поражение ЖКТ, проявляющееся повторной рвотой, секреторной диареей и болями в животе. Возможно увеличение печени, сопровождающееся повышением активности трансаминаз сыворотки крови. У трети больных развиваются ОПН, креатининемия. У большинства больных определяют признаки поражения нервной системы, возможны нарушения сознания, развитие энцефалита.

В гемограмме регистрируют лейкопению, лимфопению, тромбоцитопению.

Могут быть варианты течения болезни с лихорадкой, диареей и отсутствием признаков поражения органов дыхания.

### Осложнения

Инфекция опасна развитием вирусной пневмонии, поражением почек, печени, кроветворных органов. Именно эти последствия часто приводят к смерти больных. Установлено, что место репликации вируса гриппа подтипа H5N1 у людей (по крайней мере, у погибших в результате заболевания) — это не только респираторный тракт, но и кишечник.

Факторы риска развития тяжёлых форм гриппа А (H5N1) у людей:

- ✧ возраст пациента (у детей пяти лет и младше симптомы заболевания выражены неярко);
- ✧ длительность проявления болезни до госпитализации (отсрочка от госпитализации);
- ✧ анатомический уровень поражения респираторного тракта;
- ✧ степень лейкопении периферической крови;
- ✧ наличие полиорганной дисфункции.

### Летальность и причины смерти

Летальность составляет 50–80%. Чаще всего больные умирают от осложнений на второй неделе болезни.

### ДИАГНОСТИКА

Правильная постановка диагноза в ранние сроки — это отправной пункт для организации целенаправленного лечения, своевременного проведения противоэпидемических мероприятий и определения прогноза. Однако на пути диагностики гриппа птиц существуют определённые объективные трудности, связанные со сходством клинической картины этого заболевания и других ОРВИ.

Предварительный диагноз гриппа А (H5N1) может быть поставлен на основании следующих данных эпидемиологического анамнеза и клинических проявлений:

- ✧ наличие сообщений о вспышках гриппа А (H5N1) среди популяции птиц и животных или о случаях смерти домашней птицы в регионе проживания больного;

- ✧ контакт с больным человеком, у которого подтверждено инфицирование вирусом гриппа (H5N1), за семь дней до появления первых клинических признаков;
- ✧ контакт с больным ОРЗ неясной этиологии, в том числе закончившимся летально, за семь дней до появления первых клинических признаков;
- ✧ указание больного на выезд в страну или на территорию, где есть сообщения о неблагополучной эпидемиологической и/или эпизоотической обстановке по гриппу А (H5N1);
- ✧ наличие профессионального риска инфицирования больного;
- ✧ высокая лихорадка в сочетании с затруднённым дыханием, кашлем;
- ✧ диарея (при отсутствии примеси крови в фекалиях).

Окончательный диагноз может быть поставлен после лабораторного подтверждения.

Лабораторная диагностика основана на методах вирусологического исследования, серологических реакциях, иммунофлюоресцентного анализа и ПЦР.

### **Дифференциальная диагностика**

Учитывая, что при гриппе А (H5N1) возникают симптомы поражения дыхательных путей, необходимо проводить дифференциальную диагностику с другими ОРВИ: «традиционным» гриппом (А, В), тяжёлым острым респираторным синдромом, парагриппом, респираторно-синцитиальной, аденовирусной и энтеровирусной инфекциями, а также легионеллёзом и орнитозом.

### **Показания к консультации других специалистов**

При развитии ОДН — консультация реаниматолога.

### **Пример формулировки диагноза**

J10. Грипп, вызванный вирусом H5N1, тяжёлое течение; осложнение — пневмония, ОДН.

### **Показания к госпитализации**

Клиническая картина респираторной инфекции у пациента, имевшего контакт с больной птицей.

## **ЛЕЧЕНИЕ**

### **Режим. Диета**

При подтверждении диагноза гриппа А (H5N1) лечение проводят в боксированном отделении стационара. В течение всего острого периода болезни необходимо соблюдать постельный режим. Рекомендована полноценная диета, богатая витаминами и содержащая достаточное количество жидкости.

### **Медикаментозная терапия**

#### **Этиотропная терапия**

В настоящее время из этиотропных препаратов наиболее эффективен осельтамивир (тамифлю\*) — противовирусный препарат, относящийся к классу ингибиторов нейраминидазы. Его назначают в дозе 75 мг внутрь дважды в сутки в течение семи дней. Возможно увеличение дозы до 300 мг. Можно также применять римантадин (ремантадин\*, альгирем\*).

#### **Патогенетические средства**

В патогенетической терапии ведущая роль принадлежит дезинтоксикации. По клиническим показаниям используют внутривенное введение кристаллоидных растворов для коррекции кислотно-основного равновесия и электролитного баланса.



При тяжёлых клинических формах заболевания показаны глюкокортикоиды, аprotинины. При развитии ОРДС лечение проводят в условиях реанимационного отделения с обязательной респираторной поддержкой, вводят сурфактант.

Симптоматическую терапию осуществляют по показаниям.

Из стационара реконвалесцентов выписывают не ранее чем через семь дней после восстановления нормальной температуры тела.

Всем контактирующим с больными гриппом А (H5,N1) показано медицинское наблюдение в течении семи дней, с измерением температуры тела два раза в день. При её повышении, появлении кашля и затруднённого дыхания следует немедленно обратиться за медицинской помощью.

### Прогноз

Прогноз заболевания неблагоприятный. Летальность составляет 50–80% на второй неделе болезни.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Грипп птиц: происхождение инфекционных биокатастроф / Под общ. ред. В.И. Покровского. — СПб.: Росток, 2005. — 267 с.

Покровский В.И., Онищенко Г.Г., Черкасский Б.Л. Эволюция инфекционных болезней в России в XX веке: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2003. — 664 с.

Тимченко В.М., Чернова Т.М. Современные методы профилактики гриппа // TERRA MEDICA NOVA. — 2005. — № 4. — С. 14–17.

Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. — М.: Медицина, 2007. — 1032 с.

## АДЕНОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Аденовирусная инфекция — группа антропонозных острых вирусных заболеваний с поражением слизистых оболочек дыхательных путей, глаз, кишечника и лимфоидной ткани преимущественно у детей и лиц молодого возраста.

Термин «аденовирусы» был предложен Эндерсом и Френсисом в 1956 г., а болезни, вызываемые этим возбудителем, стали называть аденовирусными.

### КОДЫ ПО МКБ-10

B34.0. Аденовирусная инфекция неуточнённая.

B30.0. Кератоконъюнктивит, вызванный аденовирусом.

B30.1. Конъюнктивит, вызванный аденовирусом.

### ЭТИОЛОГИЯ

Возбудители — аденовирусы рода *Mastadenovirus* (аденовирусы млекопитающих) семейства *Adenoviridae*. В состав рода входит 80 видов (серотипов).

В семейство объединены вирусы с голым капсидом, средний диаметр вириона равен 60–90 нм. Зрелый вирус состоит из 252 капсомеров, включая 240 гексонов, которые образуют грани, и 12 пентонов, образующих вертикали. Геном представлен линейной двунитчатой ДНК. Каждый вирион имеет не менее 7 антигенных детерминант. Антигенные свойства положены в основу классификации аденовирусов. Нуклеокапсид — единый комплемент-связывающий антиген данного семейства. Именно поэтому аденовирусы выявляют в РСК с помощью группоспецифической сыворотки. Гексоны содержат реактивные детерминанты семейства и типоспецифические антигены, которые действуют при высвобождении гексонов из вириона и отвечают за проявление токсического эффекта. Антигены гексонов содержат также родо- и группоспецифичные детерминанты. Пентоны содержат малые антигены вируса и реактивный растворимый антиген семейства, обнаруживаемый в инфицированных клетках. Очищенные нити ДНК содержат главный типоспецифический антиген. Пентоны и нити обуславливают гемагглютинирующую



щие свойства вирусов. Поверхностные антигены структурных белков видо- и типоспецифичны. Геном представлен линейной двунитевой молекулой ДНК.

Аденовирусы чрезвычайно устойчивы в окружающей среде. Сохраняются в замороженном состоянии, адаптируются к температуре от 4 до 50 °С. В воде при 4 °С они сохраняют жизнеспособность 2 года; на стекле, одежде выживают в течение 10–45 дней. Резистентны к эфиру и другим растворителям липидов. Погибают от воздействия ультрафиолетового излучения, хлора; при температуре 56 °С погибают через 30 мин.

Для человека патогенны 49 видов аденовирусов, наибольшее значение имеют серовары типов 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 14, 21, причём типы 1, 2, 5, 6 чаще вызывают заболевания у дошкольников; типы 3, 4, 7, 14, 21 — у взрослых.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источник инфекции — больной человек, выделяющий вирус в окружающую среду на протяжении всей болезни, а также вирусоноситель. Выделение вирусов происходит из верхних дыхательных путей, с фекалиями, слезами. Роль «здоровых» вирусоносителей в передаче инфекции достаточна значима. Максимальные сроки вирусывыделения составляют 40–50 дней. Аденовирусные конъюнктивиты могут быть нозокомиальной инфекцией. Механизм передачи — воздушно-капельный, фекально-оральный. Пути передачи — воздушно-капельный, пищевой, контактно-бытовой. Возможно внутриутробное инфицирование плода. Восприимчивость высокая. Болеют преимущественно дети и молодые люди. Сезонность не имеет решающего значения, но в холодное время года частота заболеваний аденовирусными инфекциями возрастает, за исключением фарингоконъюнктивальной лихорадки, которая диагностируется летом. Характер эпидемического процесса во многом определяется серологическими типами аденовирусов. Эпидемии, вызванные аденовирусами типов 1, 2, 5, бывают редко, чаще встречаются типы 3, 7. После перенесённой болезни формируется видоспецифический иммунитет.

## МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

В профилактике аденовирусных заболеваний основная роль принадлежит методам повышения неспецифической резистентности организма (закаливание, рациональное питание). Во время эпидемических вспышек контактными лицам назначают интерферон или препараты из группы индукторов интерферона. В очаге проводят текущую дезинфекцию. Во время вспышек аденовирусных инфекций детей разобщают на срок не менее 10 дней после выявления последнего больного.

## ПАТОГЕНЕЗ

В патологический процесс вовлекаются различные органы и ткани: дыхательные пути, лимфоидная ткань, кишечник, мочевой пузырь, глаза, головной мозг. Аденовирусы серотипов 3, 4, 8, 19 вызывают конъюнктивит, а серотипы 40, 41 обуславливают развитие гастроэнтерита. Инфекции, вызываемые серотипами 3, 7, 11, 14, 21, протекают остро с быстрой элиминацией возбудителя. Серотипы 1, 2, 5, 6 вызывают легко протекающие заболевания, но могут длительно персистировать в лимфоидной ткани миндалин, аденоидов, мезентериальных лимфатических узлов и т.д. Аденовирусы могут проникать через плаценту, вызывая аномалии развития плода, пневмонии новорождённых. Входные ворота инфекции — верхние отделы дыхательных путей или слизистая оболочка конъюнктив.

Первичная репликация вируса происходит в эпителиальных клетках слизистой оболочки дыхательных путей и кишечника, в конъюнктиве глаз и лимфоидной ткани (миндалины, мезентериальные лимфатические узлы). Аденовирусы, циркулируя в крови, поражают эндотелий сосудов. В поражённых клетках образуются внутриядерные включения овальной или округлой формы, содержащие ДНК. Клетки увеличиваются, подвергаются деструкции, под эпителием накапливается

серозная жидкость. Это приводит к экссудативному воспалению слизистых оболочек, образованию фибринозных плёнок и некрозу. Наблюдают лимфоидную инфильтрацию глубоких слоёв стенок трахеи и бронхов. В просвете бронхов содержится серозный экссудат с примесью макрофагов и единичных лейкоцитов. У детей раннего возраста вирусы могут бронхогенным путём достигать альвеол, вызывая пневмонию. Помимо местных изменений аденовирусы оказывают общее токсическое воздействие на организм, выражающееся симптомами интоксикации.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период длится от 5 до 14 дней.

#### Основные симптомы и динамика их развития

Аденовирусная инфекция отличается полиморфизмом клинических симптомов и синдромов. В клинической картине могут преобладать симптомы, свидетельствующие о поражении дыхательных путей, глаз, кишечника, мочевого пузыря, лимфоидной ткани. Возможно развитие менингоэнцефалита. У взрослых аденовирусная инфекция протекает чаще в латентной форме, у лиц молодого возраста — в клинически выраженной. Заболевание развивается постепенно. Температура повышается с первого дня болезни, её продолжительность варьирует от 5–7 дней до 2 нед. Иногда субфебрилитет сохраняется до 4–6 нед, может быть двуволновая лихорадка, редко наблюдают три волны. В большинстве случаев симптомы интоксикации выражены умеренно даже при высокой лихорадке.

В связи с тропностью аденовирусов к лимфоидной ткани с первых дней болезни в процесс вовлекаются носоглоточные миндалины и появляются затруднённое носовое дыхание, одутловатость лица, серозный ринит с обильным отделяемым (особенно в младших возрастных группах). Характерный признак болезни — фарингит с выраженным экссудативным компонентом. Фарингит характеризуется умеренной болью или першением в гортани. При осмотре выявляют гиперплазию лимфоидных фолликулов на фоне отёчной и гиперемизированной слизистой оболочки задней стенки глотки. Миндалины увеличены, у некоторых больных видны белые нежные налёты, которые легко снять шпателем.

У взрослых в отличие от детей клинические признаки бронхита выявляют редко. Для детей характерен умеренный непродолжительный кашель со скудным слизистым отделяемым. Кроме того, почти у каждого пятого заболевшего ребёнка развивается острый стенозирующий ларинготрахеит, который протекает тяжело, с выраженным экссудативным компонентом. У некоторых детей возникает обструктивный синдром, имеющий отёчную или смешанную формы. Он может сохраняться до 3 нед. При этом кашель влажный, навязчивый; выдох затруднён, одышка смешанного типа. Аускультативно определяется большое количество влажных разнокалиберных и единичных сухих хрипов. У детей раннего возраста возможно развитие облитерирующего бронхита.

Нередко аденовирусная инфекция сопровождается умеренной лимфоаденопатией. Увеличиваются шейные, поднижнечелюстные, медиастинальные и мезентериальные лимфатические узлы. Мезаденит проявляется либо на фоне других проявлений аденовирусной инфекции, либо как основной синдром. Основной клинический признак — острая приступообразная боль преимущественно в нижней части живота (в правой подвздошной, околопупочной областях). Часто появляется тошнота, реже рвота, диарея. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы практически отсутствуют. У части больных имеет место гепатолиенальный синдром, иногда с повышением активности аминотрансфераз (АЛТ, АСТ).

Часто развивается конъюнктивит. Вначале он односторонний, позже поражается второй глаз. Различают катаральный, фолликулярный и плёнчатый конъюнктивит. Последняя форма наиболее типична. Конъюнктивальная век гиперемизирована,

зернистая, несколько набухшая; возможно небольшое выделение секрета. Через 1–3 дня на конъюнктиве появляются белые или серовато-белые плёнчатые налёты. Частый симптом — отёк век. Реже наблюдают кератоконъюнктивит, при котором образуется инфильтрат в субэпителиальном слое роговицы, возникает её помутнение, снижается острота зрения. Процесс длится до одного месяца и, как правило, обратим.

У взрослых при аденовирусной инфекции могут быть клинические признаки цистита. Описаны случаи острого энцефалита, вызываемого чаще серотипом 7 аденовирусов. В самостоятельную форму болезни выделена фарингоконъюнктивальная лихорадка, имеющая довольно чёткую клиническую картину, с высокой 4–7-дневной лихорадкой, интоксикацией, ринофарингитом, плёнчатым конъюнктивитом.

### Осложнения

Частые осложнения — отит, синусит и пневмония, развивающиеся в результате присоединения вторичной инфекции. Нередко на фоне аденовирусной инфекции происходит обострение хронического тонзиллита. Описаны случаи осложнения аденовирусного мезаденита кишечной инвагинацией.

### ДИАГНОСТИКА

Клинически аденовирусную инфекцию диагностируют по наличию конъюнктивита, фарингита, лимфаденопатии на фоне лихорадки.

Картина крови при аденовирусной инфекции неспецифична и не имеет диагностического значения. Серологическая диагностика используется для ретроспективной расшифровки этиологии ОРВИ. Широко применяют РТГА и РСК. Методы экспресс-диагностики представлены реакцией непрямой гемадсорбции, ИФА и РИФ. Они позволяют в течение 3–4 ч обнаружить антигены аденовирусов в эпителиальных клетках носовой полости. Соскоб клеток производится в первые дни инфекционного процесса. Обнаружение вирусных антигенов в ядрах эпителиальных клеток свидетельствует о латентном течении инфекционного процесса, наличие антигенов в цитоплазме позволяет диагностировать острое заболевание. Выделение вируса в культуре ткани используется для научных целей.

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с ОРВИ другой этиологии, дифтерией ротоглотки, дифтерией глаза, ангиной. Аденовирусная инфекция имеет ряд сходных симптомов с инфекционным мононуклеозом, брюшным тифом. Иерсиниоз также протекает с явлениями фарингита, конъюнктивита, гепатолиенальным синдромом, диареей и продолжительной лихорадкой.

### Показания к консультации других специалистов

Показание для консультации хирурга — развитие аденовирусного мезаденита, протекающего с выраженными болями в животе и рвотой. Консультация офтальмолога показана при поражении глаз.

### Показания к госпитализации

Лечение большинства больных проводят в домашних условиях. Госпитализации подлежат больные с тяжёлой формой болезни, с осложнениями, сопутствующими заболеваниями, а также по эпидемиологическим показаниям.

## ЛЕЧЕНИЕ

### Режим. Диета

В лихорадочном периоде показан постельный режим. Специальной диеты не требуется.

### Медикаментозная терапия

В большинстве случаев при неосложнённой форме аденовирусной инфекции этиотропную терапию не назначают. При тяжёлом течении инфекционного процесса возможно назначение арбидола<sup>а</sup>, препаратов интерферона и его индукторов. Среди препаратов интерферона лейкоцитарного человеческого используют: интерферон лейкоцитарный человеческий сухой 2 раза в сутки в оба носовых хода по 5 капель (по 0,25 л), интерлок по 1 капле 10 раз в сутки в каждый глаз (для лечения конъюнктивита), лейкинферон для инъекций сухой (вводят в/м, ингаляционно) 100 тыс. МЕ. Антибиотики показаны при присоединении вторичной бактериальной инфекции.

### Прогноз

Прогноз обычно благоприятный. Выписка из стационара проводится после клинического выздоровления.

### Диспансеризация

Диспансерное наблюдение не проводят.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Дрейзин Р.С., Астафьева Н.В. Острые респираторные заболевания. — М.: Медицина, 1991. — 136 с.

Заплатников А.Л. Иммунопрофилактика и иммунотерапия острых респираторных инфекций у детей // Леч. врач. — 2006. — № 9. — С. 50–56.

Карпухин Г.И., Карпухина О.Г. Диагностика, профилактика и течение острых респираторных заболеваний. — СПб.: Гиппократ, 2000. — 180 с.

Коровина Н.А., Заплатников А.Л. Острые респираторные вирусные инфекции в амбулаторной практике врача педиатра. — М.: Контимед, 2005. — 61 с.

## КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Коронавирусная инфекция — ОРВИ, которая характеризуется картиной ринита и доброкачественным течением болезни.

ТОРС (атипичная пневмония) — тяжело протекающая форма коронавирусной инфекции, характеризующаяся циклическим течением, выраженной интоксикацией, преимущественным поражением альвеолярного эпителия и развитием ОДН.

### КОД ПО МКБ-10

U04.9. SARS.

### ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель коронавирусной инфекции — коронавирусы. Впервые вирус был выделен в 1965 г. от больного острым ринитом, а в 1968 г. было организовано семейство *Coronaviridae*. В 1975 г. коронавирус был обнаружен Е. Saul и S. Clarke в испражнениях детей, страдающих гастроэнтеритом.

Коронавирусы — крупные РНК-содержащие вирусы сферической формы диаметром 80–160 нм. Поверхность вириона покрыта булавовидными отростками из гликопротеина, которые придают ему легко распознаваемый при электронной микроскопии вид, напоминающий солнечную корону во время солнечного затмения, отсюда и название этого семейства вирусов. Вирион имеет сложное строение, в центре расположена спиралевидная одонитевая молекула РНК, нуклеокапсид окружён белково-липидной оболочкой, в состав которой входят 3 структурных белка (мембранный белок, трансмембранный белок и гемагглютинин). Репликация вируса происходит в цитоплазме поражённых клеток.

Коронавирусы обладают сложной антигенной структурой, их подразделяют на антигенные группы, которые имеют разные антигенные перекрёсты.

- Первая группа — человеческий коронавирус 229 Е и вирусы, поражающие свиней, собак, кошек и кроликов.
- Вторая группа — человеческий вирус ОС-43 и вирусы мышей, крыс, свиней, крупного рогатого скота и индюков.
- Третья группа — кишечные коронавирусы человека и вирусы кур и индюков.

Возбудитель ТОРС — неизвестная ранее разновидность коронавируса. Секвенирование вируса ТОРС показало, что он отличается по нуклеотидным последовательностям от известных ранее групп коронавирусов на 50–60%. Результаты секвенирования изолятов вируса, проведённые китайскими учёными, существенно отличаются от данных, полученных канадскими и американскими исследователями, что позволяет предположить способность вируса быстро мутировать. Коронавирусы неустойчивы в окружающей среде, мгновенно погибают при нагревании до 56 °С, под воздействием дезинфицирующих средств. Имеются данные о более высокой устойчивости вируса ТОРС. Так, на пластиковой поверхности вирус может сохраняться до 2 сут, в канализационных водах до 4 сут. Однако в течение этих сроков количество вирусных частиц постоянно падает. Предполагают, что вирус ТОРС стал результатом мутаций известных ранее видов коронавируса.

## **ЭПИДЕМИОЛОГИЯ**

Источник возбудителя ОРВИ — больной и носитель коронавирусов. Путь передачи воздушно-капельный, восприимчивость к вирусу высокая. Болеют преимущественно дети, после перенесённой болезни формируется гуморальный иммунитет, сезонность зимняя. У 80% взрослых есть антитела к коронавирусам.

Первый случай ТОРС зарегистрирован 11 февраля 2003 г. в Китае (провинция Гуандун), последний — 20 июня 2003 г. За этот период зарегистрирован 8461 случай болезни в 31 стране, умерло 804 (9,5%) больных. Источником вируса ТОРС служат больные, считают, что вирус может выделяться уже в конце инкубационного периода и возможно реконвалесцентное носительство. Основной путь передачи вируса ТОРС также воздушно-капельный, именно он выступает движущей силой эпидемического процесса. Допустима контаминация вирусом предметов в окружении больного. Возможность распространения вируса от источника инфекции определяется многими факторами: выраженностью катаральных явлений (кашля, чихания, насморка), температурой, влажностью и скоростью движения воздуха. Сочетание этих факторов и определяет конкретную эпидемиологическую ситуацию. Описаны вспышки в многоквартирных домах, где люди непосредственно не контактировали друг с другом и распространение вируса, скорее всего, происходило через вентиляционную систему. Вероятность заражения зависит от инфицирующей дозы вируса, его вирулентности и восприимчивости заразившегося. Инфицирующая доза вируса, в свою очередь, обусловлена количеством вируса, выделяемого источником инфекции, и расстоянием от него. Несмотря на высокую вирулентность, восприимчивость к вирусу ТОРС невысокая, что связано с наличием у большинства людей антител к коронавирусам. Об этом свидетельствует небольшое количество случаев заболевания, а также тот факт, что в большинстве ситуаций заражение произошло при близком контакте с больным в закрытом помещении. Болеют взрослые, случаев развития болезни у детей не зарегистрировано, что, вероятно, обусловлено более высоким уровнем иммунной защиты вследствие недавно перенесённой инфекции.

## **МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ**

Профилактика ТОРС предполагает изоляцию больных, проведение карантинных мероприятий на границах, дезинфекцию транспортных средств. Индивидуальная профилактика предусматривает ношение марлевых масок и респираторов. Для

химиопрофилактики рекомендуют назначение рибавирина, а также препаратов интерферона и его индукторов.

### ПАТОГЕНЕЗ

Коронавирусы поражают эпителий верхних дыхательных путей. Основными клетками-мишенями для вируса ТОРС выступают клетки альвеолярного эпителия, в цитоплазме которых происходит репликация вируса. После сборки вирионов они переходят в цитоплазматические везикулы, которые мигрируют к мембране клетки и путём экзоцитоза выходят во внеклеточное пространство, причём до этого не происходит экспрессии антигенов вируса на поверхность клетки, поэтому антителиобразование и синтез интерферона стимулируются относительно поздно. Сорбируясь на поверхности клеток, вирус способствует их слиянию и образованию синцития. Тем самым осуществляется быстрое распространение вируса в ткани. Действие вируса вызывает повышение проницаемости клеточных мембран и усиленный транспорт жидкости, богатой белком, в интерстициальную ткань лёгкого и просвет альвеол. При этом разрушается сурфактант, что приводит к коллапсу альвеол, в результате чего резко нарушается газообмен. В тяжёлых случаях развивается острый РДС, сопровождающийся тяжёлой ДН. Вызванные вирусом повреждения «открывают дорогу» бактериальной и грибковой флоре, развивается вирусно-бактериальная пневмония. У ряда пациентов вскоре после выписки наступает ухудшение состояния, связанное с быстрым развитием фиброзных изменений в лёгочной ткани, что позволило предположить инициацию вирусом апоптоза. Возможно, коронавирус поражает макрофаги и лимфоциты, блокируя все звенья иммунного ответа. Однако наблюдавшаяся в тяжёлых случаях ТОРС лимфопения также может быть обусловлена и миграцией лимфоцитов из кровяного русла в очаг поражения. Таким образом, в настоящее время выделяют несколько звеньев патогенеза ТОРС.

- Первичное поражение вирусом альвеолярного эпителия.
- Повышение проницаемости клеточных мембран.
- Утолщение межальвеолярных перегородок и скопление жидкости в альвеолах.
- Присоединение вторичной бактериальной инфекции.
- Развитие тяжёлой ДН, которая служит основной причиной смерти в острой фазе болезни.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период ОРВИ составляет 2–5 сут, при ТОРС — 2–7 сут; по некоторым данным, до 10–14 сут.

Основной симптом ОРВИ — профузный серозный ринит. Температура тела нормальная или субфебрильная, длительность болезни до 7 сут, у детей раннего возраста возможны пневмония и бронхит.

При ТОРС начало болезни острое, первые симптомы — озноб, головная боль, боли в мышцах, общая слабость, головокружение, повышение температуры тела до 38 °С и выше. Эта лихорадочная (фебрильная) фаза длится 3–7 сут. Помимо указанных выше симптомов у части больных наблюдают кашель, насморк, боли в горле, при этом отмечают гиперемии слизистой оболочки нёба и задней стенки глотки. Возможна также тошнота, одно- или двукратная рвота, боли в животе, жидкий стул. Через 3–7 сут, а иногда и раньше болезнь переходит в респираторную фазу, которая характеризуется повторным повышением температуры тела, появлением упорного непродуктивного кашля, одышки, затруднённого дыхания. При осмотре выявляют бледность кожного покрова, цианоз губ и ногтевых пластинок, тахикардию, приглушение тонов сердца, тенденцию к артериальной гипотензии. При перкуссии грудной клетки определяют участки притупления перкуторного



звука, выслушивают мелкопузырчатые хрипы. У 80–90% заболевших в течение недели состояние улучшается, симптомы ДН регрессируют и наступает выздоровление. У 10–20% больных состояние прогрессивно ухудшается и развивается картина, сходная с РДС.

Таким образом, ТОРС — циклически протекающая вирусная инфекция, в развитии которой можно выделить три фазы.

- Лихорадочная фаза. Если течение болезни завершается на этой фазе, констатируют лёгкое течение болезни.
- Респираторная фаза. Если характерная для этой фазы ДН быстро разрешается, констатируют среднетяжёлое течение болезни.
- Фаза прогрессирующей ДН, которая требует проведения длительной ИВЛ, часто завершается летальным исходом. Такая динамика течения болезни свойственна тяжёлому течению ТОРС.

## ДИАГНОСТИКА

### Клиническая диагностика

Клинически коронавирусная инфекция не отличается от риновирусной. Диагностика ТОРС также представляет большие трудности, так как отсутствуют патогномоничные симптомы; определённое значение, но только в типичных тяжёлых и среднетяжёлых случаях, имеет характерная динамика болезни.

В связи с этим в качестве ориентира используют критерии, разработанные CDC (США), согласно которым к подозрительным на ТОРС относят респираторные заболевания неустановленной этиологии, протекающие:

- ✦ с повышением температуры тела выше 38 °С;
- ✦ с наличием одного или нескольких признаков респираторного заболевания (кашель, учащённое или затруднённое дыхание, гипоксемия);
- ✦ у лиц, выезжавших в течение 10 сут до заболевания в регионы мира, поражённые ТОРС, или общавшихся в эти сроки с больными, подозрительными на ТОРС.

С клинической позиции также важно отсутствие сыпи, полиаденопатии, гепатолиенального синдрома, острого тонзиллита, поражения нервной системы, наличие лимфопении и лейкопении.

### Специфическая и неспецифическая лабораторная диагностика

Картина периферической крови при ТОРС характеризуется умеренной тромбоцитопенией, лейко- и лимфопенией, анемией; часто наблюдают гипоальбуминемию, реже гипоглобулинемию, что связано с выходом белка во внесосудистое пространство вследствие повышенной проницаемости. Возможно повышение активности АЛТ, АСТ и КФК, что указывает на вероятность органических поражений (печень, сердце) или развитие генерализованного цитолитического синдрома.

Иммунологические методы позволяют достоверно выявлять антитела к вирусу ТОРС после 21 сут от начала болезни, ИФА через 10 сут от начала болезни, таким образом, они пригодны для ретроспективной диагностики или для популяционных исследований с целью выявления ИИП.

Вирусологические методы позволяют выявить вирус в образцах крови, фекалий, респираторных секретов на клеточных культурах, а затем идентифицировать его при помощи дополнительных тестов. Этот метод дорогостоящий, трудоёмкий и используется в научных целях. Наиболее эффективный метод диагностики — ПЦР, которая позволяет обнаружить специфические фрагменты РНК вируса в биологических жидкостях (кровь, кал, моча) и секретах (смывах из носоглотки, бронхов, в мокроте) на самых ранних стадиях болезни. Установлено не менее 7 праймеров — нуклеотидных фрагментов, специфичных для вируса ТОРС.



### Инструментальные методы

Рентгенологически в части случаев на 3–4-е сутки болезни выявляют односторонние интерстициальные инфильтраты, которые в дальнейшем генерализуются. У части больных в респираторной фазе выявляют картину двусторонней сливной пневмонии. У меньшей части больных на протяжении всего заболевания рентгенологические изменения в лёгких отсутствуют. При рентгенологическом подтверждении пневмонии или обнаружении у умерших на аутопсии РДС взрослых без явного этиологического фактора подозрительные случаи переводят в разряд «вероятных».

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику ТОРС на первом этапе болезни следует проводить с гриппом, другими респираторными инфекциями и энтеровирусными инфекциями группы Коксаки–ЕСНО. В респираторной фазе прежде всего следует исключить атипичную пневмонию (орнитоз, микоплазмоз, респираторный хламидиоз и легионеллёз).

- Орнитоз характеризуется выраженной лихорадкой и развитием интерстициальной пневмонии, чаще всего болеют лица, имеющие профессиональный или бытовой контакт с птицами. В отличие от ТОРС при орнитозе нередко плевральные боли, увеличение печени и селезёнки, возможен менингизм, но выраженной ДН не наблюдают. При рентгенологическом исследовании выявляют преимущественные поражения нижних отделов лёгких. Вероятны интерстициальные, мелкоочаговые, крупноочаговые и лобарные пневмонии, характерно расширение корней лёгких и увеличение медиастинальных лимфоузлов, в крови — резкое повышение СОЭ.
- Микоплазменную пневмонию наблюдают преимущественно у детей старше 5 лет и взрослых до 30 лет. Болезнь развивается постепенно, начинаясь с катаральных явлений, субфебрилитета, реже остро, характерен изнурительный непродуктивный кашель с первых дней болезни, который через 10–12 сут становится продуктивным. Лихорадка умеренная, интоксикация выражена слабо, признаков ДН нет. Рентгенологически выявляют сегментарную, очаговую или интерстициальную пневмонию, возможен плевральный выпот, интерлобит. Регресс пневмонии медленный в сроки от 3–4 нед до 2–3 мес, нередко внелёгочные поражения: артрит, менингит, гепатит.
- Легионеллёзная пневмония характеризуется выраженной интоксикацией, высокой лихорадкой (39–40 °С) длительностью до 2 нед и плевральными болями. Наблюдают кашель со скудной мокротой, нередко с прожилками крови и внелёгочные поражения (диарейный синдром, гепатит, почечную недостаточность, энцефалопатию). Физикальные данные (укорочение перкуторного звука, мелкопузырчатые хрипы) довольно чёткие, рентгенологически выявляют плевропневмонию, обычно обширную одностороннюю, реже двухстороннюю, при исследовании крови определяют нейтрофильный лейкоцитоз, значительное увеличение СОЭ. Возможно развитие тяжёлой ДН, требующее применения ИВЛ.

Что касается РДС взрослых, то дифференциальную диагностику проводят на основании выявления перечисленных выше этиологических факторов синдрома. Во всех подозрительных случаях целесообразно использование лабораторных тестов для исключения перечисленных выше инфекций.

### ЛЕЧЕНИЕ

#### Режим. Диета

Больных коронавирусной инфекцией лечат симптоматическими средствами амбулаторно, пациенты с подозрением на ТОРС подлежат госпитализации и изо-

ляции в специально оборудованные стационары. Режим в остром периоде заболевания постельный, специфической диеты не требуется.

### Медикаментозная терапия

Методов специфической терапии, эффективность которых подтверждена методами доказательной медицины, не существует.

Во время эпидемии применяли рибавирин в дозе 8–12 мг/кг каждые 8 ч в течение 7–10 сут, препарат назначали с учётом противопоказаний, также использовали интерферон альфа-2b, интерферон альфа и его индукторы. Целесообразно проведение оксигенотерапии путём ингаляций кислородно-воздушной смеси или ИВЛ в режиме вспомогательного дыхания, проведение дезинтоксикации по общим правилам. Необходимо, с учётом активизации аутофлоры, применение антибиотиков широкого спектра действия, таких как левофлоксацин, цефтриаксон и др. Перспективно применение ингаляций препаратами, содержащими сурфактант (курсурф\*, сурфактант-БЛ\*), а также оксида азота.

### Прогноз

Летальные исходы при коронавирусной инфекции крайне редки. При лёгком и среднетяжёлом течении ТОРС (80–90% больных) прогноз благоприятный, в тяжёлых случаях, требующих применения ИВЛ, летальность высокая. По последним данным, летальность у стационарных больных составляет 9,5%, возможны летальные исходы в поздние сроки болезни. Большинство умерших — лица старше 40 лет с сопутствующими заболеваниями. У пациентов, перенёвших болезнь, возможны неблагоприятные последствия, обусловленные рубцовыми изменениями в лёгких.

### Примерные сроки нетрудоспособности

Выписку больных осуществляют после полного регресса воспалительных изменений в лёгких, восстановления их функции и стойкой нормализации температуры тела в течение 7 сут.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Венгеров Ю.Я., Платонов А.Е. Атипичная пневмония. — М.: Миклош, 2003. — 32 с.  
 Покровский В.И., Малеев В.В., Киселёв О.М. Коронавирус SARS — возбудитель атипичной пневмонии // Информационный экспресс-бюллетень. — 2003.  
 Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Инструкция № 8 от 19.05.2003 «Литературный обзор. Тяжёлый острый респираторный синдром (ТОРС), вызываемый коронавирусом». — М., 2003.  
 Юшук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. — М.: Медицина, 2007. — 1032 с.

## ЭНТЕРОВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Энтеровирусные инфекции (*Enterovirosis*) — большая группа антропонозных инфекционных болезней с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, вызываемых энтеровирусами группы Коксаки и ЕСНО, которые характеризуются полиморфизмом клинической картины (с поражением ЦНС, мышц, слизистых оболочек и кожи).

### коды по МКБ-10

- A85.0 (G05.1\*). Энтеровирусный энцефалит, энтеровирусный энцефаломиелит.  
 A87.0 (G02.0\*). Энтеровирусный менингит; менингит, вызванный вирусом Коксаки/менингит, вызванный ЕСНО-вирусом.  
 A88.0. Энтеровирусная экзантематозная лихорадка (бостонская экзантема).  
 B08.4. Энтеровирусный везикулярный стоматит с экзантемой, вирусная пузырчатка полости рта и конечностей.

- В08.5. Энтеровирусный везикулярный фарингит, герпетическая ангина.  
В08.8. Другие уточнённые инфекции, характеризующиеся поражением кожи и слизистых оболочек; энтеровирусный лимфоплазматический фарингит.  
В34.1. Энтеровирусная инфекция неуточнённая; инфекция, вызванная вирусом Коксаки, БДУ; инфекция, вызванная ЕСНО-вирусом, БДУ.

## ЭТИОЛОГИЯ

Возбудители энтеровирусных инфекций — кишечные вирусы (размножающиеся в кишке и выделяющиеся из организма с фекалиями) рода *Enterovirus* семейства *Picornaviridae* (*pico* — маленький, *RNA* — РНК). Род энтеровирусов объединяет полиовирусы (3 серовара), которые являются возбудителями полиомиелита, вирусы Коксаки А (24 серовара), Коксаки В (6 сероваров) и ЕСНО (34 серовара), а также 5 энтеровирусов человека (неклассифицированные вирусы 68–72 типов). Энтеровирус 70 вызывает острый геморрагический конъюнктивит, а энтеровирус 72 — ВГА. Энтеровирусы генетически неоднородны.

Основные признаки этих вирусов:

- ♦ мелкие размеры вирионов (15–35 нм);
- ♦ наличие РНК в центре вирусных частиц;
- ♦ белковые молекулы (капсомеры) по периферии вирионов.

Кишечные вирусы устойчивы в окружающей среде, резистентны к низким температурам, устойчивы к замораживанию и оттаиванию (в фекалиях при низкой температуре сохраняют жизнеспособность более полугода). Устойчивы к 70% раствору этанола, 5% раствору лизола. В сточных водах, мелких водоёмах в зависимости от температуры могут сохраняться до 1,5–2 мес. Кишечные вирусы чувствительны к высушиванию, при комнатной температуре сохраняются до 15 сут. При температуре 33–35 °С погибают в течение 3 ч, при температуре 50–55 °С — в течение нескольких минут, при кипячении и автоклавировании — мгновенно. Быстро погибают под воздействием формальдегида, сулемы, гетероциклических красителей (метиленового синего и др.), окислителей (перманганата калия и перекиси водорода), а также ультрафиолетового облучения, ультразвука, ионизирующей радиации. Свободный остаточный хлор (0,3–0,5 мг/л) быстро инактивирует энтеровирусы в водных суспензиях, однако присутствие органических веществ, связывающих хлор, может снизить эффект инактивации.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источник энтеровирусов — человек (больной или вирусоноситель). В распространении заболевания большую роль играют реконвалесценты, а также лица, находившиеся в контакте с больными и реконвалесцентами.

Основной механизм передачи возбудителя — фекально-оральный, главные пути передачи — водный и алиментарный. Наиболее интенсивно вирус выделяется в первые дни болезни, однако в ряде случаев энтеровирусы могут выделяться в течение нескольких месяцев. Чаще всего факторами передачи становятся вода, овощи, реже молоко и другие пищевые продукты. Возможно заражение при купании в водоёмах, контаминированных энтеровирусами. Вирус может передаваться через грязные руки, игрушки. Учитывая, что в остром периоде вирус выделяется из носоглоточной слизи, не исключён и воздушно-капельный путь передачи. Возможна трансплацентарная передача энтеровирусов от больной матери плоду.

Восприимчивость высокая. Часто наблюдаются групповые заболевания в детских учреждениях, возможны семейные вспышки. Бессимптомное вирусоносительство встречается в 17–46% случаев (чаще у детей младшего возраста). После перенесённой энтеровирусной инфекции вырабатывается стойкий типоспецифический иммунитет. Возможно развитие перекрёстного иммунитета к некоторым типам энтеровирусов.

Энтеровирусные инфекции распространены повсеместно. Спорадические случаи болезни, вспышки и эпидемии энтеровирусных инфекций описаны во всех странах мира. В связи с резким снижением в последние годы заболеваемости полиомиелитом эпидемиологическое значение энтеровирусных инфекций возрастает. Массовые миграции людей, широкое распространение туризма приводят к распространению в коллективах новых штаммов энтеровирусов, к которым у людей нет иммунитета. С другой стороны, отмечено повышение вирулентности некоторых штаммов вируса в результате их естественной циркуляции.

Энтеровирусные инфекции диагностируют в течение всего года, но для стран с умеренным климатом характерна летне-осенняя сезонность заболеваемости.

Энтеровирусные болезни регистрируют на территории РФ с 1956 г. В последние годы в Уральском, Сибирском и Дальневосточном федеральных округах отмечен рост числа вспышек энтеровирусной инфекции, болеют преимущественно дети до 14 лет. В результате эпидемиологического расследования данных случаев установлено, что вспышки заболевания связаны в основном с употреблением необеззараженной воды и купанием в открытых водоёмах.

## **МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ**

### **Специфические**

Специфическая профилактика не разработана.

### **Неспецифические**

В качестве неспецифической профилактики детям до 3 лет, контактировавшим с больными, вводят человеческий иммуноглобулин из расчёта 0,3–0,5 мл/кг, а также в течение 7 дней закапывают в нос лейкоцитарный интерферон по 5 капель 3 раза в сутки. В эпидемиологическом очаге проводят профилактические и противоэпидемические мероприятия. Больных изолируют на 14 дней; проводят влажную уборку помещений с использованием дезинфицирующих средств (0,1% раствор хлористоводородной кислоты, 0,3% раствор формальдегида). В детских учреждениях устанавливают карантин на 14 дней. Работников родильных домов и детских учреждений, контактировавших с больными, переводят на другую работу на 14 дней.

## **ПАТОГЕНЕЗ**

Патогенез энтеровирусных инфекций изучен недостаточно, так как вирусы могут размножаться в стенке кишки, не вызывая заболевания. Болезнь возникает при снижении резистентности организма.

Энтеровирусы проникают в организм через слизистую оболочку верхних отделов дыхательных путей и пищеварительного тракта, где и происходит их первичное накопление. При выходе вируса за пределы зоны первоначального накопления он попадает в регионарные лимфатические узлы и лимфатические образования кишечника, где продолжается его репликация. На 3-й день от начала болезни в результате первичной виремии поражаются другие органы. Многообразие клинических форм энтеровирусной инфекции объясняют как мутацией капсидных антигенов, гетерогенностью вирусной популяции, так и тропностью различных генотипов возбудителя к отдельным тканям (эпителиальным клеткам, нервной ткани и мышцам).

В 1–2% случаев одновременно с поражением других органов или несколько позже возможно вовлечение в процесс ЦНС. Проникнув в ЦНС, вирус воздействует на сосудистые сплетения головного мозга, вследствие чего вырабатывается избыточное количество СМЖ с развитием гипертензивно-гидроцефального синдрома, раздражением ядер блуждающего нерва и рвотного центра. В зависимости от уровня поражения ЦНС развиваются серозный менингит, менингоэнцефалит

или полиомиелитоподобное заболевание. К поражению ЦНС приводят энтеровирусы, обладающие повышенной тропностью к нервной ткани.

У беременных в результате вiremии возможно внутриутробное поражение плода.

Энтеровирусная инфекция может протекать бессимптомно с персистенцией вирусов в кишечнике, мышцах, паренхиматозных органах, ЦНС. Возможно и хроническое течение инфекции.

При патоморфологическом исследовании органов больных, умерших от Коксаки-вирусной инфекции (чаще всего детей раннего возраста), обнаруживают миокардит, инфильтрацию сердечной мышцы лимфоцитами, гистиоцитами, плазматическими и ретикулярными клетками, эозинофилами и полинуклеарными лейкоцитами. В ряде случаев выявляют интерстициальный отёк, истончение и некроз мышечных волокон, рубцовые изменения и очаги обызвествления (в ряде наблюдений развитие трансмурального инфаркта миокарда связывали с перенесённым миокардитом).

При менингоэнцефалите в мягких мозговых оболочках головного и спинного мозга отмечают отёк, гиперемию и периваскулярную лимфоцитарно-моноцитарную инфильтрацию. Выявляют диапедзные кровоизлияния в вещество мозга, периваскулярную инфильтрацию и очаговую пролиферацию глиальных клеток, очаговый некроз и полиморфно-ядерные инфильтраты в сосудистых сплетениях желудочков мозга.

При эпидемической миалгии обнаруживают признаки острого или хронического миозита в виде исчезновения поперечной исчерченности, набухания отдельных волокон и в ряде случаев — коагуляционного некроза. Изменения в поперечно-полосатой мускулатуре типичны и патогномоничны для Коксаки-вирусной инфекции.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период составляет от 2 до 10 сут, в среднем 3–4 сут.

## Классификация

По классификации энтеровирусных болезней (О.А. Чеснокова, В.В. Фомин) различают:

- типичные формы:
  - ✧ герпангина;
  - ✧ эпидемическая миалгия;
  - ✧ асептический серозный менингит;
  - ✧ экзантема;
- атипичные формы:
  - ✧ инаппарантная форма;
  - ✧ малая болезнь («летний грипп»);
  - ✧ катаральная (респираторная) форма;
  - ✧ энцефалитическая форма;
  - ✧ энцефаломиокардит новорождённых;
  - ✧ полиомиелитоподобная (спинальная) форма;
  - ✧ эпидемический геморрагический конъюнктивит;
  - ✧ увеит;
  - ✧ нефрит;
  - ✧ панкреатит.

Нередко встречаются сочетанные признаки различных клинических форм — смешанные формы энтеровирусных заболеваний.

**Герпангину** вызывают вирусы Коксаки А (серотипы 2, 3, 4, 6, 7 и 10) и Коксаки В (серотип 3). Характерная клиническая картина герпангины встречается

у трети заболевших, у остальных болезнь протекает в форме нетяжёлого лихорадочного состояния. Начало острое с быстрого повышения температуры тела до 39,0–40,5 °С, при этом общее состояние больных может оставаться относительно удовлетворительным. Лихорадка длится от 1 до 5 дней (обычно 2–3 дня). При осмотре ротоглотки выявляется гиперемия слизистой оболочки мягкого нёба, нёбных дужек, язычка, задней стенки глотки. В течение 24–48 ч на передней поверхности миндалин, нёбных дужек появляется от 5–6 до 20–30 мелких папул серовато-белого цвета диаметром 1–2 мм, которые могут встречаться группами или отдельно. Вскоре они превращаются в пузырьки, наполненные прозрачным содержимым. Через 12–24 ч (реже на 3–4-й день болезни), после их вскрытия, образуются эрозии диаметром до 2–3 мм, покрытые сероватым налётом, которые могут сливаться. Вокруг эрозий образуется венчик гиперемии. Боли в горле умеренные или отсутствуют, но могут усиливаться при образовании эрозий. Эрозии заживают в течение 4–6 дней без дефектов слизистой оболочки. Заболевание нередко рецидивирует. Иногда герпангина развивается на фоне серозного менингита.

**Эпидемическую миалгию** (плевродиния, болезнь Борнхольма) вызывают вирусы Коксаки В (типы 1–5), Коксаки А (серотип 9) и ЕСНО (серотипы 1, 6, 9).

Продромальные явления возникают редко. Типично острое, внезапное начало с озноба и подъёма температуры тела до 39–40 °С, появления общей слабости, тошноты, нередко рвоты, а также сильной головной боли, боли в грудных мышцах, эпигастральной и пупочной областях, спине, конечностях. Появление миалгий связано с развитием миозита. Боли усиливаются при движении, кашле, часто становятся мучительными и сопровождаются обильным потоотделением. Продолжительность болевых приступов составляет от 5–10 мин до нескольких часов (чаще 15–20 мин). В ряде случаев приступы сопровождаются рвотой и повторяются через 0,5–1 ч. Появление напряжения мышц брюшной стенки и их щажение при дыхании часто позволяют предположить синдром острого живота, в связи с чем больных нередко направляют в хирургическое отделение. При болях в области грудной клетки в ряде случаев ошибочно диагностируют плеврит, пневмонию или приступ стенокардии. При возникновении болей отмечается двигательное беспокойство. В промежутках между приступами больные подавлены, апатичны, лежат спокойно и производят впечатление спящих. Лихорадка сохраняется 2–3 дня. Во время болевых приступов часто возникает тахикардия, но возможна и относительная брадикардия. Зев гиперемирован, на слизистой оболочке нёба нередко выявляют зернистость, характерен шейный лимфаденит. У некоторых больных отмечают гепатоспленомегалию. Мышечные боли к третьему дню болезни становятся менее интенсивными или исчезают, хотя иногда сохраняются и после нормализации температуры. Средняя продолжительность болезни составляет 3–7 дней. При волнообразном течении заболевания (2–3 обострения с интервалом в 2–4 дня) продолжительность болезни увеличивается до 1,5–2 нед.

**Серозный менингит** — одна из наиболее распространённых и тяжёлых форм энтеровирусной инфекции. Вызывается нейротропными генотипами энтеровирусов: Коксаки А (серотипы 2, 4, 7, 9), Коксаки В (серотипы 1–5), ЕСНО (серотипы 4, 6, 9, 11, 16, 30). Регистрируется как в виде эпидемических вспышек, так и спорадических случаев. Редко наблюдается продромальный период длительно — 1–2 дня, при котором возникают слабость, раздражительность, сонливость. Характерно острое начало болезни с симптомами общей интоксикации и повышения температуры тела до 38,0–39,0 °С, реже до более высоких цифр. Симптомы менингита возникают в первые дни болезни, иногда на 3–5-й день, сопровождаются повторным повышением температуры тела. Характерна общая гиперестезия (гиперакузия, фотофобия, гиперестезия кожи), интенсивная головная боль распирающего характера, рвота «фонтаном» без предшествующей тошноты, которая



возникает в первые часы болезни. В ряде случаев наблюдается психомоторное возбуждение и судороги. Глубокое расстройство сознания встречается крайне редко. У больных отмечаются менингеальные симптомы, в ряде случаев характерна диссоциация менингеальных симптомов или неполный менингеальный синдром (например, наличие ригидности мышц затылка при отрицательном симптоме Кернига и наоборот). Лихорадка и менингеальные симптомы обычно сохраняются в течение 3–7 дней. В остром периоде чаще отмечается относительная брадикардия, реже тахикардия и абсолютная брадикардия. При развитии отёка-набухания мозга отмечают повышение АД. У больных отсутствует аппетит, язык обложен беловатым налётом и утолщён. Нередко возникает метеоризм, при пальпации живота обнаруживается урчание. Возможны катаральные явления. В периферической крови отмечают умеренный лейкоцитоз, нейтрофилёз со сдвигом влево, который впоследствии сменяется лимфоцитозом. СМЖ бесцветная, прозрачная, при пункции вытекает с повышенным давлением (250–350 мм вод.ст.). Отмечается лимфоцитарный плеоцитоз (несколько десятков и сотен в 1 мм<sup>3</sup>). Однако в первые 1–2 дня болезни в СМЖ могут преобладать нейтрофилы (до 90%). В ряде случаев отмечается смешанный характер цитоза. Содержание белка в пределах нормы. Уровень глюкозы в пределах нормы или повышен. Возможно рецидивирующее течение менингита. При этом нарастание менингеальных симптомов сопровождается подъёмом температуры тела.

По данным М.А. Дадиямовой (1986), у 15–30% больных выраженные менингеальные симптомы отсутствуют, в то время как в СМЖ выявляют воспалительные изменения. У некоторых больных с чёткой менингеальной симптоматикой состав СМЖ не изменяется (менингизм). Состав СМЖ полностью нормализуется через 10–12 дней (реже к концу третьей недели от начала болезни).

**Малую болезнь** (Коксаки- и ЕСНО-лихорадка; трёхдневная, или неопределённая, лихорадка; «летний грипп») могут вызывать все типы маловирулентных штаммов энтеровирусов. Клинически малая болезнь характеризуется кратковременной лихорадкой (не более 3 дней), слабостью, разбитостью, умеренной головной болью, рвотой, миалгией, болью в животе. Катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей возникают менее чем у двух третей больных. Возможно двухволновое течение болезни.

**Энтеровирусную экзантему** (эпидемическая, или бостонская, экзантема, а также кореподобная и краснухоподобная экзантемы) вызывают вирусы ЕСНО (типы 4, 5, 9, 12, 16, 18), реже вирусы Коксаки (типы А-9, А-16, В-3). Относится к числу лёгких форм энтеровирусной инфекции. Энтеровирусную экзантему регистрируют чаще в виде небольших вспышек, но описаны и крупные эпидемии. Болезнь развивается остро с подъёмом температуры тела до 38–39 °С. Характерны общая слабость, выраженные головная и мышечные боли, боли в горле, шейный лимфаденит, экзантема на лице, туловище и конечностях. Сыпь краснухоподобная, реже макуло-папулёзная, буллёзная, петехиальная, сохраняется 2–4 дня. Отмечается пятнистая экзантема на слизистой оболочке ротоглотки. В остром периоде нередко возникают фарингит, конъюнктивит. В ряде случаев болезнь сопровождается явлениями менингизма или сочетается с серозным менингитом. Лихорадка длится 1–8 дней.

В ряде случаев энтеровирусная экзантема протекает только с поражением кистей, стоп, полости рта (в немецкой литературе — HFMK, сокращенно от *Hand-Fuss-Mundkrankheit*). Заболевание вызывают вирусы Коксаки А (серотипы 5, 10, 16). При этой форме на фоне умеренной интоксикации и небольшого повышения температуры тела на пальцах кистей и стоп возникает везикулёзная сыпь с элементами диаметром 2–3 мм, окружёнными воспалительным венчиком. Одновременно на языке и слизистой оболочке щёк, нёба обнаруживают единичные небольшие афты.



Катаральная (респираторная) форма — распространённая энтеровирусная инфекция, которая вызывается многими типами энтеровирусов. Эта форма преобладает при инфекции, вызванной вирусом Коксаки А-21. Болеют как дети, так и взрослые. Развивается остро, в форме гриппоподобного заболевания с повышением температуры тела и симптомов интоксикации. Характерен ринит с серозно-слизистыми выделениями, сухой кашель, гиперемия и зернистость слизистой оболочки зева. Возможны проявления болезни в виде фарингита с регионарным лимфаденитом и кратковременной субфебрильной лихорадкой. У детей иногда развивается ложный круп, а течение заболевания в ряде случаев осложняется пневмонией и миокардитом. В неосложнённых случаях лихорадка сохраняется около 3 дней, катаральные явления — около недели.

**Энтеровирусную диарею** (вирусный гастроэнтерит, «рвотная болезнь») чаще вызывают вирусы ЕСНО. В основном болеют дети до 2 лет, реже — взрослые. Возможен короткий продромальный период, который проявляется общим недомоганием, слабостью, головной болью, отсутствием аппетита. Болезнь развивается остро с подъёма температуры тела до 38–39 °С, реже до субфебрильных цифр. Лихорадочный период продолжается в среднем около недели. Одновременно с увеличением температуры тела отмечают жидкий стул без патологических примесей до 2–10 раз в сутки. Характерно вздутие живота, возможна болезненность при пальпации (более выраженная в илеоцекальной области). Аппетит отсутствует, язык обложен. В первые дни нередко отмечается многократная рвота, однако даже при продолжительности диспепсических явлений от 2 дней до 1,5–2 нед значительного обезвоживания не наступает. Иногда отмечается гепатоспленомегалия. Часто наблюдаются признаки катарального воспаления верхних дыхательных путей.

**Энцефаломиокардит новорождённых** — наиболее тяжёлый вариант энтеровирусной инфекции, вызываемый вирусами Коксаки В (типы 2–5) и возникающий в виде вспышек в родильных домах. Источником возбудителя инфекции могут быть роженицы (заражение реализуется через плаценту или в процессе родов) или медицинский персонал. На фоне подъёма температуры отмечают нарушение аппетита, сонливость, рвоту, понос. Лихорадка имеет двухволновый характер (иногда отсутствует). Характерны цианоз или серый цвет кожи, тахикардия, одышка, расширение границ сердца, глухость тонов, нарушение сердечного ритма, появление шумов в сердце, увеличение размеров печени и селезёнки, отёки, в редких случаях желтуха и геморрагическая сыпь. При поражении ЦНС возникают судороги, возможно развитие комы. При исследовании СМЖ выявляют лимфоцитарный плеоцитоз.

**Паралитическую** (спинальную, полиомиелитоподобную) **форму** вызывают вирусы Коксаки А (типы 4, 7, 10, 14) и В (типы 1–6), а также вирусы ЕСНО (типы 2, 4, 6, 1, 9, 11, 16). Заболевание чаще регистрируют в тёплое время года в виде спорадических случаев у детей 1–5 лет. Протекает преимущественно в виде лёгких паралитических форм. Тяжёлые формы возникают редко. У трети больных отмечают препаралитический период, для которого характерны симптомы, свойственные другим формам энтеровирусной инфекции (малой болезни, респираторной, герпангине). Чаще парезы возникают остро, на фоне полного здоровья, при этом температура тела повышается незначительно или остается нормальной. Обычно поражаются нижние конечности и развивается так называемая утренняя хромота. Возникает нарушение походки в виде прихрамывания, при этом подгибается колено, свисает стопа, наблюдается ротация ноги наружу и снижение мышечного тонуса. Поверхностные и глубокие рефлексы не нарушаются; реже отмечают гипо- или гиперрефлексию. При наличии лихорадки в СМЖ обнаруживают небольшое повышение содержания белка, умеренный лимфоцитарный плеоцитоз. Парезы проходят относительно быстро, обычно с полным восстанов-

лением двигательных функций, но в редких случаях в течение нескольких месяцев сохраняется гипотония и гипотрофия поражённых мышц. При тяжёлом течении бульбарных, бульбоспинальных форм инфекции описаны случаи смертельного исхода.

К редким формам энтеровирусных инфекций относят энцефалит, менингоэнцефалит, миокардит, перикардит, эпидемический геморрагический конъюнктивит, увеит, нефрит, панкреатит, гепатит.

**Энцефалиты и менингоэнцефалиты** вызываются различными типами энтеровирусов Коксаки и ЕСНО. Характерно острое начало с сильной головной болью, рвотой и лихорадкой, которая может иметь двухволновой характер. В тяжёлых случаях отмечают нарушение сознания, возможны судороги, очаговая неврологическая симптоматика (нистагм, параличи черепных нервов и т.д.).

**Перикардиты и миокардиты** вызываются вирусами Коксаки В (типы 2–5), реже вирусами ЕСНО (типы 1, 6, 8, 9, 19). Чаще поражение сердца развивается у детей старшего возраста и взрослых после перенесённой респираторной формы энтеровирусной инфекции (через 1,5–2 нед), реже — изолированно. При этом на фоне умеренной лихорадки нарастает общая слабость, появляются боли в области сердца. При осмотре выявляют расширение границ сердца, глухость тонов, шум трения перикарда. Течение заболевания доброкачественное, прогноз благоприятный.

**Эпидемический геморрагический конъюнктивит** чаще вызывается энтеровирусом типа 70, реже другими энтеровирусами. Заболевание начинается остро с поражения одного глаза. В ряде случаев через 1–2 дня поражается и другой глаз. Характерны ощущение инородного тела, «песка» в глазах, слезотечение и фотофобия. При осмотре выявляются отёк век, кровоизлияния в гиперемированную конъюнктиву и скудное слизисто-гнойное или серозное отделяемое. Болезнь чаще протекает доброкачественно, выздоровление наступает через 1,5–2 нед.

### Осложнения

При эпидемической миалгии, асептическом серозном менингите, энцефалите и менингоэнцефалите в ряде случаев развивается ОНГМ. При бульбарных нарушениях возможны тяжёлые аспирационные пневмонии. В ряде случаев респираторная форма осложняется вторичной бактериальной пневмонией, крупом. В 8–10% случаев эпидемический геморрагический кератоконъюнктивит и увеит приводят к развитию катаракты и двусторонней слепоты.

### ДИАГНОСТИКА

Диагноз энтеровирусной инфекции при возникновении эпидемической вспышки и типичных клинических проявлений обычно не вызывает затруднений, но требует лабораторного подтверждения. Нередко сложна диагностика атипичных и лёгких форм болезни.

Окончательно устанавливают диагноз при помощи серологических исследований и выделения вируса из носоглоточной слизи, СМЖ, фекалий, крови. Высокой эффективностью отличается метод ПЦР. Для серологического исследования в РН, РСК, РТГА и реакции преципитации в геле используют парные сыворотки, полученные с интервалом в 10–12 дней (первая на 4–5-й день болезни, вторая — после 14-го дня болезни). Диагностический критерий — нарастание титра антител в 4 раза и более. Обнаружение вируса в испражнениях при отсутствии нарастания титра антител в динамике болезни не служит основанием для постановки диагноза энтеровирусной инфекции, так как часто наблюдают бессимптомное носительство.

К инструментальным методам диагностики относят:

- ✦ ЭКГ;
- ✦ рентгенографию органов грудной клетки;

- ✧ КТ и МРТ головного мозга;
- ✧ ЭхоКГ.

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику необходимо проводить с большим количеством болезней ввиду многочисленности клинических форм энтеровирусных инфекций.

Серозный менингит и менингоэнцефалитическую форму энтеровирусной инфекции дифференцируют с серозными менингитами и менингоэнцефалитами другой этиологии. При этом учитывают как эпидемиологические, так и клинические особенности энтеровирусных менингитов: характерную летнюю сезонность, частый групповой характер заболевания, доброкачественность течения с быстрым регрессом менингеального синдрома. При паротитном менингите в большинстве случаев отмечают поражение железистых органов (воспаление слюнных, поджелудочной и половых желёз), в сыворотке крови отмечают значительное повышение уровня амилазы и липазы. При нейтрофильном плеоцитозе проводят дифференциальную диагностику с бактериальными гнойными менингитами, для которых характерны резко выраженная интоксикация, менингеальный синдром, 4–5-значный плеоцитоз СМЖ, снижение в ней уровня глюкозы и повышение содержания лактата. Для туберкулёзного менингита и менингоэнцефалита характерны постепенное развитие и прогрессирующая неврологическая симптоматика. В течение 1–2 нед развиваются умеренная слабость, депрессия, постепенный подъём температуры тела с субфебрильных цифр до 38–39 °С, постепенно нарастающая головная боль, отсутствие аппетита, вегетативно-сосудистые расстройства (стойкий красный дермографизм, пятна Труссо). Проводят исследования для выявления туберкулёзного процесса иной локализации. В СМЖ выявляют прогрессирующее снижение содержания глюкозы, уровня хлоридов в 1,5–2 раза, появление при отстаивании в пробирке фибриновой плёнки.

В ряде случаев при эпидемической миалгии необходимо проводить дифференциальную диагностику с острыми хирургическими заболеваниями: острым аппендицитом, холециститом, кишечной непроходимостью, а также исключать развитие плеврита или приступа стенокардии.

Для полиомиелита (в отличие от полиомиелитоподобной формы энтеровирусной инфекции) характерно острое начало с быстрым подъёмом температуры, выраженными катаральными (ринит, тонзиллит, трахеит, бронхит) и диспепсическими явлениями.

Наличие экзантемы при энтеровирусной инфекции требует дифференциальной диагностики с такими заболеваниями, как скарлатина, корь, краснуха. При этом надо обращать внимание на характерные для этих заболеваний продромальный период, этапность высыпаний, характер и локализацию экзантемы и другие клинические признаки, а также данные эпидемиологического анамнеза. Необходимо также исключить у пациента аллергическую сыпь.

Герпангину дифференцируют от афтозного стоматита.

При энтеровирусной диарее дифференциальную диагностику проводят с другими острыми диарейными инфекциями.

### Показания к консультации других специалистов

Показания к консультации других специалистов определяет форма инфекции:

- ✧ при эпидемической миалгии — консультация хирурга;
- ✧ при менингите и менингоэнцефалитической форме энтеровирусной инфекции — консультация невролога;
- ✧ при эпидемическом геморрагическом конъюнктивите — консультация офтальмолога;
- ✧ при перикардитах и миокардитах — консультация кардиолога.

## ЛЕЧЕНИЕ

Госпитализация проводится по клиническим показаниям. Этиотропные средства отсутствуют. Проводят дезинтоксикационную терапию. При менингитах и менингоэнцефалитах назначают дегидратационную терапию с использованием салуретиков (фуросемид, ацетазоламид), при тяжёлом течении используют дексаметазон по 0,25 мг/кг в сутки в течение 2–4 сут. Рекомендуют назначение человеческого лейкоцитарного интерферона, рибонуклеазы, однако данные об их эффективности, полученные методами доказательной медицины, отсутствуют. С целью улучшения реологических свойств крови и сосудистого тонуса используют пентоксифиллин, солкосерил<sup>а</sup>, винпоцетин. Показаны десенсибилизирующие препараты. При эпидемической миалгии для купирования болевого синдрома применяют анальгетики. Лечение больных с полиомиелитоподобными формами проводят так же, как больных полиомиелитом, а больным энтеровирусным миокардитом назначают кардиопротекторы.

## Прогноз

У подавляющего большинства больных при поражениях кожи и слизистых оболочек прогноз благоприятный. Заболевание заканчивается полным выздоровлением. Тяжёлое течение с летальным исходом возможно при энцефаломиокардите новорождённых, энцефалитах и менингоэнцефалитах, паралитической форме энтеровирусной инфекции, реже при эпидемической миалгии. После перенесённого энцефалита в ряде случаев возникают геми- или монопарезы; после полиомиелитной формы болезни — снижение мышечного тонуса и гипотрофия конечности; при поражениях органа зрения — катаракта и двусторонняя слепота.

## Примерные сроки нетрудоспособности

Сроки потери трудоспособности зависят от клинической формы инфекции. Стационарное лечение при серозных менингитах продолжается до 3 нед. Больных выписывают после полного клинического выздоровления и санации СМЖ.

## Диспансерное наблюдение

Диспансерное наблюдение за лицами, перенёвшими энтеровирусную инфекцию, не регламентировано. Сроки наблюдения за больными определяют индивидуально. При поражениях сердечно-сосудистой системы и ЦНС необходимо диспансерное наблюдение не менее 6 мес.

## ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Рекомендации даются индивидуально и обычно включают:

- ✦ сбалансированное питание;
- ✦ предотвращение переохлаждений, инсоляции и других стрессовых состояний;
- ✦ ограничение значительной физической нагрузки;
- ✦ после перенесённого менингита, менингоэнцефалита — в течение года исключение полётов на самолёте, пребывания в горной местности, подводного плавания (дайвинга), вакцинации (за исключением экстренной, как, например, против бешенства), инсоляции. Целесообразно ограничить потребление соли.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Караков К.Г., Безроднова С.М., Шацкая Н.В. и др. Поражения при герпесвирусной и энтеровирусной инфекциях. — Ростов н/Д: Феникс, 2007. — 170 с.

Baxter N., Roetzer A., Liebig H.-D. et al. Structure and dynamics of coxsackievirus B4 2A proteinase, an enzyme involved in the etiology of heart disease // J. Virol. — 2006. — Vol. 80, N 3. — P. 1451–1462.

Desmond R.A., Accortt N.A., Talley L. et al. Enteroviral meningitis: natural history and outcome of plencaril therapy // Antimicrob. Agents Chemother. — 2006. — Vol. 50, N 7. — P. 2409–2414.

Murray T., Groth M., Weitzman C., Capello M. Epidemiology and management of infectious diseases in international adoptees // Clin. Microbiol. Rev. — 2005. — Vol. 18, N 3. — P. 510–520.

Saeed M., Zaidi S., Naem A. et al. Epidemiology and clinical findings associated with enteroviral acute flaccid paralysis in Pakistan // BMC Infect. Dis. — 2007. — Vol. 7.

## ПОЛИОМИЕЛИТ

**Синонимы.** Эпидемический детский паралич, болезнь Гейне–Медина.

Полиомиелит [от греч. *polio* (серый), *myelos* (мозг)] — острая вирусная антропонозная инфекционная болезнь с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, которая характеризуется преимущественным поражением двигательных нейронов спинного и головного мозга с развитием параличей.

### КОДЫ ПО МКБ-10

A80. Острый полиомиелит.

A80.0. Острый паралитический полиомиелит, ассоциированный с вакциной.

A80.1. Острый паралитический полиомиелит, вызванный диким завезённым вирусом.

A80.2. Острый паралитический полиомиелит, вызванный диким природным вирусом.

A80.3. Острый паралитический полиомиелит другой и неуточнённый.

A80.4. Острый непаралитический полиомиелит.

A80.9. Острый полиомиелит неуточнённый.

### ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель — РНК-содержащий полиовирус семейства *Picornaviridae* рода *Enterovirus* размером 15–30 нм. Известно 3 серотипа вируса: I — Брунгильда (выделен от больной обезьяны с такой кличкой), II — Лансинг (выделен в местечке Лансинг) и III — Леон (выделен от больного мальчика МакЛеона). Все типы близки по своему строению и отличаются последовательностью нуклеотидов. Выделено два типоспецифических антигена полиовирусов: N (нативный), который находится в интактных вирионах, содержащих РНК, и Н (гретый), который выделяется из капсидов, не содержащих РНК. Н-антиген инициирует у человека первичную реакцию антителообразования, сменяющуюся в дальнейшем реакцией на N-антиген. Репродукция вируса происходит в цитоплазме поражённых клеток.

Вирус устойчив в окружающей среде. Длительно сохраняется при низкой температуре (в замороженном состоянии — до нескольких лет); несколько месяцев — в фекалиях, сточных водах, молоке и на овощах. Устойчив к колебаниям pH, мало чувствителен к спирту, хорошо сохраняется в 50% глицерине. Вирус полиомиелита быстро инактивируется хлорсодержащими веществами (3–5% хлорамином), 15% серной и 4% хлористоводородной кислотами, растворами йода, перманганата калия, медным купоросом, сулемой и под действием ультрафиолетовых лучей. При кипячении погибает мгновенно.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источник и резервуар возбудителя — человек (больной или вирусоноситель). Вирус выделяется с носоглоточной слизью в течение инкубационного периода и до 5-го дня после начала болезни, с фекалиями — от нескольких недель до 3–4 мес. Больной наиболее заразен в остром периоде болезни.

Основной механизм передачи вируса — фекально-оральный, который реализуется водным, пищевым и контактно-бытовым путями. Воздушно-капельный путь заражения возможен в первые дни болезни и начальном периоде виру-

соносительства. В тропических странах случаи заболевания регистрируются в течение всего года, в странах с умеренным климатом отмечается летне-осенняя сезонность. Наиболее подвержены заражению дети до 3 лет, но могут заболеть и взрослые. При инфицировании чаще всего развивается бессимптомная инфекция или abortивная форма болезни, и лишь в одном из 200 случаев — типичные паралитические формы полиомиелита. После перенесённой инфекции вырабатывается стойкий типоспецифический иммунитет. Пассивный иммунитет, полученный от матери, сохраняется в течение первого полугодия жизни.

До начала вакцинации, в начале 50-х годов, полиомиелит регистрировался более чем в ста странах мира. Благодаря глобальной кампании по эрадикации полиомиелита с помощью массовой вакцинации инактивированной вакциной Солка и живой вакциной Сэбина, которая проводится ВОЗ с 1988 г., появилась возможность полного избавления от этой болезни. Согласно статистике ВОЗ, с 1988 г. число случаев полиомиелита упало с 350 тыс. до нескольких сотен в год. За этот период список стран, в которых регистрировались случаи этого заболевания, сократился со 125 до шести. В настоящее время случаи полиомиелита регистрируются в Индии, Нигерии и Пакистане, на которые приходится 99% заболевших, а также в Египте, Афганистане, Нигере. Последние случаи заболевания полиомиелитом в России были зарегистрированы в 1996 г. в Чеченской Республике, что связано с отсутствием вакцинации населения в этом регионе с 1992 г. В 2002 г. ВОЗ объявила Россию территорией, свободной от полиомиелита. Однако в связи с использованием живой пероральной вакцины наблюдается широкая циркуляция вакцинных штаммов полиовируса, которые в неиммунном коллективе могут восстановить свою вирулентность и вызывать паралитический полиомиелит.

Специфическую профилактику проводят поливалентной (приготовленной из трёх типов аттенуированного вируса) пероральной живой вакциной (живой вакциной Сэбина) согласно календарю прививок с 3-месячного возраста троекратно с интервалом 45 дней. Ревакцинация — в 18, 20 мес и 14 лет. Пероральная живая вакцина — одна из самых малореактогенных вакцин. Она проста в употреблении, формирует местный специфический иммунитет слизистой оболочки ЖКТ. Живая вакцина Сэбина противопоказана при лихорадочных состояниях и первичном иммунодефиците. Лицам с иммунодефицитом целесообразно применять инактивированную полиомиелитную вакцину, которая зарегистрирована в России в виде препарата «Имовакс Полио» и в составе вакцины «Тетракок 05».

Обязательна ранняя изоляция больных полиомиелитом на 40 дней от начала заболевания. В очаге проводят заключительную дезинфекцию и расширенное эпидемиологическое обследование. За контактными лицами наблюдают 21 день. В детских учреждениях на тот же срок вводится карантин. Обязательна немедленная вакцинация детей младше 7 лет, привитых в нарушение графика, и всех выявленных непривитых независимо от возраста.

## ПАТОГЕНЕЗ

Полиовирусы попадают в организм человека через слизистую оболочку ЖКТ и носоглотки, в которой происходит первичная репликация вируса. При отсутствии диссеминации возбудителя инфекционный процесс протекает по типу носительства. Если происходит гематогенное и лимфогенное распространение возбудителя, но вирус не проникает в ЦНС, развиваются abortивные формы болезни. При преодолении вирусом ГЭБ развивается менингеальная или паралитическая форма болезни. Полиовирусы обладают высокой тропностью к серому веществу головного и спинного мозга. Наиболее часто поражаются крупные двигательные нейроны передних рогов спинного мозга, реже — двигательные ядра черепных нервов, ствола мозга и др. Поражения сопровождаются воспалительной реакцией и дистрофическими изменениями, приводящими к гибели нейронов и развитию парезов и



параличей по периферическому типу (атония, арефлексия, атрофия или гипотония, гипотрофия, гипорефлексия). Сохранение части нейронов и восстановление функции повреждённых нейронов определяет возможность последующего частичного или полного восстановления функций мышц. Смерть больных наступает в результате паралича дыхательных мышц или дыхательного центра, бульбарных нарушений, а также присоединения вторичной аспирационной пневмонии.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инаппарантная форма, развивающаяся почти в 90% случаев, представляет собой здоровое вирусоносительство, при котором вирус не выходит за пределы лимфоузлов и кишечника. О перенесённой инфекции судят по результатам вирусологического и серологического исследований.

Различают следующие клинические формы полиомиелита: abortивную (без поражения ЦНС), менингеальную и паралитическую (наиболее типичную). В зависимости от локализации процесса выделяют: спинальный, бульбарный, контактный, энцефалитический и смешанный (сочетанный) варианты паралитической формы.

Инкубационный период продолжается от 3 до 35 дней, чаще — 7–12 дней.

Для **abortивной** (катаральной) **формы** болезни (так называемая «малая болезнь») характерно острое начало: кратковременное повышение температуры тела, умеренная интоксикация, головная боль, лёгкое катаральное воспаление верхних дыхательных путей, боли в животе, иногда сопровождающиеся рвотой и жидким стулом без патологических примесей. Протекает доброкачественно и завершается выздоровлением через 3–7 дней. Диагноз ставят на основании эпидемиологических и лабораторных данных.

При **менингеальной форме** болезнь начинается остро с подъёма температуры тела до 39–40 °С, появляется выраженная головная боль, рвота, боли в спине, шее, конечностях. Менингеальные симптомы выражены умеренно, но могут и отсутствовать, несмотря на изменения СМЖ. Типично наличие симптомов натяжения нервных стволов (Нери, Ласега, Вассермана) и болезненность при пальпации по ходу нервных стволов. Часто выявляется горизонтальный нистагм. Возможно двухволновое течение болезни. Первая волна протекает как abortивная форма болезни, а затем после ремиссии, длящейся от одного до пяти дней, развивается картина серозного менингита. При люмбальной пункции прозрачная СМЖ вытекает под повышенным давлением. Плеоцитоз составляет от нескольких десятков клеток до 300 в 1 мкл. В первые 2–3 дня могут преобладать нейтрофилы, в дальнейшем — лимфоциты. Концентрация белка и уровень глюкозы — в пределах нормы или слегка повышены. Иногда воспалительные изменения в СМЖ могут появляться на 2–3 дня позже возникновения менингеального синдрома. Течение болезни доброкачественное: к началу 2-й недели болезни нормализуется температура, регрессирует менингеальный синдром, а к 3-й неделе происходит нормализация состава СМЖ.

**Спинальная (паралитическая) форма** болезни наблюдается менее чем у одного на 1000 инфицированных. Развитие паралитических форм болезни могут провоцировать иммунодефициты, недостаточное питание, беременность, тонзилэктомия, подкожные и внутривенные инъекции, высокая физическая активность в ранней стадии болезни. В клинической картине выделяют четыре периода: препаралитический, паралитический, восстановительный, резидуальный (период остаточных явлений).

Препаралитический период длится 3–6 дней. Болезнь начинается остро, с общей интоксикации, лихорадки (иногда — двухволновой). В первые дни болезни отмечаются катаральные симптомы: ринит, трахеит, тонзиллит, бронхит. Возможна диспепсия, чаще встречающаяся у детей младшего возраста. На 2–3-й день при-



соединяются симптомы поражения ЦНС. При двухволновой температурной кривой неврологические симптомы появляются на второй волне после 1–2-дневного периода апирексии. Возникает головная боль, боли в конечностях и спине по ходу нервных стволов, «мозговая» рвота, гиперестезия, менингеальные симптомы, а также симптомы натяжения нервных стволов и корешков спинномозговых нервов. Больные вялы, сонливы, капризны. Изменения вегетативной нервной системы проявляются выраженной потливостью. Возможны фибрилляции мышц, задержка мочеиспускания. К концу первого периода общее состояние улучшается, уменьшается интоксикация, снижается температура, но усиливается болевой синдром и болезнь переходит в паралитический период. Параличи возникают на 2–6-й день болезни, реже (при отсутствии препаралитического периода) — в первый день («утренний паралич»). Типично бурное развитие вялых асимметричных парезов и параличей мышц туловища и конечностей, нарушение функции тазовых органов в течение короткого времени — от нескольких часов до 1–3 дней. Характерны мышечный гипотонус, гипо- или арефлексия, проксимальная локализация поражений и их мозаичность (в связи с гибелью части нервных клеток передних рогов спинного мозга при сохранности других). Клинические проявления зависят от локализации поражения нервной системы. Чаще поражается поясничный отдел спинного мозга с развитием парезов и параличей мышц тазового пояса и нижних конечностей. При грудной локализации процесса параличи, распространяясь на межрёберные мышцы и диафрагму, вызывают дыхательные расстройства. Поражение шейного и грудного отделов спинного мозга проявляется параличами и парезами мышц шеи и рук (спинальный паралитический полиомиелит). В зависимости от количества поражённых сегментов спинного мозга спинальная форма может быть ограниченной (монопарез) или распространённой. Изолированное поражение отдельных мышц при сохранении функций других приводит к нарушению взаимодействия между ними, развитию контрактур, возникновению деформаций суставов. Паралитический период длится от нескольких дней до 2 нед, после чего начинается восстановительный период. Наиболее заметное восстановление нарушенных функций, возвращение мышечной силы происходит в первые 3–6 мес. В дальнейшем темп замедляется, но восстановление продолжается до года, иногда до двух лет. В первую очередь восстанавливаются движения в наименее поражённых мышцах, в основном за счёт сохранившихся нейронов, в дальнейшем восстановление происходит в результате компенсаторной гипертрофии мышечных волокон, сохранивших иннервацию. При отсутствии положительной динамики в течение полугода оставшиеся параличи и парезы рассматриваются как резидуальные. Резидуальный период характеризуется мышечными атрофиями, развитием контрактур суставов, остеопорозом, деформацией костей, у детей — отставанием поражённых конечностей в росте, при поражении длинных мышц спины — искривлением позвоночника, при поражении мышц брюшного пресса — деформацией живота. Чаще остаточные явления наблюдаются в нижних конечностях.

Для **бульбарной формы** характерна высокая лихорадка, выраженная интоксикация, рвота, тяжёлое состояние больных. Препаралитический период короткий или отсутствует. Эта форма болезни сопровождается поражением ядер двигательных черепных нервов с вовлечением в процесс жизненно важных центров, контролирующих дыхание, кровообращение, терморегуляцию. Поражение ядер IX и X пар черепных нервов приводит к гиперсекреции слизи, расстройствам глотания, фонации и, как следствие — к обструкции дыхательных путей, нарушению вентиляции лёгких, гипоксии, развитию аспирационной пневмонии. При поражении дыхательного и сосудодвигательного центров нарушается нормальный ритм дыхания (паузы и патологические ритмы), отмечается нарастающий цианоз, нарушение ритма сердечной деятельности (тахи- или брадиаритмия), а также повышение и

последующее падение АД. Наблюдается психомоторное возбуждение, спутанность сознания, а затем — сопор и кома. При стволовых формах с поражением ядер III, VI и VII пар черепных нервов выявляются глазодвигательные нарушения и асимметрия лица за счёт пареза мимических мышц. Нередко бульбарная форма заканчивается летальным исходом. Если смерть не наступает, то в ближайшие 2–3 дня происходит стабилизация процесса, а со 2–3-й недели болезни состояние больных улучшается и наступает полное восстановление утраченных функций.

При изолированном поражении ядра лицевого нерва, находящегося в области варолиева моста мозга, развивается менее тяжёлая понтинная форма. Препаралитический период, лихорадка, общая интоксикация, менингеальные симптомы часто могут отсутствовать. При осмотре больного выявляют парез или паралич мимической мускулатуры половины лица, несмыкание глазной щели (лагофтальм), опущение угла рта. Течение доброкачественное, но возможно стойкое сохранение пареза лицевого нерва.

Ряд авторов описывают **энцефалитическую** форму болезни, при которой преобладает общемозговая симптоматика и присутствуют рассеянные симптомы выпадения. При поражениях различных отделов мозга выделяют также смешанные (сочетанные) формы болезни — бульбоспинальную и понтоспинальную.

### Осложнения

При тяжёлом течении болезни с поражением диафрагмы, вспомогательных дыхательных мышц, дыхательного центра, IX, X, XII пар черепных нервов наблюдаются пневмонии, ателектазы и деструктивные поражения лёгких, часто приводящие к летальному исходу.

### ДИАГНОСТИКА

Предварительный диагноз устанавливается на основании характерной клинической картины (острое начало болезни с лихорадкой, развитием менингоэнцефалитического синдрома, периферических парезов, параличей с гипотонией, гипорефлексией, гипотрофией или атрофией без нарушения чувствительности) и эпидемиологических данных: контакт с больными или недавно привитыми. Учитывается также связь с прививкой и отсутствие или неполная вакцинация. Подтверждают диагноз определением нарастания титра вируснейтрализующих антител в 4 раза и более в РСК или РН в парных сыворотках, взятых с интервалом 14–21 день. Используют также вирусологические исследования. Вирус можно выделить из испражнений, реже — из носоглоточной слизи, СМЖ. Выделение вируса при отсутствии клинических проявлений заболевания не является основанием для постановки диагноза полиомиелита, особенно в районах, где постоянно проводится вакцинация. Для определения принадлежности выделенного вируса к вакцинному или «дикому» штамму применяют ПЦР.

При исследовании СМЖ обнаруживается лимфоцитарный плеоцитоз в несколько десятков–сотен клеток в 1 мкл (иногда в первые дни болезни он может быть нейтрофильный). В острой стадии заболевания концентрация белка и глюкозы обычно находятся в пределах нормы. Для паралитической формы полиомиелита характерна смена клеточно-белковой диссоциации в начале болезни на белково-клеточную (снижение плеоцитоза, нарастание концентрации белка) через 1–2 нед.

Изменения в периферической крови не характерны. Иногда отмечается умеренный лейкоцитоз.

Для выявления уровня и тяжести поражения двигательных нейронов используют ЭНМГ. В паралитическом периоде полиомиелита обнаруживается изменение биоэлектрической активности, характерное для переднерогового поражения: в парализованных мышцах при рано развившейся атрофии на электромиограмме

определяется полное отсутствие биоэлектрической активности. При снятии электромиограммы с менее пораженных мышц отмечаются чёткие редкие колебания потенциала («ритм частотокола»).

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика полиомиелита определяется его клинической формой.

Абортивная форма болезни клинически неотличима от многих ОРВИ или диарей, вызываемых энтеровирусами группы Коксаки–ЕСНО, ротавирусами и другими вирусными агентами.

При менингеальной форме проводят дифференциальный диагноз с другими серозными менингитами (энтеровирусным, паротитным, туберкулёзным), а в ранние сроки болезни при нейтрофильном плеоцитозе в СМЖ необходимо исключать и бактериальные гнойные менингиты. Для менингеальной формы полиомиелита характерна выраженность болевого синдрома, наличие симптомов натяжения нервных стволов и корешков спинномозговых нервов, болезненности нервных стволов при пальпации, однако окончательный диагноз возможен только с использованием лабораторных методов.

Спинальная форма паралитического полиомиелита дифференцируется с болезнями опорно-двигательного аппарата, для которых характерна не паретическая, а шадящая походка, боль при пассивных движениях в суставах, сохранность мышечного тонуса, а также сохранение или повышение глубоких рефлексов. СМЖ при исследовании нормальная, а в крови отмечаются воспалительные изменения. Также спинальную форму болезни необходимо дифференцировать с миелитом, полиомиелитической формой клещевого энцефалита, дифтерийной полинейропатией, полирадикулоневритом, спинальной амиотрофией Верднига–Гоффманна.

Параличи при миелите имеют центральный характер: высокий мышечный тонус, оживлённые рефлексы, наличие пирамидных знаков, нарушений чувствительности, функций тазовых органов, трофических расстройств с образованием пролежней.

При полиомиелитической форме клещевого энцефалита в отличие от полиомиелита патологический процесс локализуется преимущественно в шейных сегментах и проявляется вялыми парезами и параличами мышц шеи и плечевого пояса. Нет мозаичности поражения. В СМЖ — незначительный лимфоцитарный плеоцитоз (40–60 клеток) и повышенный уровень белка (до 0,66–1,0 г/л). При постановке диагноза учитываются эпидемиологический анамнез (укус клеща, употребление сырого молока в эндемичных районах).

Для дифтерийной полинейропатии характерна связь с перенесённой дифтерией за 1,5–2 мес до поражения периферической нервной системы, симметричность поражений, постепенное нарастание парезов в течение нескольких недель, выявление при электронейромиографии нарушений биоэлектрической активности преимущественно по демиелинизирующему либо аксонально-демиелинизирующему типу.

При полирадикулоневрите отмечается медленное (иногда волнообразное) развитие и нарастание симметричных парезов с преимущественным поражением дистальных отделов конечностей, расстройством чувствительности по полиневритическому и корешковому типам, повышением содержания белка в СМЖ при нормальном цитозе.

Спинальная амиотрофия Верднига–Гоффманна — наследственное заболевание, для которого характерно поражение мотонейронов спинного мозга. Первые симптомы болезни появляются в возрасте до 1,5 лет. Параличи развиваются постепенно и симметрично: вначале ног, затем рук, мышц туловища, шеи. Глубокие рефлексы исчезают, болевой синдром отсутствует. При хорошо выраженном

подкожном жировом слое часто трудно выявить мышечные атрофии. СМЖ не изменена. Смерть наступает в возрасте 4–5 лет вследствие бульбарных нарушений и паралича дыхательной мускулатуры.

При понтинной форме болезни дифференциальный диагноз проводят с невритом лицевого нерва, для которого не характерна общая инфекционная симптоматика и наблюдается хотя бы один из следующих симптомов: слезотечение на стороне поражения, снижение вкусовой чувствительности на сладкое и солёное на передних 2/3 языка с больной стороны, болезненность тригеминальных точек при пальпации, спонтанные боли и нарушение чувствительности на лице.

Бульбарную форму дифференцируют со стволовыми энцефалитами, при которых доминируют глубокие расстройства сознания и судорожный синдром.

В отличие от полиомиелита поражение двигательных черепных нервов при полирадикулоневрите обычно носит двусторонний симметричный характер: диплегия лицевых мышц, двустороннее поражение глазодвигательного нерва.

Поражения нервной системы, клинически неотличимые от полиомиелита, могут вызывать энтеровирусы группы Коксаки–ЕНО, реже другие вирусные агенты. В этих случаях необходимо использовать весь комплекс вирусологических, серологических методов диагностики, а также ПЦР.

## ЛЕЧЕНИЕ

Больные полиомиелитом (и даже с подозрением на полиомиелит) подлежат экстренной изоляции в специализированные отделения или боксы. Специфических противовирусных средств нет. В препаралитическом и паралитическом периодах обязателен абсолютный покой, так как любая физическая нагрузка ускоряет развитие и усиливает тяжесть параличей. Вводят интерферон альфа-2 (интерферон), нормальный человеческий иммуноглобулин, рибонуклеазу. Проводится дезинтоксикационная и дегидратационная терапия. Назначаются витамины и болеутоляющие средства, метамизол натрия. При параличах применяют горячие укутывания, припарки. В течение 30 дней назначают бендазол (дибазол) из расчета 1 мг/кг (оказывает положительное влияние на функцию спинного мозга) и аскорбиновую кислоту по 0,5–1,0 г/кг (приостанавливает развитие параличей). При дыхательных расстройствах проводят ИВЛ, санацию ротоглотки и дыхательных путей. При расстройствах глотания — зондовое кормление. В обязательном порядке проводится ортопедическая коррекция: необходим ортопедический режим, обеспечивающий физиологическое положение конечности (вплоть до использования гипсовых лонгет). Применяют антихолинэстеразные препараты (прозерин, оксазил, галантамин) курсами по 10–20 дней, при необходимости чередуя курсы. В восстановительном периоде назначают анаболические гормоны (ретаболил, метандростенолон), витамины группы В ( $B_1$ ,  $B_6$  и  $B_{12}$ ), никотиновую кислоту, кокарбоксилазу, ноотропные средства. Для улучшения функции мышц используют препараты фосфора, калия и физиотерапевтические методы (ультравысокочастотная терапия, электрофорез хлорида кальция, йодида калия, брома, аппликации парафина, диатермия). Физиотерапевтическое лечение проводится курсами продолжительностью 1–1,5 мес. Назначение массажа и ЛФК возможно после нормализации температуры тела и исчезновения симптомов общей интоксикации и болей. Через 6 мес после острого периода показано санаторно-курортное лечение. В резидуальном периоде для лечения остаточных явлений проводится ортопедическая и хирургическая коррекция. Эффективность медикаментозной терапии не оценена методами доказательной терапии.

## Прогноз

Прогноз благоприятный при инаппарантной и абортивной формах полиомиелита. Тяжёлое течение с летальными исходами при менингеальной форме возмож-

но, но чрезвычайно редко; последующих длительных осложнений, как правило, не бывает.

Исход паралитической формы полиомиелита зависит от тяжести поражения ЦНС. При своевременном и правильном лечении восстановление функций без последствий происходит в трети случаев. Приблизительно в 30% случаев полиомиелит заканчивается стойкими остаточными параличами с атрофией мышц, приводящими к инвалидизации, в 30% — более лёгкими парезами. Около 10% случаев (при поражении дыхательной системы) заканчиваются смертью больных. При тяжёлом бульбарном параличе летальность достигает 60% (смерть может наступить уже через несколько дней от паралича дыхательного центра).

### Примерные сроки нетрудоспособности

Сроки потери трудоспособности зависят от клинической формы инфекции. Стационарное лечение при менингеальной форме продолжается до 3–4 нед, при паралитической — до нескольких месяцев. Выписка производится после полного клинического выздоровления и при отсутствии изменений в СМЖ. Рекомендовано реабилитационное лечение в специализированных санаториях неврологического профиля.

### Диспансеризация

Диспансерное наблюдение за переболевшими не регламентировано. Сроки наблюдения за больными определяются индивидуально, но при менингеальной и паралитических формах составляют не менее года.

### ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Рекомендации даются индивидуально, отражаются в выписке и обычно включают:

- ✧ сбалансированное питание;
- ✧ избегать переохлаждений и других стрессовых состояний;
- ✧ ограничение значительной физической нагрузки.

После перенесённой менингеальной и паралитической формы в течение года исключены полёты на самолёте, походы в гору, спуски под воду (дайвинг), вакцинации, за исключением экстренной (например, против бешенства).

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Борисов Л.Б. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология. — М.: Медицинское информационное агентство, 2005. — 736 с.

Иванова О.Е., Еремеева Т.П., Лещинская Е.В. и др. Паралитический полиомиелит в Российской Федерации в 1998–2005 гг. // Журн. микробиол. — 2007. — № 5. — С. 37–44.

Инфекционные болезни у детей: Справочник в вопросах и ответах / Под ред. К.Г. Штокалова. — Ростов н/Д: Феникс, 2002. — 796 с.

Сейбиль В.Б., Малышкина Л.П., Лаврова И.К., Ефимова В.Ф. Коллективный иммунитет к полиомиелиту у взрослого населения и его влияние на ликвидацию этой инфекции // Вопр. вирусол. — 2007. — Т. 52, № 3. — С. 44–47.

Семёнов Б.Ф. Новые положения концепции вакцинопрофилактики детских инфекций // Вестн. РАМН. — 2003. — № 1. — С. 20–24.

Butcher J. Polio eradication nears the end game // Lancet Neurol. — 2008. — Vol. 7, N 4. — P. 292–293.

Performance of acute flaccid paralysis (AFP) surveillance and incidence of poliomyelitis, 2008 (data received in WHO headquarters as of 4 March 2008) // Wkly Epidemiol Rec. — 2008. — Vol. 21, N 12. — P. 106–108.

## ДИАРЕИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Диареи вирусной этиологии (гастроэнтерит вирусный) — группа острых антропонозных вирусных инфекционных болезней с фекально-оральным механизмом

передачи возбудителей. Для этой группы заболеваний характерны симптомы интоксикации, клиническая картина гастроэнтерита и, в некоторых случаях, катарально-респираторный синдром.

Диареи и гастроэнтериты могут быть вызваны различными вирусами. Это ротавирусы (*Rotaviruses*) и группа так называемых мелких круглых вирусов (*small roundviruses*), включающая:

- ✦ вирус Норволк (*Norwalk*) и родственные ему вирусы (*Hawaii, Snow Mountain, Taunton*);
- ✦ калицивирусы (*Caliciviruses*);
- ✦ астровирусы (*Astroviruses*);
- ✦ прочие мелкие круглые вирусы (*Wollan, Ditchling, Cockle*).

Кроме того, возбудителями этой группы диарей могут быть аденовирусы (типы 40 и 41), коронавирусы, энтеровирусы Коксаки и ЕСНО.

Ведущие этиологические агенты вирусных гастроэнтеритов у человека: ротавирусы и вирус Норволк.

## Ротавирусная инфекция

Ротавирусная инфекция (ротавирусный гастроэнтерит) — острая инфекционная болезнь, вызываемая ротавирусами, характеризующаяся симптомами общей интоксикации и поражением ЖКТ с развитием гастроэнтерита.

### КОД ПО МКБ-10

A08.0. Ротавирусный энтерит.

### ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель — представитель семейства *Reoviridae*, рода *Rotavirus*. В основу названия положено морфологическое сходство ротавирусов с колесом (от латинского «*rota*» — «колесо»). Под электронным микроскопом вирусные частицы выглядят как колёса с широкой ступицей, короткими спицами и чётко очерченным тонким ободом. Вирион ротавируса диаметром 65–75 нм состоит из электронноплотного центра (сердцевины) и двух пептидных оболочек: наружного и внутреннего капсида. Сердцевина диаметром 38–40 нм содержит внутренние белки и генетический материал, представленный двухцепочечной РНК. Геном ротавирусов человека и животных состоит из 11 фрагментов, чем, вероятно, и обусловлено антигенное разнообразие ротавирусов. Репликация ротавирусов в организме человека происходит исключительно в эпителиальных клетках тонкой кишки.

В составе ротавирусов обнаружено четыре основных антигена; главный из них — групповой антиген — белок внутреннего капсида. С учётом всех группоспецифических антигенов ротавирусы делят на семь групп: А, В, С, D, Е, F, G. Большинство ротавирусов человека и животных относят к группе А, внутри которой выделяют подгруппы (I и II) и серотипы. Подгруппа II включает до 70–80 штаммов, выделяемых от больных. Существуют данные о возможной корреляционной связи определённых серотипов с тяжестью диареи.

Ротавирусы устойчивы к воздействию факторов окружающей среды: в питьевой воде, открытых водоёмах и сточных водах они сохраняются до нескольких месяцев, на овощах — 25–30 дней, на хлопке, шерсти — до 15–45 дней. Ротавирусы не разрушаются при многократном замораживании, под действием дезинфицирующих растворов, эфира, хлороформа, ультразвука, но погибают при кипячении, обработке растворами с pH больше 10 либо меньше 2. Оптимальные условия существования вирусов: температура 4 °С и высокая (>90%) или низкая (<13%) влажность. Инфекционная активность возрастает при добавлении протеолитических ферментов (например, трипсина, панкреатина).



## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Основной источник и резервуар ротавирусной инфекции — больной человек, выделяющий с фекалиями значительное количество вирусных частиц (до  $10^{10}$  КОЕ в 1 г) в конце инкубационного периода и в первые дни болезни. После 4–5-го дня болезни количество вируса в испражнениях значительно снижается, однако общая продолжительность выделения ротавируса составляет 2–3 недели. Длительно выделяют вирусные частицы больные с нарушенной иммунологической реактивностью, при хронической сопутствующей патологии, лактазной недостаточности. Источником возбудителя инфекции могут быть также здоровые вирусоносители (дети из организованных коллективов и стационаров, взрослые: прежде всего, медицинский персонал родильных домов, соматических и инфекционных отделений), из фекалий которых ротавирус можно выделить на протяжении нескольких месяцев.

Механизм передачи возбудителя — фекально-оральный. Пути передачи:

- ✦ контактно-бытовой (через грязные руки и предметы обихода);
- ✦ водный (при употреблении инфицированной вирусами воды, в том числе бутилированной);
- ✦ алиментарный (чаще всего при употреблении молока, молочных продуктов).

Не исключена возможность воздушно-капельного пути передачи ротавирусной инфекции.

Ротавирусная инфекция высококонтагиозна, о чём свидетельствует быстрое распространение заболевания в окружении больных. Во время вспышек заболевает до 70% неиммунного населения. При сероэпидемиологическом исследовании в крови 90% детей старших возрастных групп обнаруживают антитела к различным ротавирусам.

После перенесённой инфекции в большинстве случаев формируется непродолжительный типоспецифический иммунитет. Возможны повторные заболевания, особенно в старших возрастных группах.

Ротавирусная инфекция встречается повсеместно и выявляется во всех возрастных группах. В структуре острых кишечных инфекций доля ротавирусного гастроэнтерита колеблется от 9 до 73%, в зависимости от возраста, региона, уровня жизни и сезона. Особенно часто болеют дети первых лет жизни (преимущественно от 6 мес до 2 лет). Ротавирусы — одна из причин диареи, сопровождающейся тяжёлой дегидратацией у детей в возрасте до 3 лет, этой инфекцией обусловлено до 30–50% всех случаев диареи, требующих госпитализации или проведения интенсивной регидратации. По данным ВОЗ, от этого заболевания в мире ежегодно умирают от 1 до 3 млн детей. На ротавирусную инфекцию приходится около 25% случаев так называемой диареи путешественников. В России частота ротавирусного гастроэнтерита в структуре других острых кишечных инфекций колеблется от 7 до 35%, а среди детей до 3 лет — превышает 60%.

Ротавирусы — одна из наиболее частых причин внутрибольничной инфекции, особенно среди недоношенных новорождённых и детей раннего возраста. В структуре внутрибольничных острых кишечных инфекций на долю ротавирусов приходится от 9 до 49%. Внутрибольничному инфицированию способствует длительное пребывание детей в стационаре. Существенную роль в передаче ротавирусов играет медицинский персонал: у 20% сотрудников даже при отсутствии кишечных расстройств в сыворотке крови обнаруживают антитела IgM к ротавирусу, а в копрофилтратх выявляют ротавирусный антиген.

На территориях с умеренным климатом ротавирусная инфекция носит сезонный характер, преобладая в холодные зимние месяцы, что связывают с лучшей выживаемостью вируса в окружающей среде при низких температурах. В тропических странах заболевание встречается круглый год с некоторым повышением заболеваемости в прохладный дождливый сезон.



Профилактика ротавирусной инфекции включает комплекс противоэпидемических мероприятий, принятых в отношении всей группы острых кишечных инфекций с фекально-оральным механизмом инфицирования. Это, в первую очередь, рациональное питание, строгое соблюдение санитарных норм водоснабжения, канализирования, повышение уровня санитарно-гигиенического воспитания населения.

Для специфической профилактики ротавирусной инфекции у человека предполагают использование нескольких вакцин, в настоящее время проходящих заключительные фазы клинических исследований в отношении эффективности и безопасности. Это вакцина *Rotarix* (компания *GlaxoSmithKline*), основанная на человеческом типе вируса, и вакцина на базе человеческого и коровьего штаммов ротавирусов, созданная в лаборатории компании *Merck & Co*.

## ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез ротавирусной инфекции сложен. С одной стороны, большое значение в развитии ротавирусного гастроэнтерита придают структурным (VP3, VP4, VP6, VP7) и неструктурным (NSP1, NSP2, NSP3, NSP4, NSP5) белкам вируса. В частности, NSP4-пептид — энтеротоксин, вызывающий секреторную диарею, подобно бактериальным токсинам; NSP3 влияет на репликацию вируса, а NSP1 может «запрещать» выработку интерферон-регулирующего фактора 3.

С другой стороны, уже в первые сутки заболевания ротавирус обнаруживают в эпителии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и верхних отделах тощей кишки, где происходит его размножение и накопление. Проникновение ротавируса в клетку — многоэтапный процесс. Для внедрения в клетку некоторые серотипы ротавируса нуждаются в специфических рецепторах, содержащих сиаловую кислоту. Установлена важная роль белков:  $\alpha 2\beta 1$ -интегрина, интегрин  $\alpha V\beta 3$  и *hsc70* на начальных этапах взаимодействия вируса и клетки, при этом весь процесс контролируется вирусным белком VP4. Проникнув внутрь клетки, ротавирусы вызывают гибель зрелых эпителиоцитов тонкой кишки и отторжение их от ворсинок. Клетки, замещающие ворсинчатый эпителий, функционально неполноценны и не способны адекватно абсорбировать углеводы и простые сахара. Возникновение дисахаридазной (главным образом, лактазной) недостаточности ведёт к накоплению в кишечнике нерасщеплённых дисахаридов с высокой осмотической активностью, что вызывает нарушение реабсорбции воды, электролитов и развитие водянистой диареи, нередко приводящей к дегидратации. Поступая в толстую кишку, эти вещества становятся субстратами для ферментации кишечной микрофлорой с образованием большого количества органических кислот, углекислого газа, метана и воды. Внутриклеточный метаболизм циклического аденозинмонофосфата и гуанозинмонофосфата в эпителиоцитах при данной инфекции практически не изменяется.

Таким образом, в настоящее время в развитии диарейного синдрома выделяют два основных компонента: осмотический и секреторный.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период составляет от 14–16 ч до 7 дней (в среднем — 1–4 дня).

Различают типичную и атипичную ротавирусную инфекцию. Типичную ротавирусную инфекцию, в зависимости от степени тяжести ведущих синдромов, подразделяют на лёгкую, среднетяжёлую и тяжёлую формы. К атипичным относят стёртую (клинические проявления выражены слабо и кратковременны) и бессимптомную формы (полное отсутствие клинических проявлений, но лабораторно обнаруживают ротавирус и специфический иммунный ответ). Диагноз вирусоносительства устанавливают при обнаружении ротавируса у здорового человека, не имевшего при обследовании изменений специфического иммунитета в динамике.

Заболевание чаще всего начинается остро, с повышения температуры тела, появления симптомов интоксикации, диареи и повторной рвоты, что позволило зарубежным исследователям охарактеризовать ротавирусную инфекцию как *DFV*-синдром (диарея, лихорадка, рвота). Указанные симптомы отмечают у 90% пациентов; они возникают почти одновременно в первый день болезни, достигая максимальной выраженности в течение 12–24 ч. В 10% случаев рвота и диарея появляются на 2–3-й день болезни.

Возможно также постепенное начало заболевания, с медленным нарастанием тяжести процесса и развитием обезвоживания, что нередко обуславливает позднюю госпитализацию.

Рвота — не только один из первых, но нередко и ведущий признак ротавирусной инфекции. Обычно она предшествует диарее или появляется одновременно с ней, может быть повторной (до 2–6 раз) или многократной (до 10–12 раз и более), продолжается в течение 1–3 дней.

Повышение температуры тела умеренное: от субфебрильных до фебрильных значений. Длительность лихорадки колеблется в пределах 2–4 дней, нередко лихорадка сопровождается симптомами интоксикации (вялость, слабость, снижение аппетита, вплоть до анорексии).

Кишечная дисфункция протекает преимущественно по типу гастроэнтерита или энтерита, характеризуясь жидким, водянистым, пенистым стулом жёлтого цвета без патологических примесей. Кратность дефекаций чаще соответствует тяжести болезни. При обильном жидком стуле может развиваться обезвоживание, обычно I–II степени. Лишь в отдельных случаях наблюдают тяжёлую дегидратацию с декомпенсированным метаболическим ацидозом, при этом возможна ОПН и гемодинамические расстройства.

С самого начала заболевания могут наблюдаться боли в животе. Чаще они умеренные, постоянные, локализованы в верхней половине живота; в отдельных случаях — схваткообразные, сильные. При пальпации живота отмечают болезненность в эпигастальной и пупочной областях, грубое урчание в правой подвздошной области. Печень и селезёнка не увеличены. Признаки поражения органов пищеварения сохраняются в течение 3–6 дней.

У части больных, преимущественно у детей младшего возраста, развиваются катаральные явления: покашливание, насморк или заложенность носа, редко — конъюнктивит, катаральный отит. При осмотре обращают на себя внимание гиперемия и зернистость мягкого нёба, нёбных дужек, язычка.

Количество мочи в острый период болезни уменьшено, у отдельных пациентов наблюдается незначительная протеинурия, лейкоцитурия, эритроцитурия, а также повышение содержания креатинина и мочевины в сыворотке крови. В начале болезни может быть лейкоцитоз с нейтрофилёзом, в период разгара сменяющийся лейкопенией с лимфоцитозом; СОЭ не изменена. Для копроцитограммы характерно отсутствие признаков выраженного воспалительного процесса, в то же время обнаруживаются зёрна крахмала, непереваренная клетчатка, нейтральный жир. У большинства больных ротавирусной инфекцией отмечают нарушение состава микрофлоры фекалий, в первую очередь, снижение содержания бифидобактерий, а также рост числа условно-патогенных микробных ассоциаций. Выявляют признаки лактазной недостаточности, в том числе кислые значения pH кала.

Симптомы, характерные для лёгких форм ротавирусной инфекции:

- ✧ субфебрильная температура тела;
- ✧ умеренная интоксикация в течение 1–2 дней;
- ✧ нечастая рвота;
- ✧ стул жидкой кашицей до 5–10 раз в сутки.

При среднетяжёлых формах заболевания отмечается:

- ✧ фебрильная лихорадка;

- ✦ выраженная интоксикация (слабость, вялость, головная боль, бледность кожных покровов);
- ✦ повторная рвота в течение 1,5–2 дней;
- ✦ обильный водянистый стул от 10 до 20 раз в сутки;
- ✦ обезвоживание I–II степени.

Тяжёлые формы ротавирусного гастроэнтерита характеризуются бурным началом с нарастанием тяжести состояния ко 2–4-му дню болезни в связи со значительными потерями жидкости (обезвоживание II–III степени), многократной рвотой и бесщётным водянистым стулом (более 20 раз в сутки). Возможны гемодинамические нарушения.

Осложнения ротавирусной инфекции:

- ✦ циркуляторные расстройства;
- ✦ острая сердечно-сосудистая недостаточность;
- ✦ острая экстраренальная почечная недостаточность;
- ✦ вторичная дисахаридазная недостаточность;
- ✦ дисбактериоз кишечника.

Необходимо учитывать возможность наложения вторичной бактериальной инфекции, что приводит к изменению клинической картины болезни и требует коррекции терапевтического подхода. В связи с возможностью развития осложнений при ротавирусном гастроэнтерите выделяют группы больных повышенного риска, куда включают новорождённых, детей младшего возраста, пожилых лиц, а также больных с тяжёлыми сопутствующими заболеваниями. Недостаточно изучены особенности течения ротавирусной инфекции у лиц с иммунодефицитами (например, ВИЧ-инфицированные), у которых может наблюдаться некротический энтероколит и геморрагический гастроэнтерит.

Летальные исходы чаще встречаются у детей раннего возраста, имеющих выраженный иммунологический дефицит и гипотрофию, а также среди пожилых пациентов с тяжёлой сопутствующей патологией (такой, как атеросклероз, хронический гепатит), в некоторых случаях — со смешанной инфекцией.

## ДИАГНОСТИКА

Основные клинико-диагностические признаки ротавирусной инфекции:

- ✦ характерный эпидемиологический анамнез — групповой характер заболевания в зимнее время года;
- ✦ острое начало болезни;
- ✦ повышение температуры тела и синдром интоксикации;
- ✦ рвота как ведущий симптом;
- ✦ водянистая диарея;
- ✦ умеренно выраженные боли в животе;
- ✦ метеоризм.

Для лабораторного подтверждения ротавирусной природы заболевания используют три группы методов:

- ✦ методы, основанные на обнаружении ротавируса и его антигенов в фекалиях:
  - электронная и иммуноэлектронная микроскопия;
  - РЛА;
  - ИФА;
- ✦ методы обнаружения вирусной РНК в копрофильтратах:
  - метод молекулярных зондов — ПЦР и гибридизации;
  - электрофорез РНК в полиакриламидном геле или агарозе;
- ✦ методы обнаружения специфических антител (иммуноглобулины различных классов и/или нарастания титра антител) к ротавирусам в сыворотке крови (ИФА, РСК, РТГА, РНГА).

На практике диагностика ротавирусной инфекции чаще всего основана на обнаружении вирусного антигена в копрофильтратах с помощью РЛА, ИФА в 1–4-е сутки болезни.

### **Дифференциальная диагностика**

Ротавирусную инфекцию дифференцируют с холерой, дизентерией, эшерихиозом, гастроинтестинальными формами сальмонеллёза, кишечным иерсиниозом (табл. 18–22).

### **Показания к консультации других специалистов**

Консультации других специалистов рекомендуют при тяжёлой сопутствующей патологии, развитии осложнений.

### **Пример формулировки диагноза**

A08.0 Ротавирусная инфекция, синдром гастроэнтерита, среднетяжёлая форма, дегидратация I степени.

### **ЛЕЧЕНИЕ**

Госпитализации подлежат больные со среднетяжёлой и тяжёлой формами ротавирусной инфекции, а также пациенты, представляющие высокую эпидемиологическую опасность (декретированные контингенты).

Комплексное лечение ротавирусной инфекции включает лечебное питание, этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию.

Из диеты исключают молоко и молочные продукты, ограничивают употребление углеводов (овощи, фрукты и соки, бобовые). Пища должна быть физиологически полноценной, механически и химически щадящей, с достаточным содержанием белка, жира, минеральных солей и витаминов. Необходимо увеличение кратности приёмов пищи.

Один из перспективных методов лечения ротавирусной инфекции — применение препаратов, обладающих противовирусной и интерферогенной активностью, в частности, меглумина акридоната (циклоферона\*). Меглумина акридонат в таблетированной форме принимают в 1–2–4–6–8-й день в возрастной дозировке: до 3 лет — по 150 мг; 4–7 лет — 300 мг; 8–12 лет — 450 г; взрослые — 600 мг однократно. Использование меглумина акридоната приводит к более эффективной элиминации ротавируса и сокращению длительности заболевания. Кроме того, в качестве лечебных средств можно применять иммуноглобулины для энтерального введения: иммуноглобулин человека нормальный (IgG+IgA+IgM) — 1–2 дозы 2 раза в день. Антибактериальные средства не показаны.

Патогенетическое лечение, направленное на борьбу с дегидратацией и интоксикацией, осуществляют путём введения полиионных кристаллоидных растворов, внутривенно или внутрь, с учётом степени обезвоживания и массы тела больного. Оральную регидратацию проводят подогретыми до 37–40 °C растворами: глюкосолан\*, цитраглюкосолан\*, регидрон\*. Для инфузионной терапии используют полиионные растворы.

Эффективный метод лечения диареи ротавирусной этиологии — энтеросорбция: смектит диоктаэдрический по 1 порошку 3 раза в сутки; полиметилсилоксана полигидрат по 1 столовой ложке 3 раза в сутки; лигнин гидролизный по 2 таблетки 3–4 раза в сутки.

Учитывая ферментативную недостаточность, рекомендуют применение полиферментных средств (таких, как панкреатин) по 1–2 драже 3 раза в сутки во время еды.

Кроме того, при лечении ротавирусной инфекции целесообразно включение биопрепаратов, содержащих бифидобактерии (бифиформ\* по 2 капсулы 2 раза в сутки).

Таблица 18-22. Основные дифференциально-диагностические признаки острых кишечных инфекций

Дифференциально-диагностические признаки	Шигеллёз	Сальмонеллёз	Холера	Энтеротоксигенный эшерихиоз	Кишечный иерсиниоз	Ротавирусная инфекция	Норволк-вирусная инфекция
Сезонность	Летне-осенняя	Летне-осенняя	Весенне-летняя	Летняя	Зимне-весенняя	Осенне-зимняя	В течение года
Лихорадка	2–3 дня	3–5 дней и более	Отсутствует	1–2 дня	2–5 дней	1–2 дня	8–12 ч
Тошнота	±	+	–	+	+	+	+
Рвота	±	Повторная	Повторная, позже диареи	Повторная	Повторная	Многократная	±
Боли в животе	Схваткообразные, в левой подвздошной области	Умеренные, в эпигастрии, около пупка	Отсутствуют	Схваткообразные, в эпигастрии	Интенсивные, вокруг пупка или в правой подвздошной области	Редко, умеренно выраженные в эпигастрии, около пупка	Ноющие, в эпигастрии, около пупка
Характер стула	Сначала каловый, затем скудный с примесью слизи, крови	Обильный, водянистый, зловонный, зеленоватого цвета, иногда с примесью слизи	Обильный, водянистый, в виде «рисового отвара», без запаха	Обильный, водянистый, без примесей	Обильный, зловонный, нередко с примесью слизи, крови	Обильный, водянистый, желтый, желтоватого цвета, без примесей	Жидкий, необильный, без патологических примесей
Обезвоживание	I степени	I–III степени	I–IV степени	I–II степени	I–II степени	I–II степени	I степени
Гемограмма	Лейкоцитоз, нейтрофилия	Лейкоцитоз, нейтрофилия	Лейкоцитоз, нейтрофилия	Незначительный лейкоцитоз	Гиперлейкоцитоз, нейтрофилия	Лейкопения, лимфоцитоз	Лейкоцитоз, лимфоцитоз

## Прогноз

Прогноз обычно благоприятный. Переболевших выписывают при полном клиническом выздоровлении, наступающем в большинстве случаев к 5–7-му дню от начала болезни.

Диспансерного наблюдения не проводят.

После перенесённого заболевания пациенту рекомендуют в течение 2–3 нед соблюдать диету с ограничением молока и молочных продуктов, углеводов.

## Острый гастроэнтерит, вызванный вирусом Норволк

Острый гастроэнтерит, вызванный возбудителем Норволк, — острая вирусная инфекционная болезнь с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, характеризующаяся умеренной интоксикацией и картиной острого гастроэнтерита с доброкачественным течением.

## код по МКБ-10

A08.1. Острая гастроэнтеропатия, вызванная возбудителем Норволк.

## этиология

Возбудитель — РНК-содержащий неклассифицированный вирус *Norwalk*, имеющий белковую структуру, округлую форму и размеры около 27–32 нм; устойчивый в окружающей среде, а также к действию дезинфицирующих средств.

## эпидемиология

Источник возбудителя инфекции — больной человек, заразный до 2 сут после прекращения диареи; механизм передачи возбудителя — фекально-оральный, реализующийся пищевым (зелёный салат, устрицы, мороженое) и водным путём. Вирус Норволк активен в течение всего года без выраженной сезонности, чаще болеют дети старшего возраста и взрослые. Наблюдают как спорадические случаи заболевания, так и групповые вспышки. После перенесённой инфекции развивается стойкий продолжительный иммунитет.

Заболевание широко распространено. У 50–70% взрослых, проживающих как в развитых, так и в развивающихся странах, определяются антитела к вирусу Норволк, появляющиеся ещё в детском возрасте. В развитых странах с этим вирусом связывают около 30% всех эпидемий диарей этой группы. Вирус Норволк был определён как этиологический агент эпидемий в интернатах, летних лагерях и школах.

## патогенез

Попадая в организм человека, вирус Норволк нарушает структуру клеток тонкой кишки, при этом укорачиваются ворсинки клеток, развивается гиперплазия крипт, собственная пластинка слизистой оболочки кишечника инфильтрируется полиморфно-ядерными и моноядерными клетками. Все это обуславливает умеренную стеаторею, нарушение всасывания углеводов и снижение активности некоторых ферментов, располагающихся в пограничном клеточном слое. В слизистой оболочке желудка и толстой кишки значительных изменений не наблюдается. Аденилатциклазная активность клеток не изменяется.

## клиническая картина

Инкубационный период — от 10 ч до 2–3 сут. Начало заболевания острое, у некоторых больных — короткий субфебрилитет, сильная слабость, адинамия. Самые частые симптомы:

- ✧ тошнота и нечастая кратковременная рвота;
- ✧ боли в эпигастрии и средней части живота (несильные, ноющие или схваткообразные);

✦ жидкий стул без патологических примесей не более 5–7 раз в сутки в течение 1–2 сут.

У большинства пациентов наблюдается головная боль, миалгии. При осмотре живот немного вздут, при пальпации ощущается громкое урчание. Печень и селезёнка не увеличиваются.

В гемограмме изредка обнаруживают лейкоцитоз с относительной лимфопенией. Заболевание чаще протекает в лёгкой форме, выздоровление наступает через 12–72 ч. Осложнений не установлено.

## ДИАГНОСТИКА

Диагноз ставят на основании клинических и эпидемиологических данных, подтверждают лабораторно (радиоиммунные тесты, метод ИФА).

## Дифференциальная диагностика

См. «Ротавирусная инфекция».

## ЛЕЧЕНИЕ

Госпитализацию осуществляют, в основном, по эпидемиологическим показаниям. Назначают полноценную диету, включающую механически и химически щадящую пищу. В остром периоде из рациона исключают цельное молоко и тугоплавкие жиры, ограничивают употребление углеводов.

## Медикаментозное лечение

В качестве медикаментозного лечения применяют оральную регидратацию, энтеросорбенты, ферменты, биопрепараты. Антибактериальные средства не показаны.

## Прогноз

Прогноз благоприятный. Выписка при полном клиническом выздоровлении.

## Диспансеризация

Диспансерного наблюдения не проводят.

## ПРОФИЛАКТИКА

Специфической профилактики не разработано. Противоэпидемические мероприятия такие же, как и при других кишечных инфекциях.

## Другие вирусные энтериты

### код по МКБ-10

A08.3. Другие вирусные энтериты.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Астровирусы были впервые обнаружены в 1975 г. с помощью метода электронной микроскопии в кале детей с диареями. С астровирусами связано около 8% гастроэнтеритов у детей и около 2% диарейных заболеваний без признаков гастроэнтерита. При изучении сероэпидемиологической ситуации астровирусной инфекции среди детей установлено, что до 70% детей в возрасте от 3 до 4 лет имеют антитела к астровирусам, хотя в анамнезе у них признаки заболевания отсутствовали. Астровирусы обладают низкой патогенностью: клинические признаки заболевания регистрируют гораздо реже, чем позитивные серологические реакции.

Идентифицировано восемь серотипов астровирусов, из которых только один (H<sub>As</sub>V-1) имеет существенное значение в развитии патологии человека.



Астровирусной инфекцией болеют преимущественно дети до 7 лет, причём наиболее часто заболевание регистрируют у детей до года. Сезонность отсутствует. Путь передачи возбудителя — контактно-бытовой.

Инкубационный период при астровирусных гастроэнтеритах составляет 1–2 дня. Часто встречаются бессимптомные формы инфекции. Клинические формы протекают легко с преобладанием водянистой диареи. В последние годы всё чаще стали обращать внимание на возрастающее значение астровирусов в развитии диарей у лиц с иммунодефицитами, включая ВИЧ-инфекцию, а также при нозокомиальных инфекциях.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Букринская А.Г., Грачёва Н.М., Васильева В.И. Ротавирусная инфекция. — М.: Медицина. — 1989. — 223 с.

Васильев Б.Я., Васильева Р.И., Лобзин Ю.В. Острые кишечные заболевания: ротавирусы и ротавирусная инфекция. — СПб.: Лань, 2000. — 272 с.

Внутренние болезни. В 10 книгах. Книга 4. Инфекционные болезни. Паразитарные болезни. Болезни, вызываемые факторами окружающей среды: Пер. с англ. / Под ред. Е. Браунвальда, К.Дж. Иссельбахера, Р.Г. Петерсдорфа и др. — М.: Медицина, 1997. — 496 с.

Горелов А.В., Милютин Л.Н., Усенко Д.В. Лечение острых кишечных инфекций у детей: Пособие для врачей. — М., 2003. — 48 с.

Исаков В.А. Циклоферон в клинической практике // Методические рекомендации для врачей. — СПб., 2003. — 44 с.

Инфекционные болезни у детей: Пер. с англ. / Под ред. Д. Мари. — М.: Практика, 2006. — 928 с.

Михайлова Е.В., Шульдяков А.А., Кошкин А.П., Левин Д.Ю. Ротавирусная инфекция у детей: Учебное пособие. — Саратов, 2006. — 84 с.

Учайкин В.Ф. Острые кишечные инфекции у детей (диагностика, классификация, лечение): Пособие для врачей. — М., 2003. — 34 с.

Morris Andrew P. et al. Microbes and microbial toxins: paradigms for microbial-mucosal interactions // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2001. — Vol. 281. — P. 303–310.

Parashar Umesh D. et al. Rotavirus // Emerg. Infect. Dis. — 2003. — Vol. 4. — P. 561–570.

## ГЕРПЕСВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

*Герпесвирусные инфекции* — группа широко распространённых антропонозных инфекционных болезней, вызываемых вирусами семейства *Herpesviridae*, которые характеризуются хроническим рецидивирующим течением и пожизненным персистированием возбудителя в организме.

### КОДЫ ПО МКБ-10

B00. Инфекция, вызванная вирусом герпеса *Herpes simplex* (герпетическая инфекция).

B01. Ветряная оспа (*Varicella zoster*).

B02. Опоясывающий лишай (*Herpes zoster*).

B08.2. Экзантема внезапная (шестая болезнь).

B25. Цитомегаловирусная болезнь.

B27. Инфекционный мононуклеоз.

### ЭТИОЛОГИЯ

Герпесвирусы могут циркулировать в организме с нормальной иммунной системой бессимптомно, но у людей с подавленным иммунитетом могут вызывать тяжёлые заболевания со смертельным исходом. Герпесвирусы обладают онкогенной активностью и играют важную роль в развитии некоторых видов лимфом, рака шейки матки, саркомы Капоши и др.

Герпесвирусы объединены в обширное семейство *Herpesviridae*, которое включает в себя более 100 представителей, из которых для человека патогенны

8 герпесвирусов — вирусы герпеса человека (*human herpes virus* — HHV). Герпесвирусы — филогенетически древнее семейство крупных ДНК-вирусов; их подразделяют на три подсемейства в зависимости от типа клеток, в которых протекает инфекционный процесс, характера репродукции вируса, структуры генома, молекулярно-биологических и иммунологических особенностей:  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$  (табл. 18-23).

**Таблица 18-23.** Различные виды герпеса

Название (русское/английское)	Аббревиатура (русская/английская)	Синоним	Наиболее частое клиническое проявление
ВПГ типа 1 ( <i>Herpes simplex</i> Type 1)	ВПГ-1, HHV-1/HSV-1, HHV-1 ( $\alpha$ -герпесвирус)	Вирус пузырькового лишая	Орально-фациальные поражения, афтозно-язвенный стоматит, лабиальный герпес, герпетический дерматит, герпетическая экзема, кератит, конъюнктивит, энцефалит
ВПГ типа 2 ( <i>Herpes simplex</i> Type 2)	ВПГ-2, HHV-2/HSV-2, HHV-2 ( $\alpha$ -герпесвирус)	Вирус генитального герпеса	Генитальные поражения слизистых, менингит
Вирус ветряной оспы, вирус герпеса человека типа 3 ( <i>Varicella Zoster virus</i> , <i>Human herpes virus</i> Type 3)	ВПГ-3, HHV-3/вирус ветряной оспы ( <i>Varicella zoster virus</i> ), HZV, HHV-3 ( $\alpha$ -герпесвирус)	Вирус опоясывающего лишая, <i>Herpes Zoster</i>	Ветряная оспа, опоясывающее поражение по ходу чувствительных нервных окончаний, пре- и перинатальная инфекция
ЭБВ, вирус герпеса человека типа 4 ( <i>Epstein-Barr virus</i> , <i>Human herpes virus</i> Type 4)	ЭБВ, HHV-4/EBV, HHV-4 ( $\gamma$ -герпесвирус)	Вирус инфекционного мононуклеоза	Инфекционный мононуклеоз, лимфома Беркитта, назофарингеальная карцинома, лимфоэпителиома слюнной железы, гепатит
ЦМВ, вирус герпеса человека типа 5 ( <i>Cytomegalovirus</i> , <i>Human herpes virus</i> Type 5)	ЦМВ, HHV-5/CMV, HHV ( $\beta$ -герпесвирус)	Вирус цитомегалии	Пре- и перинатальная инфекция, тератогенный эффект, иммунодефицит, поражения печени, почек, лёгких, глаз, лимфоузлов, ЦНС. Склонность к генерализации инфекции
Вирус герпеса человека типа 6 ( <i>Human herpes virus</i> Type 6)	HHV-6/ HHV-6 ( $\beta$ -герпесвирус)	Human B lymphotropic virus	Внезапная экзантема детей, мононуклеозоподобный синдром, синдром хронической усталости, энцефаломиелит, кофактор развития ВИЧ-инфекции, оральной и цервикальной карцином
Вирус герпеса человека типа 7 ( <i>Human herpes virus</i> Type 7)	HHV-7/ HHV-7 ( $\beta$ -герпесвирус)		Внезапная экзантема детей, синдром хронической усталости
Герпесвирус, связанный с саркомой Капоши, вирус герпеса человека типа 8 ( <i>Kaposi's sarcoma associated herpesvirus</i> , <i>Human herpes virus</i> Type 8)	ГВСК, HHV-8/KSHV, HHV-8 ( $\gamma$ -герпесвирус)		Саркома Капоши, первичная распространённая лимфома

$\alpha$ -Герпесвирусы, включающие HHV-1, HHV-2 и вирус ветряной оспы (*Varicella zoster virus*), характеризуются быстрой репликацией вируса и цитопатическим действием на культуры инфицированных клеток. Репродукция  $\alpha$ -герпесвирусов протекает в различных типах клеток, вирусы могут сохраняться в латентной форме, преимущественно в нервных ганглиях.

$\beta$ -Герпесвирусы видоспецифичны, поражают различные виды клеток, которые при этом увеличиваются в размерах (цитомегалия), могут вызывать иммуносупрессивные состояния. Инфекция может принимать генерализованную или латентную форму; в культуре клеток легко возникает персистентная инфекция. К этой группе относятся ЦМВ, HHV-6, HHV-7.

$\gamma$ -Герпесвирусы характеризуются тропностью к лимфоидным клеткам (Т- и В-лимфоцитам), в которых они длительно персистируют и могут трансформировать, вызывая лимфомы, саркомы. В эту группу входят ЭБВ и HHV-8-герпесвирус, ассоциированный с саркомой Капоши.

Все герпесвирусы сходны по морфологическим признакам, размерам, типу нуклеиновой кислоты (двухцепочечная ДНК), икосаэдрическому капсиду (его сборка происходит в ядре инфицированной клетки), оболочке, типу репродукции, способности вызывать хроническую и латентную инфекцию у человека.

Вирионы герпесвирусов чрезвычайно термолабильны — инактивируются при температуре 50–52 °С в течение 30 мин, при температуре 37,5 °С — в течение 20 ч, устойчивы при температуре –70 °С; хорошо переносят лиофилизацию, длительно сохраняются в тканях в 50% растворе глицерина. На металлических поверхностях (монеты, дверные ручки, водопроводные краны) герпесвирусы выживают в течение 2 ч, на пластике и дереве — до 3 ч, во влажных медицинских вате и марле — в течение всего времени их высыхания при комнатной температуре (до 6 ч). Уникальные биологические свойства всех герпесвирусов человека — это тканевой тропизм, способность к персистенции и латенции в организме инфицированного человека. Персистенция представляет собой способность герпесвирусов непрерывно или циклично размножаться (реплицироваться) в инфицированных клетках тропных тканей, что создаёт постоянную угрозу развития инфекционного процесса. Латенция герпесвирусов — это пожизненное сохранение вирусов в морфологически и иммунохимически видоизменённой форме в нервных клетках регионарных (по отношению к месту внедрения герпесвируса) ганглиев чувствительных нервов. Штаммы герпесвирусов обладают неодинаковой способностью к персистенции и латенции и чувствительностью к противогерпетическим препаратам в связи с особенностями их ферментных систем. У каждого герпесвируса выделяют свой темп персистенции и латенции. Среди изучаемых наиболее активны в этом отношении ВПГ, наименее — ЭБВ.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источник герпесвирусов — больные острыми формами болезней (стоматит, генитальный герпес, ветряная оспа и др.) и здоровые лица, инфицированные соответствующим вирусом, которые периодически выделяют его в окружающую среду со слюной, назофарингеальным секретом, секретом слизистых оболочек половых органов. Установлено, что к 18 годам более 90% жителей городов инфицированы одним или несколькими из семи клинически значимых герпесвирусов (ВПГ типа 1 и 2, вирус ветряной оспы, ЦМВ, ЭБВ, HHV-6 и -8). В большинстве случаев первичное и повторное инфицирование происходит воздушно-капельным путём, при прямом контакте или через предметы обихода и гигиены (общие полотенца, носовые платки и т.п.). Доказаны также оральный, генитальный, орогенитальный, вертикальный, трансфузионный и трансплантационный пути передачи инфекции.

## ПАТОГЕНЕЗ

Инфицирование человека указанными герпесвирусами сопровождается клиническими симптомами соответствующей острой инфекции, в среднем, не более чем у 50% людей, в основном у детей: внезапная экзантема (HHV-6), афтозный стоматит (ВПГ типа 1 или 2), ветряная оспа (вирус ветряной оспы *Varicella zoster virus*), инфекционный мононуклеоз (ЭБВ), мононуклеозоподобный синдром

(ЦМВ). У остальных пациентов инфекция протекает бессимптомно, что особенно характерно для подростков и взрослых людей. Помимо биологических свойств штамма герпесвируса, влияние на течение острых и рецидивирующих герпесвирусных заболеваний оказывают индивидуальные (возрастные, половые, фило- и онтогенетические) особенности иммунного ответа инфицированного человека на многочисленные антигены вируса.

При снижении иммунореактивности организма герпесвирусы выступают в качестве вирусов-оппортунистов, приводя к более тяжёлому, с необычными клиническими проявлениями течению основного заболевания. Вызываемые ВПГ, ЦМВ, ЭБВ заболевания рассматривают как СПИД-индикаторные в связи с их частым обнаружением при данной патологии.

Доказана роль некоторых герпесвирусов (HHV-8, ЦМВ, ЭБВ и др.) в развитии ряда злокачественных новообразований: нозофарингеальной карциномы, лимфомы Беркитта, В-клеточной лимфомы, рака груди, аденокарциномы кишечника и простаты, карциномы цервикального канала шейки матки, саркомы Капоши, нейробластомы и др.

Наибольшую угрозу для здоровья представляют герпетические нейроинфекции (летальность достигает 20%, а частота инвалидизации — 50%), офтальмогерпес (почти у половины больных приводит к развитию катаракты или глаукомы) и генитальный герпес.

Все известные герпесвирусные инфекции могут рецидивировать, однако порог и причины трансформации острой формы в рецидивирующую для каждого типа герпесвируса свои. Например, рецидивирование инфекций, вызванных ВПГ, нередко возникает на фоне стрессов, неспецифических эндокринных нарушений, изменения географической зоны проживания, гиперинсоляции и др. У пожилых людей, перенёсших в детском возрасте ветряную оспу, рецидив инфекции, вызванной вирусом ветряной оспы (*Varicella zoster virus*), протекает в форме опоясывающего герпеса. Субклинические рецидивы ЦМВИ чаще всего наблюдают у беременных и больных, получающих иммуносупрессорную терапию. В то же время инфекции, вызванные ЭБВ, рецидивируют крайне редко и только у больных с врождённым или приобретённым иммунодефицитом.

Клонирование герпесвирусов происходит по следующей схеме: спонтанная случайная адсорбция исходного «материнского» вируса на поверхности клетки-мишени, «раздевание вириона» — расщепление оболочки и капсида, инфильтрация вирусной ДНК в ядро клетки-мишени, формирование и созревание «дочерних» вирионов путём почкования на ядерной мембране. Все эти превращения идут под управлением ферментных систем вирусного происхождения. В процессе созревания «дочерних» вирионов их оболочки, капсиды и ДНК формируются из имеющихся внутри инфицированной клетки аминокислот, белков, липопротеидов и нуклеозидов. Эти молекулы поступают в инфицированную клетку из межклеточных пространств по мере истощения внутриклеточных резервов. Первая генерация «дочерних» герпесвирусов начинает поступать в окружающую среду (межклеточные пространства, кровь, лимфу и другие биологические среды) примерно через 18 ч. В свободном состоянии герпесвирусы находятся в течение весьма непродолжительного периода (от 1 до 4 ч) — именно такова типичная продолжительность периода острой интоксикации при герпесвирусных инфекциях. Срок жизни каждой генерации образовавшихся и адсорбированных герпесвирусов в среднем составляет 3 сут.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина инфекции, вызванной ВПГ, вирусом ветряной оспы (*Varicella zoster virus*), ЭБВ и ЦМВ, изложена в соответствующих главах руководства.

Для практических целей герпесвирусные инфекции классифицируют с учётом одновременно локализации процесса, рецидивирования и этиологии (табл. 18-24).

**Таблица 18-24.** Острые и рецидивирующие герпесвирусные заболевания человека

Тип герпесвируса	Первичные заболевания	Рецидивирующие заболевания
ВПГ типа 1	Гингивостоматит, кератоконъюнктивит	Оральный герпес, кератоконъюнктивит, энцефалит
ВПГ типа 2	Генитальный герпес, неонатальный герпес, диссеминированный герпес	Генитальный герпес
Вирус ветряной оспы ( <i>Varicella zoster virus</i> )	Ветряная оспа	Опоясывающий герпес, диссеминированная ветряная оспа при иммунодефиците
ЭБВ	Инфекционный мононуклеоз, В-клеточная пролиферация	Инфекционный мононуклеоз, лимфома Беркитта, назофарингеальная карцинома
ЦМВ	Врождённые аномалии, цитомегалия при иммунодефиците	Цитомегалия у больных после трансплантации органов, ретинит, колит или нейроинфекция при СПИДе
Вирус герпеса человека 6	Эритема новорождённых	Системные болезни после трансплантации
Вирус герпеса человека 7	Эритема новорождённых	Неизвестны
Вирус герпеса человека 8	Саркома Капоши	Неизвестны

## ДИАГНОСТИКА

Для диагностики герпетических инфекций на практике применяют методы ИФА, метод иммунофлюоресцирующих антител, ИБ, ПЦР, электронную микроскопию.

## ЛЕЧЕНИЕ

Лечение герпетических инфекций остаётся сложной задачей. Длительный хронический процесс приводит к негативной иммунной перестройке организма: развитию вторичной иммунной недостаточности, угнетению реакций клеточного иммунитета, снижению неспецифической защиты организма, выражающейся в снижении способности лейкоцитов продуцировать  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферон, гипоиммунглобулинемии, сенсебилизации к антигенам вируса. Учитывая этиологию, патогенез, клиническую симптоматику, для терапии герпетических заболеваний были предложены многочисленные препараты этиотропного и иммунокорригирующего действия, которые подразделяют на три группы по механизму действия (см. главу «Противовирусные препараты»).

## Герпетическая инфекция

Герпетическая инфекция (простой герпес, *herpes simplex*) — широко распространённая антропонозная вирусная болезнь с преимущественно контактным механизмом передачи возбудителя, характеризующаяся поражением наружных покровов, нервной системы и хроническим рецидивирующим течением.

## КОДЫ ПО МКБ-10

B00.0. Герпетическая экзема.

B00.1. Герпетический везикулярный дерматит.

- B00.2. Герпетический вирусный гингивостоматит и фарингостоматит.
- B00.3. Герпетический вирусный менингит (G02.0\*).
- B00.4. Герпетический вирусный энцефалит (G05.1\*).
- B00.5. Герпетическая вирусная болезнь глаз.
- B00.7. Диссеминированная герпетическая вирусная болезнь.
- B00.8. Другие формы герпетической вирусной инфекции.
- B00.9. Герпетическая вирусная инфекция неуточнённая.

## ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель — ВПГ типа 1 и 2 (вирус герпеса человека типа 1 и 2), семейство *Herpesviridae*, подсемейство *Alphaherpesviruses*, род *Simplexvirus*.

Геном ВПГ представлен двуспиральной линейной ДНК, молекулярная масса около 100 мДа. Капсид правильной формы, состоит из 162 капсомеров. Репликация вируса и сборка нуклеокапсидов происходят в ядре инфицированной клетки. Вирус обладает выраженным цитопатическим действием, вызывая гибель поражённых клеток, однако проникновение ВПГ в некоторые клетки (в частности, нейроны) не сопровождается репликацией вируса и гибелью клетки. Клетка оказывает на вирусный геном угнетающее влияние, приводя его в латентное состояние, когда существование вируса совместимо с её нормальной активностью. Через какое-то время может произойти активация вирусного генома с последующей репликацией вируса, в некоторых случаях вновь могут появляться герпетические высыпания, что свидетельствует о реактивации и переходе латентной формы инфекции в манифестную. Геномы ВПГ-1 и ВПГ-2 на 50% гомологичны. Оба вируса могут вызывать поражения кожи, внутренних органов, нервной системы, гениталий. Однако ВПГ-2 вызывает поражения гениталий значительно чаще. Есть данные, свидетельствующие о возможности мутации ВПГ с приобретением новых антигенных свойств.

ВПГ устойчив к высушиванию, замораживанию, при температуре 50–52 °С инактивируется в течение 30 мин. Липопротеидная оболочка вируса растворяется под действием спиртов и кислот.

Обычные дезинфицирующие средства существенного влияния на ВПГ не оказывают. Ультрафиолетовое облучение быстро инактивирует вирус.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Герпетическая инфекция распространена повсеместно. Антитела к ВПГ обнаруживают более чем у 90% населения в возрасте старше 40 лет. Эпидемиология герпетической инфекции, вызванной вирусами ВПГ-1 и ВПГ-2, различна. Первичное инфицирование ВПГ-1 происходит в первые годы жизни (от 6 мес до 3 лет), чаще всего проявляется везикулёзным стоматитом.

Антитела к ВПГ-2 обнаруживают, как правило, у лиц, достигших половой зрелости. Наличие антител и их титр коррелируют с половой активностью. У 30% лиц, имеющих антитела к ВПГ-2, в анамнезе есть указания на перенесённую или текущую инфекцию половых органов, сопровождаемую высыпаниями.

Источник ВПГ-1 — человек в период реактивации герпетической инфекции с выделением вируса в окружающую среду. Бессимптомное выделение со слюной ВПГ-1 отмечено у 2–9% взрослых и у 5–8% детей. Источник ВПГ-2 — больные генитальным герпесом и здоровые лица, в секрете слизистой оболочки половых органов которых содержится ВПГ-2.

Различны и механизмы передачи ВПГ-1 и ВПГ-2. Ряд авторов относят ВПГ-1 к инфекции с аэрозольным механизмом передачи возбудителя. Однако, хотя инфицирование ВПГ-1 происходит в детском возрасте, в отличие от других детских капельных инфекций для инфекции ВПГ-1 очаговость (например, в детских учреждениях) и сезонность не характерны. Основные субстраты вируса — слюна,

секрет слизистой оболочки ротоглотки, содержимое герпетических пузырьков, то есть передача вируса происходит путём прямого или косвенного (игрушки, посуда, другие ослонённые предметы) контакта. Поражение респираторного тракта, наличие катаральных явлений, обеспечивающих воздушно-капельный путь передачи возбудителя, мало значимы.

Основной механизм передачи ВПГ-2 — также контактный, но реализуется он преимущественно половым путём. Поскольку и передача ВПГ-1 также возможна половым путём (орально-генитальные контакты), герпетическую инфекцию относят к заболеваниям, передающимся половым путём. ВПГ можно обнаружить в слюне и половых путях у клинически здоровых лиц. Однако при наличии активных проявлений инфекции частота выделения вируса возрастает в несколько раз, а титр вируса в поражённых тканях — в 10–1000 раз и более. Возможна трансплацентарная передача вируса при наличии у беременной рецидива герпетической инфекции, сопровождаемого вирусемией. Однако чаще инфицирование плода происходит при прохождении через родовые пути.

Передача вируса возможна при гемотрансфузии и трансплантации органов. Восприимчивость высокая. В результате перенесённой герпетической инфекции формируется нестерильный иммунитет, который в силу многообразных эндо- и экзогенных причин может нарушаться.

## ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика направлена на предупреждение рецидивов герпетической инфекции путём комплексного применения противовирусных препаратов, противогерпетической вакцины и иммуномодуляторов (см. раздел «Лечение»).

## ПАТОГЕНЕЗ

Вирус проникает в организм человека через слизистые оболочки, повреждённую кожу (в клетках ороговевающего эпителия кожи рецепторы к вирусу отсутствуют). Размножение вируса в эпителиальных клетках приводит к их гибели с образованием очагов некроза и везикул. Из первичного очага ВПГ путём ретроградного аксонального транспорта мигрирует в сенсорные ганглии: ВПГ-1 преимущественно в ганглий тройничного нерва, ВПГ-2 — в поясничные ганглии. В клетках сенсорных ганглиев репликация вируса подавляется, и он персистирует в них пожизненно. Первичная инфекция сопровождается формированием гуморального иммунитета, напряжённость которого поддерживается периодической активацией вируса и проникновением его в слизистые оболочки ротоглотки (ВПГ-1) и половых органов (ВПГ-2). В некоторых случаях реактивация вируса сопровождается клиническими проявлениями в виде пузырьковых высыпаний (рецидив герпетической инфекции). Возможно и гематогенное распространение вируса, о чём свидетельствует появление генерализованных высыпаний, поражение ЦНС и внутренних органов, а также обнаружение вируса в крови методом ПЦР. Рецидивы герпетической инфекции связывают со снижением уровня специфического иммунитета под воздействием неспецифических факторов (избыточная инсоляция, переохлаждение, инфекционные болезни, стрессы).

Как правило, от одного больного выделяют один штамм ВПГ, но у больных с иммунодефицитом можно выделить несколько штаммов одного и того же подтипа вируса.

Иммунный статус организма во многом определяет вероятность развития заболевания, тяжесть течения, риск развития латентной инфекции и персистенции вируса, частоту последующих рецидивов. Имеет значение состояние как гуморального, так и клеточного иммунитета. Заболевание у лиц с нарушениями клеточного иммунитета протекает значительно тяжелее.



Герпетическая инфекция может вызывать иммунодефицитные состояния. Доказательством этого служит способность вируса размножаться в Т- и В-лимфоцитах, что приводит к снижению их функциональной активности.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

### Классификация

Общепринятая клиническая классификация отсутствует. Различают врождённую и приобретённую герпетическую инфекцию, последнюю подразделяют на первичную и рецидивирующую. В зависимости от локализации патологического процесса выделяют герпетические поражения слизистых оболочек, кожи, глаз, нервной системы, внутренних органов, гениталий, генерализованный герпес.

### Основные симптомы и динамика их развития

Клинические проявления и течение заболевания зависят от локализации процесса, возраста больного, иммунного статуса и антигенного варианта вируса. Первичная инфекция часто сопровождается системными признаками. При этом поражаются как слизистые оболочки, так и другие ткани. При первичном инфицировании продолжительность клинических проявлений и период выделения вируса больше, чем при рецидивах. Вирусы обоих подтипов могут вызывать поражение половых путей, слизистой ротовой полости, кожи, нервной системы. Клинически инфекция, вызванная ВПГ-1 или ВПГ-2, неразличима. Реактивация инфекции половых путей, вызванной ВПГ-2, происходит в два раза чаще, а рецидивы — в 8–10 раз чаще, чем при поражении половых путей ВПГ-1. И наоборот, рецидивы поражений ротовой полости и кожи при инфекции ВПГ-1 происходят чаще, чем при инфекции ВПГ-2.

Врождённую герпетическую инфекцию наблюдают при наличии у беременных активных клинических проявлений болезни, сопровождаемых вирусемией. В зависимости от сроков инфицирования возможно формирование различных пороков развития плода (микроцефалия, микрофтальмия, хориоретинит, внутриутробная смерть) или гибель новорождённого при клинических проявлениях генерализованной герпетической инфекции.

Приобретённая герпетическая инфекция возможна у новорождённых при инфицировании во время прохождения через родовые пути, а затем в различные периоды жизни, чаще в детском возрасте. Чем раньше происходит заражение, тем тяжелее протекает заболевание, но возможна и бессимптомная инфекция (антитела к ВПГ-1 определяют в сыворотке крови 60% детей в возрасте до 6 лет).

Инкубационный период при первичной герпетической инфекции составляет 5–10 дней (возможны колебания от 1 до 30 дней).

#### Поражение слизистых оболочек и кожи

Вирусный фарингит и стоматит наблюдают чаще у детей и лиц молодого возраста. Заболевание сопровождается лихорадкой, ознобом, недомоганием, раздражительностью, миалгией, затруднением при приёме пищи, гиперсаливацией. Увеличиваются и становятся болезненными поднижнечелюстные и шейные лимфатические узлы. На слизистой оболочке щёк, дёсен, внутренней поверхности губ, режее языка, мягкого и твёрдого нёба, нёбных дужек и миндалин появляются сгруппированные везикулы, после вскрытия которых образуются болезненные эрозии. Длительность заболевания — от нескольких дней до двух недель.

Герпетическое поражение глотки обычно приводит к экссудативному или язвенному изменению её задней стенки и (или) миндалин. В 30% случаев одновременно могут поражаться язык, слизистая оболочка щёк и дёсен. Продолжительность лихорадки и шейной лимфаденопатии составляет от 2 до 7 дней. У лиц с недостаточностью иммунитета вирус может распространиться вглубь слизистой оболочки

и в подлежащие ткани, приводя их к разрыхлению, некрозу, кровоточивости, образованию язв, что сопровождается сильными болями, особенно при жевании.

При герпетическом поражении кожи возникает локальное жжение, зуд кожи, затем появляется отёчность и гиперемия, на фоне которых образуются округлые сгруппированные пузырьки с прозрачным содержимым, которое затем мутнеет. Пузырьки могут вскрываться с образованием эрозий, покрывающихся коркой, или ссыхаться, также покрываясь коркой, после отпадения которой обнаруживают эпителизованную поверхность. Длительность болезни 7–14 дней. Излюбленная локализация — губы, нос, щёки. Возможны диссеминированные формы с локализацией высыпаний на отдалённых участках кожи.

### **Острые респираторные заболевания**

ВПГ может вызвать заболевания, напоминающие ОРВИ, — так называемая герпетическая лихорадка, для которой характерно острое начало, выраженная температурная реакция, озноб и другие симптомы интоксикации. Катаральные явления в носоглотке выражены слабо. Возможно покашливание из-за сухости слизистых, умеренная гиперемия дужек и мягкого нёба. Такая симптоматика сохраняется в течение нескольких дней. Типичные для герпетической инфекции высыпания не всегда наблюдаются в первые дни болезни, а могут присоединиться на 3–5-й день от начала лихорадочного периода или отсутствовать.

### **Герпетическое поражение глаз**

Герпетическое поражение глаз может быть первичным и рецидивирующим. Чаще развивается у мужчин в возрасте до 40 лет. Это одна из наиболее частых причин роговичной слепоты. Клинически различают поверхностные и глубокие поражения. К поверхностным относятся герпетический кератоконъюнктивит, древовидный кератит, герпетическая краевая язва роговицы; к глубоким — дисковидный кератит, глубокий кератоирит, паренхиматозный увеит, паренхиматозный кератит.

### **Поражение нервной системы**

В этиологической структуре вирусных энцефалитов (менингоэнцефалитов) около 20% приходится на долю герпетической инфекции. Болеют преимущественно лица в возрасте 5–30 лет и старше 50 лет. Заболеваемость составляет 2–3 на 1 000 000 (данные США), в течение года заболеваемость равномерная. Герпетический менингоэнцефалит в 95% случаев вызван ВПГ-1.

Патогенез герпетического энцефалита различен. У детей и лиц молодого возраста первичное инфицирование может манифестировать энцефаломиелитом. Предполагают, что экзогенно попавший вирус проникает в ЦНС, распространяясь от периферии через обонятельную луковицу. У большей части взрослых сначала появляются клинические признаки генерализованной инфекции, в части случаев поражение слизистых оболочек и кожи, а затем поражение ЦНС, то есть в ЦНС вирус может проникать гематогенно.

Начало болезни всегда острое, с повышением температуры тела до высоких цифр. Больные жалуются на недомогание, упорную головную боль. У трети пациентов в первые дни болезни возможен умеренно выраженный респираторно-катаральный синдром. Герпетическая экзантема, стоматит возникают редко. Через 2–3 дня состояние больных резко и прогрессивно ухудшается за счёт развития неврологических симптомов. Угнетается сознание, развивается менингеальный синдром, появляются генерализованные или фокальные тонико-клонические судороги, многократно повторяющиеся в течение дня. Общемозговая симптоматика сочетается с очаговыми проявлениями (нарушение корковых функций, поражение черепных нервов, гемипарезы, параличи). Дальнейшее течение болезни неблагоприятное, через несколько дней развивается кома. В течение всего заболевания температура тела остаётся высокой, лихорадка носит неправильный характер. При отсутствии противовирусной терапии летальность достигает 50–80%.

Характерная черта герпетического энцефалита — поражение височной доли с одной или с обеих сторон, что проявляется изменениями личности со снижением интеллектуальных функций и психическими расстройствами.

Исследование СМЖ выявляет лимфоцитарный или смешанный плеоцитоз, повышение уровня белка, ксантохромиию и появление примеси эритроцитов. Возможны изменения на ЭЭГ. При МРТ головного мозга обнаруживают очаги поражения с преобладанием изменений в передних отделах височных долей с преимущественным вовлечением коры. МРТ при герпетическом энцефалите имеет существенное преимущество перед КТ, так как позволяет визуализировать поражение мозга уже в первую неделю болезни.

Возможны атипичные проявления герпетического энцефалита с поражением ствола мозга и подкорковых структур, abortивное течение болезни, хроническое и рецидивирующее течение герпетического энцефалита по типу медленной инфекции ЦНС.

Ещё одна форма поражения ЦНС герпетической природы — серозный менингит. Серозный менингит чаще всего вызывает ВПГ-2, обычно заболевание развивается у лиц, страдающих генитальным герпесом. Доля инфекции ВПГ среди вирусных менингитов не превышает 3%.

Клинически менингит характеризуется острым началом, головной болью, повышением температуры тела, светобоязнью, наличием менингеальных симптомов. При исследовании СМЖ наблюдают плеоцитоз от 10 до 1000 клеток в мкл (в среднем 300–400) лимфоцитарного или смешанного характера. Клинические симптомы сохраняются около недели, затем самостоятельно исчезают без неврологических осложнений. Возможны рецидивы.

Другая частая форма поражения нервной системы ВПГ-2 — синдром радикуломиелопатии. Клинически он проявляется онемением, парестезиями, болями в области ягодиц, промежности или нижних конечностей, тазовыми нарушениями. Возможно появление плеоцитоза, повышения концентрации белка и снижения содержания глюкозы в СМЖ. Есть данные о выделении ВПГ-1 из СМЖ больных шейным и поясничным радикулитом. Подтвердилось предположение о связи ВПГ-1 с поражением лицевых нервов (паралич Белла).

### **Герпетическое поражение внутренних органов**

Герпетическое поражение внутренних органов — результат вирусемии. В процесс вовлекается несколько органов, реже развивается изолированное поражение печени, лёгких, пищевода. Герпетический эзофагит может быть результатом непосредственного распространения инфекции из ротоглотки в пищевод или возникает вследствие реактивации вируса. В этом случае вирус достигает слизистой оболочки по блуждающему нерву. Доминирующие симптомы эзофагита: дисфагия, загрудинные боли и снижение массы тела. При эзофагоскопии обнаруживают множественные овальные язвы на эритематозном основании. Чаще поражается дистальный отдел, но по мере распространения процесса происходит диффузное разрыхление слизистой оболочки всего пищевода.

У лиц, перенёвших пересадку костного мозга, в 6–8% случаев возможно развитие интерстициальной пневмонии, что доказано результатами биопсии и аутопсии. Смертность от герпетической пневмонии у больных с иммунодепрессивным состоянием высокая (80%).

Герпетический гепатит чаще развивается у лиц с иммунодефицитом, при этом повышается температура тела, появляется желтуха, увеличивается концентрация билирубина и активность аминотрансфераз в сыворотке крови. Иногда признаки гепатита сочетаются с проявлениями тромбгеморрагического синдрома.

### **Герпетическое поражение гениталий**

Генитальный герпес чаще вызван ВПГ-2. Может быть первичным или рецидивирующим. Типичные высыпания локализованы у мужчин на коже и слизи-

стой оболочке полового члена, у женщин — в уретре, на клиторе, во влагалище. Возможны высыпания на коже промежности, внутренней поверхности бёдер. Образуются везикулы, эрозии, язвы. Отмечается гиперемия, отёчность мягких тканей, локальная болезненность, дизурия. Могут беспокоить боли в пояснице, в области крестца, внизу живота, в промежности. У части больных, особенно при первичной герпетической инфекции, наблюдается паховый или бедренный лимфаденит. Существует связь между частотой генитального герпеса и раком шейки матки у женщин, раком предстательной железы у мужчин. У женщин рецидивы возникают перед началом менструации.

### **Генерализованная герпетическая инфекция**

Генерализованная герпетическая инфекция развивается у новорождённых и у лиц с выраженной иммунной недостаточностью (при гематологических заболеваниях, длительном применении глюкокортикоидов, цитостатиков, иммунодепрессантов, при ВИЧ-инфекции). Болезнь начинается остро, протекает тяжело с поражением многих органов и систем. Характерна высокая лихорадка, распространённые поражения кожи и слизистых оболочек, диспепсический синдром, поражение ЦНС, гепатит, пневмония. Без применения современных противовирусных препаратов болезнь в большинстве случаев заканчивается летально.

К генерализованным формам болезни относят герпетическую саркому Капоши, которую наблюдают у детей, страдающих экссудативным диатезом, нейродермитом или экземой. Она характеризуется тяжёлой интоксикацией, обильными высыпаниями на коже, особенно в местах её предшествующего поражения. Высыпания распространяются на слизистые оболочки. Содержимое везикул быстро мутнеет, они часто сливаются между собой. Возможен летальный исход.

### **Герпетическая инфекция у ВИЧ-инфицированных**

Герпетическая инфекция у ВИЧ-инфицированных развивается обычно в результате активации латентной инфекции, при этом заболевание быстро приобретает генерализованный характер. Признаки генерализации — распространение вируса со слизистой оболочки полости рта на слизистую оболочку пищевода, появление хориоретинита. Поражения кожи у ВИЧ-инфицированных более обширные и глубокие с образованием не только эрозий, но и язв. Репаративные процессы происходят крайне вяло, характерно длительное незаживление язв и эрозий. Значительно возрастает число рецидивов.

### **Осложнения**

Осложнения обычно обусловлены присоединением вторичной микрофлоры.

### **ДИАГНОСТИКА**

Диагноз при поражении кожи и слизистых оболочек устанавливают на основании клинических данных (характерная герпетическая сыпь). При поражении ЦНС, висцеральных и генерализованных формах необходима лабораторная диагностика. Диагноз герпетической инфекции подтверждают выделением вируса или серологически. Материалом для выделения ВПГ от больного служит содержимое герпетических пузырьков, слюна, кровь, СМЖ. У умерших для исследования берут кусочки мозга, внутренних органов. Для серологической диагностики используют РПГА, ИФА и другие методы, выявляющие специфические антитела (иммуноглобулины класса М, уровень которых нарастает уже к 3–5-му дню болезни).

Поражение ЦНС диагностируют с помощью ПЦР. Для исследования используют СМЖ. Кроме того, определяют уровень антител в СМЖ и сыворотке крови (не ранее 10-го дня болезни). На высоком уровне антитела сохраняются в течение 1,5–2 мес и более. Для обнаружения специфического антигена в СМЖ применяют РИФ. Важное значение имеет обнаружение при МРТ характерных очагов в височных долях головного мозга.

**Дифференциальная диагностика**

Дифференциальную диагностику проводят, в зависимости от локализации процесса и формы болезни, с вирусными стоматитами, герпангиной, опоясывающим герпесом, ветряной оспой, пиодермией, менингоэнцефалитами и менингитами другой этиологии, кератоконъюнктивитом аденовирусной этиологии, поражением глаз при туляремии, доброкачественном лимфоретикулезе.

**Показания к консультации других специалистов**

Консультация невролога показана при поражении ЦНС, стоматолога — при стоматите, гинеколога — при генитальном герпесе, офтальмолога — при офтальмогерпесе.

**Пример формулировки диагноза**

В00.4. Герпетический вирусный энцефалит, тяжёлое течение, кома степени II (методом ПЦР в СМЖ обнаружен ВПГ-1).

**Показания к госпитализации**

Госпитализация показана при генерализованных формах болезни, поражении ЦНС, офтальмогерпесе.

**ЛЕЧЕНИЕ**

Лечение назначают с учётом клинической формы болезни.

**Этиотропное лечение**

Этиотропное лечение герпетической инфекции предусматривает назначение противовирусных препаратов (табл. 18-25). Наиболее действенный из них — ацикловир (зовиракс<sup>а</sup>, виралекс<sup>а</sup>).

**Таблица 18-25.** Противовирусные препараты, используемые для лечения герпетической инфекции

Противовирусный препарат	Локализация герпетической инфекции	Доза и продолжительность курса	Путь введения
Ацикловир	Поражение кожи и слизистых оболочек	250 мг 3 раза в сутки 7–10 дней	Внутривенно
	Поражение кожи и слизистых	200 мг 5 раз в сутки 10 дней	Внутрь
	Поражение кожи, слизистых оболочек, генитальная инфекция	5% мазь 4–6 аппликаций в день до заживления	Местно
	Профилактика рецидива герпетической инфекции кожи, слизистых оболочек, генитальной инфекции	5 мг/кг 2–3 раза в сутки в период ожидаемого рецидива	Внутривенно
	Рецидив генитального герпеса	200 мг 4–5 раз в сутки 2–3 мес	Внутрь
	Профилактика рецидива генитального герпеса	400 мг 2 раза в сутки в течение длительного времени (до 6 мес)	Внутрь
	Менингоэнцефалит	30 мг/кг 3 раза в сутки 10 дней	Внутривенно
Реаферон <sup>а</sup> (интерферон альфа-2)	Поражение кожи, генитальный герпес	250–500 тыс. ЕД 2 раза в сутки 10 дней	Внутривенно в изотоническом растворе

Интерферон гамма	Поражение кожи, генитальный герпес	250 тыс. ЕД 2 раза в сутки 10 дней	Внутривенно в изотоническом растворе
Виферон* (интерферон альфа-2)	Поражение кожи, генитальный герпес	1 млн МЕ	Ректальные свечи
Алпизарин	Поражение кожи и слизистых оболочек	0,1 г 3–4 раза в сутки 10 дней	Внутрь
	Поражение кожи и слизистых оболочек	5% мазь 4–6 аппликаций в сутки	Местно
Госсипол*	Поражение кожи и слизистых оболочек	2% мазь для слизистых оболочек, 4–6 аппликаций в сутки	Местно
	Поражение кожи и слизистых оболочек	3% линимент наносят на поражённые участки кожи	Местно
Хелепин*	Поражение кожи и слизистых оболочек	0,2 г 3 раза в сутки 5–7 дней	Внутрь
	Поражение кожи и слизистых оболочек	5% мазь 4–6 аппликаций в сутки до заживления	Местно
	Поражение кожи и слизистых оболочек	1% мазь для слизистых оболочек	Местно

### Патогенетическая терапия

- Противовоспалительные препараты (НПВС — индометацин и др., системные энзимы — вобэнзим\*).
- Десенсибилизирующие препараты — антигистаминные и антисеротониновые средства.
- Иммуномодуляторы — индукторы интерферона (циклоферон\*, неовир\*, ридостин\*, полудан\*, пирогенал\*, продигиозан\* и др.), антиоксиданты, пробиотики.
- Препараты, стимулирующие регенеративные и репаративные процессы (солкосерил\*, масло семян шиповника, масло облепихи).

При лечении менингоэнцефалита используют дезинтоксикационные и противовоспалительные препараты, дексаметазон по 0,5 мг/кг. Проводят дегидратацию, дезинтоксикационную и противосудорожную терапию.

Профилактику рецидивов герпетической инфекции проводят с учётом локализации процесса (лабиальный, генитальный герпес), частоты рецидивов, иммунного и интерферонового статуса организма, которые исследуют в межрецидивный период. При наличии нарушений в иммунной системе назначают имунофан\* по 1 мл внутримышечно через день, десять инъекций на курс. При дефиците в системе интерферона имунофан\* чередуют с препаратами интерферона (лейкинферон\*). Показаны природные адаптогены (элеутерококк, эхинацея). На фоне неспецифической профилактики вводят вакцину витагерпавак\*: 0,2 мл внутривенно 1 раз в неделю, пять инъекций.

### Примерные сроки нетрудоспособности

Сроки нетрудоспособности зависят от формы и тяжести течения болезни. В большинстве случаев герпетических поражений кожи и слизистых оболочек трудоспособность не нарушается или нарушается кратковременно (до 5 сут). При поражении ЦНС, глаз, генерализованных формах болезни сроки нетрудоспособности определяют индивидуально.

## Диспансеризация

Диспансеризация не регламентирована. В диспансерном наблюдении нуждаются пациенты, перенёвшие герпетическое поражение ЦНС, и лица с часто рецидивирующим герпесом для проведения противорецидивного лечения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Исаковский В.А. и др. Герпесвирусные инфекции человека: Руководство для врачей / Под ред. В.А. Исаковского, Е.И. Архиповой, Д.В. Исакова. — СПб.: СпецЛит, 2006. — 303 с.

Кожные и венерические болезни: Справочник / Под общ. ред. О.Л. Иванова. — М.: Медицина, 1997. — 352 с.

## Ветряная оспа

Ветряная оспа (*Varicella*) — острая вирусная антропонозная инфекционная болезнь с аэрозольным механизмом передачи возбудителя. Характерна полиморфная макуло папулёзно-везикулёзная сыпь и лихорадка.

## КОДЫ ПО МКБ-10

B01. Ветряная оспа.

B01.0. Ветряная оспа с менингитом (G02.0).

B01.1. Ветряная оспа с энцефалитом (G05.1).

B01.2. Ветряная оспа с пневмонией (J17.1).

B01.8. Ветряная оспа с другими осложнениями.

B01.9. Ветряная оспа неосложнённая.

## ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель — вирус ветряной оспы *Varicella zoster virus* семейства *Herpesviridae*. Размер вируса от 150 до 200 нм, он находится в ветряночных пузырьках в первые 3–4 дня болезни; после 7-го дня обнаружить вирус не удаётся. Геном имеет двуспиральную линейную молекулу ДНК, липидную оболочку. Вирус репродуцируется только в ядре инфицированных клеток человека. Установлена идентичность вируса, вызывающего опоясывающий герпес, и вируса ветряной оспы. В окружающей среде вирус неустойчив и быстро погибает, в каплях слизи, слюны вирус сохраняется не более 10–15 мин. Нагревание, солнечные лучи, УФ-излучение быстро инактивируют его.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источник вируса — больной от последнего дня инкубационного периода до 5-го дня после появления последних высыпаний. Основной путь передачи — воздушно-капельный. Вирус способен распространяться на расстояния до 20 м (через коридоры в соседние комнаты квартиры и даже с одного этажа на другой). Возможен вертикальный механизм передачи вируса через плаценту. Восприимчивость к ветряной оспе очень высокая (минимум 90%), за исключением детей первых 3 мес жизни, у которых сохраняется пассивный иммунитет.

Заболеваемость характеризуется выраженной сезонностью, достигая максимума в осенне-зимние месяцы. Болеют преимущественно дети. Постинфекционный иммунитет напряжённый, поддерживается персистенцией вируса в организме. При снижении его напряжённости возникает опоясывающий герпес.

## МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Больных изолируют дома до 5-го дня со времени появления последнего свежего элемента сыпи, обычно не госпитализируют. Дети до 3 лет, ранее не болевшие, подлежат разобщению и наблюдению с 11 до 21-го дня с момента контакта. Контактным детям с отягощённым фоном рекомендовано введение иммуноглобулина. Вирус нестойкий, поэтому дезинфекцию не проводят. Изоляции подлежат



больные опоясывающим герпесом. Описаны попытки применения активной иммунизации. Разработаны живые аттенуированные вакцины, которые, по наблюдениям их авторов, обеспечивают хороший эффект. Однако большинство специалистов считает проведение массовой вакцинации нецелесообразным.

### ПАТОГЕНЕЗ

Входные ворота вируса ветряной оспы — слизистые оболочки верхних дыхательных путей, где происходит репликация вируса, далее по лимфатическим путям возбудитель проникает в кровь. В конце инкубационного периода развивается виремия. Вирус фиксируется в клетках эктодермального происхождения, преимущественно в эпителиальных клетках кожи и слизистых оболочках дыхательных путей, ротоглотки. Возможно поражение межпозвоночных ганглиев, коры мозжечка и больших полушарий, подкорковых ганглиев. В редких случаях при генерализованной форме поражается печень, лёгкие, ЖКТ. В коже вирус вызывает формирование пузырьков, заполненных серозным содержимым, в котором вирус находится в высокой концентрации. При тяжёлых генерализованных формах болезни везикулы и поверхностные эрозии обнаруживают на слизистых оболочках ЖКТ, трахеи, мочевого пузыря и почечных лоханок, уретры, конъюнктивы глаз. В печени, почках, лёгких и ЦНС выявляют мелкие очаги некроза с кровоизлияниями по периферии.

В патогенезе значительную роль отводят клеточному иммунитету, в основном системе Т-лимфоцитов, при угнетении которой наблюдают более тяжёлое течение болезни. После стихания острых проявлений первичной инфекции вирус пожизненно персистирует в спинальных нервных ганглиях.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период длится от 10 до 21 дня, при введении нормального иммуноглобулина человека может удлиниться до 28 дней.

### Классификация

Различают следующие клинические формы ветряной оспы.

- По течению:
  - ✧ типичные;
  - ✧ атипичные:
    - рудиментарная;
    - геморрагическая;
    - гангренозная;
    - генерализованная.
- По тяжести:
  - ✧ лёгкие;
  - ✧ среднетяжёлые;
  - ✧ тяжёлые:
    - с выраженной общей интоксикацией;
    - с выраженными изменениями на коже.

Продромальные явления чаще отсутствуют, редко отмечают кратковременный субфебрилитет на фоне ухудшения общего самочувствия. Везикулы появляются обычно одновременно с повышением температуры или на несколько часов позднее. При обильной экзантеме температура может повышаться до 39 °С и выше. Высыпания появляются волнами на протяжении 2–4 дней и сопровождаются подъёмом температуры. Сыпь локализована на лице, волосистой части головы, туловище и конечностях. На ладонях и подошвах она встречается только при обильных высыпаниях. Элементы сыпи вначале имеют вид мелких макуло-папул, которые в течение нескольких часов превращаются в везикулы круглой или овальной формы, и размер 2–5 мм. Они располагаются поверхностно и на неинфиль-

трированном основании, стенка их напряжена, блестяща, содержимое прозрачно, но в некоторых везикулах мутнеет. Большинство везикул окружено узкой каймой гиперемии. Везикулы подсыхают через 2–3 дня, на их месте образуются корочки, которые отпадают через 2–3 нед. После отпадения корочек рубцов, как правило, не остаётся. Высыпания наблюдаются и на конъюнктиве, слизистых оболочках ротоглотки, иногда гортани, половых органов. Пузырьки на слизистых быстро превращаются в эрозии с желтовато-серым дном, которые через несколько дней эпителизируются. Высыпания на слизистой оболочке гортани и трахеи, сопровождаемые отёком слизистой оболочки, могут вызывать грубый кашель, охриплость голоса, в редких случаях явления крупа. Высыпания на слизистой оболочке половых губ представляют угрозу развития вульвовагинита. Высыпания часто сопровождаются увеличением лимфатических узлов.

К концу первой недели болезни одновременно с подсыханием везикул нормализуется температура, улучшается самочувствие больного. В это время многих больных беспокоит кожный зуд.

В гемограмме в период высыпания наблюдают небольшую лейкопению и относительный лимфоцитоз, СОЭ обычно не увеличена.

Принято выделять типичную и атипичную ветряную оспу. К типичной относят случаи с характерной сыпью. Чаще всего типичная ветряная оспа протекает в лёгкой и среднетяжёлой форме. Тяжёлая форма болезни возникает редко, чаще у ослабленных детей и взрослых, для неё характерна длительная ремиттирующая лихорадка до 6–8 сут. Отмечают головную боль, возможна рвота, менингеальный синдром, нарушение сознания, артериальная гипотензия, судороги. Сыпь обильная, крупная, метаморфоз её замедлен, возможны элементы с пупковидным вдавлением в центре, напоминающие элементы сыпи при натуральной оспе.

К атипичным формам относят рудиментарную, буллёзную, геморрагическую, гангренозную и генерализованную ветряные оспы.

*Рудиментарную форму* чаще наблюдают у детей, получавших иммуноглобулины, плазму в период инкубации. Сыпь необильная, розеолезно-папулёзная с единичными очень мелкими везикулами. Общее состояние не нарушается.

*Геморрагическая форма* ветряной оспы встречается очень редко у резко ослабленных больных, страдающих гемабластозом или геморрагическими диатезами, на фоне приёма глюкокортикоидов и цитостатиков. На 2–3-й день высыпания содержимое пузырьков приобретает геморрагический характер. Появляются кровоизлияния в кожу и слизистые оболочки, носовые кровотечения и другие проявления геморрагического синдрома. Возможен летальный исход.

Очень редко встречается *гангренозная форма* ветряной оспы. Она развивается у истощённых больных, при плохом уходе, создающем возможность возникновения вторичной инфекции. Вначале отдельные пузырьки принимают геморрагический характер, затем в окружении их возникает значительная воспалительная реакция. В последующем образуется геморрагический струп, после отпадения которого обнажаются глубокие язвы с грязным дном и крутыми или подрывными краями. Язвы, вследствие прогрессирующего гангренозного распада ткани, увеличиваются, сливаются, принимая значительные размеры. Нередко возникают осложнения гнойно-септического характера. Общее состояние больного тяжёлое, течение болезни длительное.

*Генерализованная (висцеральная) форма.* Встречается главным образом у новорождённых, иногда у взрослых с иммунодефицитом. Характерна гипертермия, интоксикация, поражение внутренних органов. Летальность высокая. На вскрытии обнаруживают мелкие очаги некроза в печени, лёгких, поджелудочной железе, надпочечниках, тимусе, селезёнке, костном мозге.

Ветряная оспа представляет опасность для плода и новорождённого. Если заболевание у женщины возникло в конце беременности, возможны преждевре-

менные роды и мертворождения. При заболевании ветряной оспой в ранние сроки беременности может произойти внутриутробное заражение плода с развитием у него различных пороков развития. Вероятность заболевания новорождённых составляет 17%, их гибели — 30%. Врождённая ветряная оспа протекает тяжело, сопровождаясь тяжёлыми висцеральными поражениями.

### Осложнения

Самое частое осложнение — бактериальная суперинфекция, вызванная *Streptococcus pyogenes* и *Staphylococcus aureus*. При этом содержимое везикул нагнаивается, формируя пустулы. Возможно развитие импетиго или буллёзной пиодермии. Описаны случаи «ветряночной» (вирусной) пневмонии, которая развивается в первые 3–4 дня болезни. Больные жалуются на одышку, боль в грудной клетке при дыхании, кашель с кровавистой мокротой, высокую температуру. Объективно отмечают цианоз кожного покрова, признаки бронхита, бронхиолита, а в некоторых случаях может развиваться отёк лёгких. Патологическая картина в лёгких может напоминать милиарный туберкулёз (так как в лёгких выявляют множественные милиарные узелки). Из специфических осложнений наиболее серьёзными считают поражения нервной системы различной локализации — энцефалиты, менингоэнцефалиты, оптикомиелиты и миелиты, полирадикулоневриты, серозные менингиты. Наиболее характерен ветряночный энцефалит, на долю которого приходится около 90% неврологических осложнений.

Частота развития энцефалита не зависит от тяжести течения болезни. Чаще всего осложнения возникают на 5–8-й дни болезни. Описаны случаи развития энцефалита во время высыпания и даже до появления сыпи. Отмечено, что чем раньше начинается энцефалит, тем тяжелее он протекает. Энцефалит манифестирует остро с нарушения сознания, судорогами лишь у 15–20% больных. В остальных случаях доминирует очаговая симптоматика, которая нарастает в течение нескольких дней. Наиболее характерны мозжечковые и вестибулярные нарушения. Отмечают атаксию, тремор головы, нистагм, скандированную речь, интенционный тремор, дискоординацию. Возможны пирамидные знаки, гемипарезы, парезы черепных нервов. Редко наблюдают спинальную симптоматику, в частности, тазовые расстройства. Менингеальный синдром выражен слабо или отсутствует. У части больных в СМЖ обнаруживают лимфоцитарный плеоцитоз, увеличение количества белка и глюкозы. Течение болезни доброкачественное так как нейроны страдают редко, лишь при развитии энцефалита в ранние сроки. Неблагоприятные отдалённые последствия редки.

### ДИАГНОСТИКА

Диагностика ветряной оспы в типичных случаях не представляет затруднений. Диагноз устанавливают, главным образом, на основании клинических данных, при этом учитывают эпидемиологический анамнез (рис. 18-1).

При необходимости и в диагностически неясных случаях используют вирусоскопический, вирусологический, серологический и молекулярно-биологический методы. Вирусоскопический метод заключается в окрашивании содержимого пузырька серебрением (по М.А. Морозову) для выявления вируса с помощью обычного светового микроскопа. Вирусологический метод практически не используют. Из серологических методов применяют РСК, РИМФ, ИФА. Основной метод лабораторной диагностики — молекулярно-биологический метод (ПЦР).

### Дифференциальная диагностика

Дифференцировать ветряную оспу необходимо от герпетической сыпи при простом герпесе, опоясывающего герпеса, везикулёзного риккетсиоза, импетиго и натуральной оспы (табл. 18-26). Необходимо исключать герпетическую экзему Капоши, а также инфекции, вызванные вирусами Коксаки и ЕСНО.

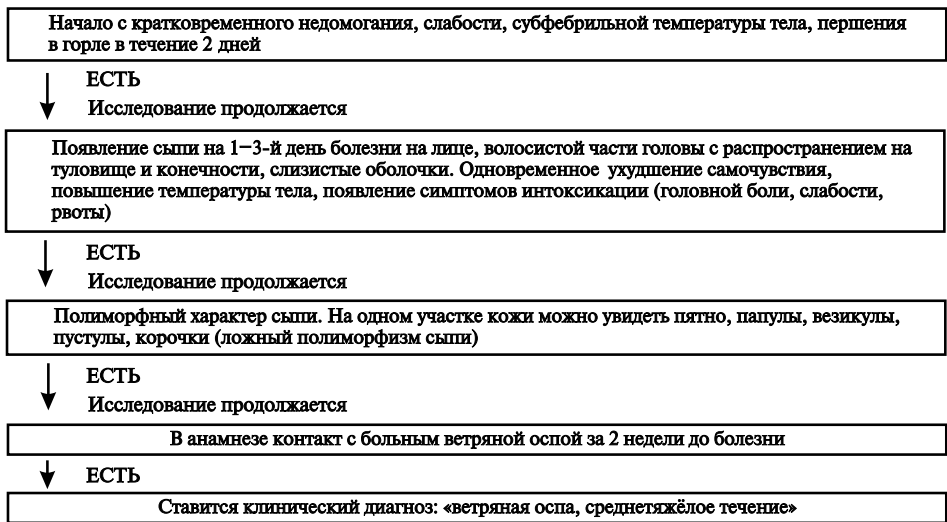


Рис. 18-1. Алгоритм диагностики ветряной оспы.

Таблица 18-26. Дифференциальная диагностика ветряной оспы

Клинические признаки	Дифференцируемые заболевания			
	ветряная оспа	натуральная оспа	везикулёзный риккетсиоз	опоясывающий герпес
Начало	Острое, иногда продром 1–2 дня	Острое, иногда продром 3–4 дня	Острое	Острое, иногда продром 1–2 дня
Лихорадка	38,0–38,5 °С, продолжается 2–5 дней	Первые 3 дня 40,0 °С, с 4-го снижение до 37,5 °С, с 7–8-го повышение до 10-го дня	39,0–40,0 °С, продолжается 3–5 дней	37,5–38,0 °С, продолжается 3–5 дней
Экзантема	Сыпь полиморфная, везикулы располагаются поверхностно на неинфильтрированном основании. Стенка их напряжена, содержимое прозрачное. При отсутствии продромального периода сыпь появляется на 1-й день болезни в 3–5 этапов с интервалом 24–48 ч	Сыпь появляется на 4-й день болезни. Первичный элемент — папулы, через 2–3 дня везикулы. Сыпь мономорфна. Везикулы многокамерные, заполнены прозрачным содержимым, с пупковидным вдавлением, расположены на инфильтрированном основании, окружены венчиком гиперемии, плотные. Везикулы превращаются в пустулы с пупковидным вдавлением. После отпадания корок остаются глубокие рубцы	Сыпь полиморфная, обильная. Сначала появляются пятно и папула, затем образуются везикулы. Сыпь появляется на 2–4-й день болезни	Сыпь везикулёзная, пузырьки с прозрачным содержимым располагаются гнёздами на гиперемизированном и инфильтрированном основании. Сыпь появляется на 3–4-й день болезни

Локализация и этапность высыпаний	Лицо, волосистая часть головы, туловище, конечности. Нет на ладонях и подошвах. Высыпания на слизистых оболочках рта, глаз, гортани и половых органов	Характерна этапность высыпаний. Сыпь на лице, на волосистой части головы, затем на туловище и конечностях. Высыпания на слизистых оболочках полости рта, дыхательных путей, глаз, ЖКТ, влагалища, уретры	Лицо, волосистая часть головы, туловище, конечности. Редко на ладонях. На подошвах высыпаний нет. Этапность не характерна	Поражаются участки кожи, иннервируемые межрёберными нервами, а также участки по ходу иннервации тройничного нерва. Этапность не характерна
Особенности течения	Повторные высыпания сопровождаются повышением температуры	Нагноению пузырьков сопутствует подъём температуры до 39,0–40,0 °C	Доброкачественное течение. Первое проявление — первичный аффе́кт	Процесс односторонний

### Показания к консультации других специалистов

При развитии осложнений, связанных с поражением нервной системы, показана консультация невролога (энцефалиты, менингоэнцефалиты, оптикомиелиты и миелиты, полирадикулоневриты, серозные менингиты).

Консультация хирурга при глубоком поражении кожи и подкожной клетчатки.

### Пример формулировки диагноза

V.02. Ветряная оспа средней тяжести, неосложнённая.

### Показания к госпитализации

Госпитализируют больных при тяжёлом, осложнённом течении болезни и по эпидемиологическим показаниям.

## ЛЕЧЕНИЕ

### Медикаментозная терапия

У больных с нормальным иммунитетом ветряная оспа требует только профилактики осложнений. Тщательный уход за кожей помогает избежать бактериальной суперинфекции. В качестве этиотропной терапии подросткам и взрослым рекомендуют с первых суток заболевания назначать ацикловир (800 мг внутрь 5 раз в сутки в течение 5–7 дней). У детей младше 12 лет ацикловир (20 мг/кг внутрь 4 раза в сутки) тоже эффективен, если противовирусная терапия начата в первые 24 ч заболевания. Больным с ослабленным иммунитетом при ветряной оспе ацикловир вводят внутривенно в дозе 10–12,5 мг/кг каждые 8 ч в течение 7 дней.

При развитии ветряночной пневмонии показаны ингаляции интерферона лейкоцитарного человеческого (лейкинферон\*).

Местно используют 5–10% раствор калия перманганата или 1% спиртовой раствор бриллиантового зелёного с целью предотвращения присоединения вторичной инфекции и более быстрого подсыхания пузырьков. Для уменьшения зуда кожу смазывают глицеролом или обтирают водой с уксусом или спиртом. Назначают антигистаминные препараты (клемастин, дифенгидрамин, цетиризин, акривастин). При геморрагических формах показаны викасол\*, рутин\*, кальция хлорид.

Из физиотерапевтических процедур используют УФ-облучение в течение 2–3 дней для ускорения отпадения корочек.

### Примерные сроки нетрудоспособности

10 дней.

## Диспансеризация

Диспансерное наблюдение в течение месяца.

## ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ

Следует ограничивать физическую нагрузку, избегать переохлаждений, питаться сбалансированно.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Баран В.М., Талапин В.И. Фармакотерапия инфекционных болезней. — Минск: Вышэйшая школа, 1995. — 242 с.
- Беренбейн Б.А. и др. Дифференциальная диагностика кожных болезней. — М.: Медицина, 1989. — 671 с.
- Детские инфекционные болезни / Под ред. В.В. Фомина. — Екатеринбург: Изд-во Уральского университета, 1992. — 690 с.
- Ершов Ф.И., Оспельникова Т.П. Современный арсенал антигерпетических лекарственных средств // Инфекции и антимикроб. терапия. — 2001. — Т. 3, № 4. — С. 100–104.
- Зубик Т.М., Иванов К.С., Казанцев А.П., Лесников А.Л. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней: Руководство для врачей. — Л.: Медицина, 1991. — 336 с.
- Исаков В.А. Современные методы лечения герпетической инфекции // Инфекц. болезни. — 1997. — № 3. — С. 2–7.
- Исаков В.А., Борисов В.В., Исаков Д.В. Герпес. Патогенез и лабораторная диагностика. — СПб.: Лань, 1999. — 192 с.
- Постовит В.А. Детские капельные инфекции у взрослых. — Л.: Медицина, 1982. — 207 с.
- Руководство по инфекционным болезням / Под ред. Ю.В. Лобзина. — СПб.: Феникс, 2001. — 932 с.
- Соринсон С.Н. Неотложные состояния у инфекционных больных. — Л.: Медицина, 1990. — 251 с.

## Опоясывающий лишай

Опоясывающий лишай (*Herpes zoster*, *shingles*, *zona*) — острая, циклически протекающая инфекционная болезнь, возникающая в результате реактивации латентного вируса *Varicella zoster virus* (вирус ветряной оспы), с характерными пузырьковыми высыпаниями, поражением ЦНС и периферической нервной системы.

## КОДЫ ПО МКБ-10

- В.02. Опоясывающий лишай.
- В.02.0†. Опоясывающий лишай с энцефалитом (G05.1\*).
- В.02.1†. Опоясывающий лишай с менингитом (G02.0\*).
- В.02.2†. Опоясывающий лишай с другими осложнениями со стороны нервной системы.
- В.02.3†. Опоясывающий лишай с глазными осложнениями.
- В.02.7. Диссеминированный опоясывающий лишай.
- В.02.8. Опоясывающий лишай с другими осложнениями.
- В.02.9. Опоясывающий лишай без осложнений.

## ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель — вирус семейства *Herpesviridae*, вызывающий опоясывающий лишай и ветряную оспу (см. раздел «Ветряная оспа»).

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Болеют лица, ранее перенёвшие ветряную оспу. Опоясывающий лишай — вторичная эндогенная инфекция по отношению к ветряной оспе.

Заболевание наблюдают у лиц всех возрастных групп — от детей первых месяцев жизни до людей пожилого и старческого возраста, ранее перенёвших ветряную оспу. 75% случаев приходится на людей старше 45 лет, в то время как на долю

детей и подростков менее 10%. Заболеваемость составляет 12–15 на 100 000 населения. Больных опоясывающим лишаем считают источником инфекции для лиц, не болевших ветряной оспой. Индекс контагиозности — не выше 10%, так как в отличие от ветряной оспы вирус на поверхности слизистой оболочки дыхательных путей обнаруживают не постоянно.

Случаи опоясывающего лишая регистрируют в течение всего года, выраженной сезонности болезнь не имеет.

### МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Меры в очаге такие же, как при ветряной оспе. В рамках вопроса о взаимосвязи опоясывающего лишая и ветряной оспы следует рассматривать и все другие профилактические мероприятия.

### ПАТОГЕНЕЗ

Опоясывающий лишай развивается как вторичная эндогенная инфекция у лиц, перенёсших ветряную оспу, в клинически выраженной, стёртой или латентной форме вследствие реактивации вируса ветряной оспы (*Varicella zoster virus*), интегрированного в геном клеток в черепных и спинномозговых сенсорных ганглиях. Интервал между первичным инфицированием и клиническими проявлениями опоясывающего лишая исчисляется десятками лет, но может быть коротким и составлять несколько месяцев. Механизм реактивации вируса ветряной оспы недостаточно изучен. К факторам риска относят пожилой и старческий возраст, сопутствующие заболевания, прежде всего онкологические, гематологические, ВИЧ-инфекцию, наркоманию; применение глюкокортикоидов, цитостатиков, лучевую терапию. В группу риска входят реципиенты трансплантируемых органов. Реактивация вируса может быть спровоцирована стрессовыми состояниями, физическими травмами, переохлаждением, инфекционными заболеваниями, алкоголизмом. Реактивация вируса связана с состояниями, сопровождаемыми иммуносупрессией, прежде всего с частичной утратой специфического иммунитета.

В результате активизации вируса ветряной оспы (*Varicella zoster virus*) развивается ганглионеврит с поражением межпозвоночных ганглиев, ганглиев черепных нервов и поражением задних корешков. В процесс могут вовлекаться вегетативные ганглии, вещество и оболочки головного и спинного мозга. Могут быть поражены внутренние органы. Распространяясь центробежно по нервным стволам, вирус попадает в клетки эпидермиса и вызывает в них воспалительно-дегенеративные изменения, что проявляется соответствующими высыпаниями в пределах зоны иннервации соответствующего нерва, т.е. дерматома. Возможно и гематогенное распространение вируса, о чём свидетельствует генерализованная форма болезни, полиорганность поражений.

Патологоанатомическая картина заболевания обусловлена воспалительными изменениями в спинальных ганглиях и связанных с ними участках кожного покрова, а также в задних и передних рогах серого вещества, задних и передних корешках спинного мозга и мягких мозговых оболочках. Морфология везикул идентична таковым при ветряной оспе.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Течение болезни разделяют на четыре периода:

- ✦ продромальный (прегерпетическая невралгия);
- ✦ стадия герпетических высыпаний;
- ✦ реконвалесценции (после исчезновения экзантемы);
- ✦ остаточных явлений.

У взрослых наиболее ранний признак болезни — появление корешковых болей. Боль может быть интенсивной, носит приступообразный характер, часто её сопровождает местная гиперестезия кожи. У детей болевой синдром менее выражен и



встречается в 2–3 раза реже. В продромальном периоде появлению высыпаний предшествуют слабость, недомогание, повышение температуры тела, познабливание, боль в мышцах и суставах, головная боль. В области поражённого дерматома возможно чувство онемения, покалывания или жжения. Продолжительность продромального периода варьирует от 1 до 7 сут.

Период клинических проявлений характеризуется поражением кожи и/или слизистых оболочек, проявлениями интоксикации и неврологическими симптомами.

Везикулы считают основным элементом локальных и генерализованных кожных высыпаний при опоясывающем лишае, они развиваются в ростковом слое эпидермиса.

Сначала экзантема имеет вид розово-красного пятна, которое быстро превращается в тесно сгруппированные везикулы («гроздья винограда») с прозрачным серозным содержимым, располагающиеся на гиперемизованном и отёчном основании. Размер их не превышает нескольких миллиметров. Содержимое пузырьков быстро мутнеет, затем состояние больных улучшается, нормализуется температура, везикулы подсыхают и покрываются корочкой, после которой не остаётся рубца. Полное заживление происходит в течение 2–4 нед. При опоясывающем лишае сыпь имеет сегментарный, односторонний характер, захватывая обычно 2–3 дерматома. Преимущественная локализация поражений кожи при опоясывающем лишае отмечена в зоне иннервации ветвей тройничного нерва, далее, в убывающей последовательности, — в области грудных, шейных, пояснично-крестцовых, шейно-грудных сегментов. У 10% больных наблюдают распространение экзантемы за границы поражённых дерматомов. Диссеминацию может сопровождать появление множественных или единичных элементов сыпи, с более коротким периодом обратного развития. Генерализацию экзантемы отмечают через 2–7 дней от момента появления высыпаний в области дерматома, ей может сопутствовать ухудшение общего состояния. Кроме типичных везикулёзных высыпаний, у ослабленных больных экзантема может трансформироваться в буллёзную форму, приобретать геморрагический характер и сопровождаться некрозом. Некротические высыпания наблюдаются у лиц с иммунодефицитом (ВИЧ-инфекция, онкологические болезни). В этих случаях на месте высыпаний остаются рубцы. В зоне высыпаний определяют распространённую гиперемию кожи, выраженный отёк подлежащих тканей. При локализации высыпаний в зоне первой ветви тройничного нерва часто наблюдают выраженный отёк. Экзантему сопровождает увеличение и умеренная болезненность регионарных лимфатических узлов. У детей могут быть признаки ОРЗ. Повышенная температура тела держится несколько дней, сопровождается умеренно выраженными симптомами интоксикации. В этом периоде болезни возможны общемозговые и менингеальные симптомы в виде адинамии, сонливости, диффузной головной боли, головокружения, рвоты. Длительность клинических проявлений опоясывающего лишая в среднем 2–3 нед.

Постгерпетическая невралгия развивается непосредственно через 2–3 нед после болезни. Боль, как правило, носит приступообразный характер и усиливается в ночные часы, становясь нестерпимой. Выраженность боли через некоторое время уменьшается, или она полностью исчезает в течение нескольких месяцев. Хронизация постгерпетической невралгии наблюдается редко только у иммунокомпроментированных лиц.

Опоясывающий лишай может протекать только с симптомами радикулярных болей, с одиночными везикулами или вообще без высыпаний. Диагноз в таких случаях устанавливают на основании нарастания титров антител к вирусу ветряной оспы (*Varicella zoster virus*).

Заболевание может протекать в лёгкой, среднетяжёлой и тяжёлой форме. Возможно abortивное или затяжное течение. Критериями тяжести считают выраженность интоксикации, признаков поражения ЦНС, характер местных проявлений (вид экзантемы, интенсивность болевого синдрома).

Повторные случаи опоясывающего лишая характерны для больных ВИЧ-инфекцией или онкологическими заболеваниями (лейкоз, рак лёгкого). При этом локализация высыпаний может соответствовать локализации опухоли, поэтому повторный опоясывающий лишай считают сигналом для углублённого обследования больного. В патологии опоясывающего лишая значительное место занимает поражение глаз (кератит), которое определяет тяжесть болезни и служат причиной перевода больных в офтальмологическое отделение.

В структуре клинических проявлений опоясывающего лишая значительное место занимают разнообразные синдромы поражения центрального и периферического отделов нервной системы.

*Сенсорные нарушения* в зоне высыпаний: корешковые боли, парестезии, сегментарные расстройства поверхностной чувствительности наблюдают постоянно. Основной признак — локальные боли, интенсивность которых колеблется в широких пределах. Боль имеет ярко выраженную вегетативную окраску (жгучая, приступообразная, усиливающаяся в ночные часы). Нередко она сопровождается эмоционально-аффективными реакциями. *Корешковые парезы* топически приурочены только к определённым зонам высыпаний: поражения глазодвигательных нервов, лицевого нерва (варианты синдрома Ханта), парезы верхних конечностей, мышц брюшной стенки, нижних конечностей, сфинктера мочевого пузыря. Развиваются, как правило, на 6–15-й день болезни.

*Полирадикулоневропатия* — очень редкий синдром у больных опоясывающим лишаём; описано всего несколько десятков наблюдений.

*Серозный менингит* — один из основных синдромов в картине опоясывающего лишая. При исследовании цереброспинальной жидкости в ранние сроки обнаруживают двух- или трёхзначный лимфоцитарный или смешанный плеоцитоз, в том числе при отсутствии общемозговых и менингеальных явлений (клинически «асимптомный» менингит). *Энцефалит* и *менингоэнцефалит* наблюдают в остром периоде. Признаки поражения ЦНС возникают на 2–8-й день высыпаний в дерматоме. КТ позволяет выявить очаги деструкции мозговой ткани уже с 5-го дня энцефалита.

## ДИАГНОСТИКА

Для лабораторного подтверждения диагноза используют обнаружение антигена вируса при микроскопии или с помощью иммунофлюоресцентного метода, серологические методы. Перспективна ПЦР.

## Дифференциальная диагностика

Диагностика опоясывающего лишая в подавляющем большинстве случаев не вызывает затруднений. Ведущее положение сохраняют клинические критерии, главным из которых считают наличие характерной экзантемы со своеобразной сегментарной топографией, почти всегда односторонней. В отдельных случаях необходимо дифференцировать опоясывающий лишай от зостериформного простого герпеса, клинически мало отличимого. Буллёзную форму опоясывающего лишая дифференцируют с рожей, поражениями кожи при онкологических, гематологических заболеваниях, сахарном диабете и ВИЧ-инфекции.

## Показания к консультации других специалистов

При развитии осложнений, связанных с поражением нервной системы, необходима консультация невролога, консультация офтальмолога — при поражении глаз.

### Пример формулировки диагноза

В.02.1. Опоясывающий лишай с менингитом.

### Показания к госпитализации

Госпитализируют больных при тяжёлом течении опоясывающего лишая.

В обязательной госпитализации нуждаются больные с генерализованной формой инфекционного процесса, поражением первой ветви тройничного нерва и ЦНС.

### ЛЕЧЕНИЕ

#### Медикаментозная терапия

Схема лечения состоит из назначения противовирусных препаратов, патогенетической терапии и симптоматических средств.

Препараты выбора этиотропной терапии:

- ✦ ацикловир — 800 мг 5 раз в сутки, в течение 7–10 дней. При тяжёлых формах ацикловир вводят внутривенно по 10 мг/кг каждые 8 ч, продолжительность лечения 7 дней;
- ✦ пенцикловир — 250 мг 3 раза в сутки, 7 дней;
- ✦ валацикловир — 1000 мг 3 раза в сутки, 7 дней.

Патогенетическая терапия предполагает назначение дипиридамола в качестве дезагреганта по 50 мг 3 раза в сутки, 5–7 дней. Показана дегидратационная терапия (ацетазоламид, фуросемид). Целесообразно назначение иммуномодуляторов (продигиозан\*, имунофан, азоксимера бромид и др.).

При постгерпетической невралгии используют НПВС (индометацин, диклофенак и др.) в сочетании с анальгетиками, седативными средствами и физиотерапией. Возможна витаминотерапия (В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>), её предпочтительнее проводить липофильной модификацией витаминов — миллигаммой «N», обладающей более высокой биодоступностью.

В тяжёлых случаях при выраженной интоксикации проводят дезинтоксикационную терапию с внутривенным введением реополиглюкина\*, инфукол\*, усиливают дегидратацию, в небольших дозах применяют антикоагулянты, кортикостероидные гормоны. Местно — 1% раствор бриллиантового зелёного, 5–10% раствор калия перманганата, в фазе корочек — 5% мазь висмута субгаллата; при вялотекущих процессах — метилурациловую мазь\*, солкосерил\*. Антибиотики назначают только больным опоясывающим лишаем с признаками активации бактериальной флоры.

В целом терапевтическую стратегию определяют стадией и выраженностью процесса, особенностями клинического течения опоясывающего лишая, общим состоянием и возрастом больного.

#### Примерные сроки нетрудоспособности

7–10 дней.

#### Диспансеризация

Диспансерное наблюдение при тяжёлом течении болезни и наличии осложнений в течение 3–6 мес.

### ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Следует избегать переохлаждений и других стрессовых состояний, ограничивать физическую нагрузку, питаться сбалансированно. Необходимо также проверить состояние иммунной системы.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Баринский И.Ф., Шубладзе А.К., Каспаров А.А., Гребенюк В.Н. Герпес: этиология, диагностика, лечение. — М.: Медицина, 1986. — 272 с.

Бехало В.А., Ловенецкий А.Н. Клиника, лечение и лабораторная диагностика герпесвирусных заболеваний человека: Руководство для врачей. — М.: Ниармедик плюс, 1998. — 46 с.

Ганковская Л.В. Герпесвирусная инфекция, подходы к иммунотерапии на основе механизмов врождённого иммунитета // Лекции для практикующих врачей. XIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». — М., 2007. — С. 273–285.

Ершов Ф.И., Оспельникова Т.П. Современный арсенал антигерпетических лекарственных средств // Инфекции и антимикроб. терапия. — 2001. — Т. 3, № 4. — С. 100–104.

Исаков В.А., Сельков С.А., Мошетова Л.К., Чернакова Г.М. Современная терапия герпесвирусных инфекций: Руководство для врачей. — СПб., 2004. — 168 с.

Хахалин Л.Н., Соловьёва Е.В. Герпесвирусные заболевания человека // Клин. фармакология и терапия. — 1998. — Т. 7, № 1. — С. 72–76.

## Инфекционный мононуклеоз

Инфекционный мононуклеоз (синонимы: Эпштейн–Барр инфекционный мононуклеоз, болезнь Филатова, железистая лихорадка, моноцитарная ангина, болезнь Пфайффера; англ. *infectious mononucleosis*; нем. *infectiose mononukleos*).

Антропонозная инфекционная болезнь, вызываемая ЭБВ с аэрозольным механизмом передачи. Характеризуется циклическим течением, лихорадкой, острым тонзиллитом, фарингитом, выраженным поражением лимфоидной ткани, гепатоспленомегалией, лимфомоноцитозом, появлением в крови атипичных мононуклеаров.

### КОД ПО МКБ-10

B27.0. Мононуклеоз, вызванный гамма-герпетическим вирусом.

### ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель ЭБВ относят к группе вирусов герпеса (семейство *Herpesviridae*, подсемейство *Gammapherpesvirinae*, род *Lymphocryptovirus*), вирус герпеса человека типа 4. Содержит ДНК, имеющую форму двойной спирали, в которой закодировано более 30 полипептидов. Вирион состоит из капсида диаметром 120–150 нм, окружённого оболочкой, содержащей липиды. Капсид вириона имеет форму икосаэдра. ЭБВ обладает тропизмом к В-лимфоцитам из-за наличия на их поверхности рецепторов для этого вируса. Вирус может длительное время персистировать в клетках хозяина в латентной форме. Имеет антигенные компоненты, общие с другими вирусами группы герпеса. Антигенно однороден, содержит следующие специфические антигены: вирусный капсидный антиген, ядерный антиген, ранний антиген и мембранный антиген. Антигены вируса индуцируют продукцию антител — маркёров ЭБВ-инфекции. Устойчивость в окружающей среде низкая. Вирус быстро погибает при высыхании, под действием высоких температур (кипячение, автоклавирование), обработке всеми дезинфицирующими средствами.

В отличие от других герпетических вирусов ЭБВ вызывает не гибель, а пролиферацию поражённых клеток, потому его относят к онкогенным вирусам, в частности, его считают этиологическим фактором саркомы Беркитта, назофарингеальной карциномы, В-клеточных лимфом, некоторых иммунодефицитов, волосистой лейкоплакии языка, при ВИЧ-инфекции. ЭБВ после первичного инфицирования персистировать в организме пожизненно, интегрируясь в геном поражённых клеток. При нарушениях в иммунной системе и воздействии других факторов возможна реактивация вируса.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Антропоноз; источник возбудителя инфекции — больной человек, в том числе со стёртой формой болезни, и вирусоноситель. Эпидемический процесс в популяции поддерживается за счёт вирусоносителей, лиц, инфицированных ЭБВ,

которые периодически выделяют вирус в окружающую среду со слюной. В смывах из ротоглотки у серопозитивных здоровых лиц в 15–25% случаев обнаруживают вирус. При заражении добровольцев смывами из зева больных инфекционным мононуклеозом возникали отчётливые лабораторные изменения, характерные для ЭБВ-инфекционного мононуклеоза (умеренный лейкоцитоз, увеличение числа одноклеточных лейкоцитов, повышение активности аминотрансфераз, гетероагглютинация), однако развёрнутой клинической картины мононуклеоза не было ни в одном случае. Частота выделения вируса резко возрастает при нарушениях в иммунной системе. Основной путь передачи — воздушно-капельный. Заражение также возможно путём прямого контакта (при поцелуях, половым путём) и непрямого контакта через предметы обихода, игрушки, контаминированные слюной, содержащей вирус. Латентная инфекция в В-лимфоцитах периферической крови доноров создаёт опасность заражения при гемотранфузиях.

Человек легко восприимчив к ЭБВ. Сроки первичного инфицирования зависят от социально-бытовых условий. В развивающихся странах и социально неблагополучных семьях большинство детей инфицируются в возрасте от 6 мес до 3 лет, причём, как правило, болезнь протекает бессимптомно; иногда наблюдают картину ОРЗ. Всё население инфицируется к 18 годам. В развитых странах и социально благополучных семьях инфицирование происходит в более старшем возрасте, чаще в подростковом или юношеском. К 35 годам инфицируется основная масса населения. При инфицировании в возрасте старше 3 лет у 45% развивается типичная картина инфекционного мононуклеоза. Иммунитет у перенёсших инфекционный мононуклеоз пожизненный, нестерильный, повторные заболевания не наблюдаются, но возможны различные проявления ЭБВ-инфекции, обусловленные реактивацией вируса.

Чаще болеют лица мужского пола. Очень редко болеют лица старше 40 лет. Однако у ВИЧ-инфицированных реактивация ЭБВ может наступать в любом возрасте.

## ПАТОГЕНЕЗ

При попадании ЭБВ со слюной воротами инфекции и местом его репликации служит ротоглотка. Инфекцию поддерживают В-лимфоциты, имеющие поверхностные рецепторы для вируса, их считают основной мишенью вируса. Репликация вируса происходит также в эпителии слизистой оболочки ротоглотки и носоглотки, протоков слюнных желёз. Во время острой фазы болезни специфические вирусные антигены обнаруживают в ядрах более 20% циркулирующих В-лимфоцитов. После стихания инфекционного процесса вирусы можно обнаружить лишь в единичных В-лимфоцитах и эпителиальных клетках носоглотки.

Инфицированные вирусом В-лимфоциты под влиянием мутагенов вируса начинают интенсивно пролиферировать, трансформируясь в плазматические клетки. В результате поликлональной стимуляции В-системы в крови возрастает уровень иммуноглобулинов, в частности, появляются гетероагглютинины, способные агглютинировать чужеродные эритроциты (барана, лошади), что используют для диагностики. Пролиферация В-лимфоцитов также приводит к активации Т-супрессоров и естественных киллеров. Т-супрессоры подавляют пролиферацию В-лимфоцитов. В крови появляются их молодые формы, которые морфологически характеризуют как атипичные мононуклеары (клетки с крупным, как у лимфоцита, ядром и широкой базофильной цитоплазмой). Т-киллеры разрушают инфицированные В-лимфоциты путём антителозависимого цитолиза. Активация Т-супрессоров приводит к снижению иммуно-регуляторного индекса ниже 1,0, что способствует присоединению бактериальной инфекции. Активация лимфатической системы проявляется увеличением лимфатических узлов, миндалин, других лимфоидных образований глотки, селезёнки и печени. Гистологически выявляют

пролиферацию лимфоидных и ретикулярных элементов, в печени — перипортальную лимфоидную инфильтрацию. В тяжёлых случаях возможны некрозы в лимфоидных органах, появление лимфоидных инфильтратов в лёгких, почках, ЦНС и других органах.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инфекционный мононуклеоз имеет цикличное течение. Инкубационный период, по различным данным, варьирует от 4 до 50 дней.

### Классификация

Выделяют типичные и атипичные формы болезни, по тяжести — лёгкие, средней тяжести и тяжёлые формы болезни. В настоящее время описана хроническая форма инфекционного мононуклеоза.

### Основные симптомы и динамика их развития

Выделяют начальный период болезни, период разгара и период реконвалесценции. В большинстве случаев болезнь начинается остро, с повышения температуры тела, появления болей в горле и увеличения лимфатических узлов. При постепенном начале болезненность и увеличение лимфатических узлов предшествуют повышению температуры на несколько дней, затем появляются боли в горле и лихорадка. В любом случае к концу недели начальный период болезни завершается и выявляют весь симптомокомплекс болезни.

Для периода разгара болезни характерны:

- ✦ лихорадка;
- ✦ полиаденопатия;
- ✦ поражение рото- и носоглотки;
- ✦ гепатолиенальный синдром;
- ✦ гематологический синдром.

Лихорадочная реакция многообразна как по уровню, так и по длительности лихорадки. В начале болезни температура чаще субфебрильная, в разгаре может достигать 38,5–40,0 °C в течение нескольких дней, затем снижается до субфебрильного уровня. В некоторых случаях субфебрилитет отмечают на протяжении всей болезни, в редких случаях лихорадка отсутствует. Длительность лихорадки от 3–4 сут до 3–4 нед, иногда больше. При длительной лихорадке выявляют её однообразное течение. Особенность инфекционного мононуклеоза — слабая выраженность и своеобразие интоксикационного синдрома. Больные обычно сохраняют подвижность, аппетит снижен, доминирует миастения, утомляемость, в тяжёлых случаях больные из-за миастении не могут стоять, с трудом сидят. Интоксикация сохраняется несколько дней.

*Полиаденопатия* — постоянный симптом. Чаще всего увеличиваются латеральные шейные лимфатические узлы, часто они видны на глаз, размеры их варьируют от фасолины до куриного яйца. В некоторых случаях появляется отёк клетчатки вокруг увеличенных лимфатических узлов, изменяются контуры шеи (симптом «бычьей шеи»). Кожа над лимфатическими узлами не изменена, при пальпации они чувствительные, плотноэластической консистенции, не спаяны между собой и с окружающими тканями. Увеличиваются также и другие группы узлов: затылочные, подчелюстные, кубитальные. В некоторых случаях доминирует увеличение пахово-бедренной группы. При этом отмечают боли в крестце, пояснице, резкую слабость, изменения в ротоглотке выражены слабо. Полиаденопатия регрессирует медленно и, в зависимости от тяжести течения болезни, сохраняется от 3–4 нед до 2–3 мес или принимает персистирующий характер.

Также постоянным симптомом считают *увеличение и отёчность нёбных миндалин*, которые иногда смыкаются между собой, затрудняя ротовое дыхание. Одновременное увеличение носоглоточной миндалины и отёчность слизистой



оболочки нижней носовой раковины затрудняют носовое дыхание. При этом появляется пастозность лица, гнусавость голоса. Больной дышит открытым ртом. Возможно развитие асфиксии. Задняя стенка глотки также отёчна, гипертрофирована, с гиперплазией боковых столбов и лимфоидных фолликулов задней стенки глотки (гранулематозный фарингит). Часто на нёбных и носоглоточных миндалинах появляются грязно-серые или желтовато-белые наложения в виде островков, полосок, иногда они сплошь покрывают всю поверхность миндалин. Наложения рыхлые, легко снимаются шпателем, растворяются в воде. Редко отмечают фибриновые налёты или поверхностный некроз ткани миндалин. Налёты могут появиться с первых дней болезни, но чаще на 3–7-й день. При этом появление налётов сопровождается болью в горле и значительным повышением температуры тела.

*Увеличение печени и селезёнки* — почти постоянный симптом, особенно у детей. Печень увеличивается с первых дней болезни, минимально в её разгаре. Она чувствительна при пальпации, плотноватая, спленомегалия сохраняется до 1 мес. Часто выявляют умеренное повышение активности АЛТ и АСТ, реже — потемнение мочи, лёгкую желтуху и гипербилирубинемия. В этих случаях отмечают тошноту, снижение аппетита. Длительность желтухи не превышает 3–7 сут, течение гепатита доброкачественное.

Селезёнка увеличивается на 3–5-е сутки болезни, максимально ко 2-й неделе болезни и перестаёт быть доступной для пальпации к концу 3-й недели болезни. Она становится мало чувствительной при пальпации. В отдельных случаях спленомегалия резко выражена (край определяется на уровне пупка). В этом случае есть угроза её разрыва.

Картина крови имеет решающее диагностическое значение. Характерен умеренный лейкоцитоз ( $12\text{--}25 \times 10^9/\text{л}$ ). Лимфоцитоз до 80–90%, нейтропения со сдвигом влево. Часто обнаруживают плазматические клетки. СОЭ увеличивается до 20–30 мм/ч. Особенно характерно появление атипичных мононуклеаров с первых дней болезни или в её разгаре. Количество их варьирует от 10 до 50%, как правило, они обнаруживаются в течение 10–20 сут, т.е. могут быть выявлены в двух анализах, взятых с интервалом 5–7 сут.

Из других симптомов болезни следует отметить сыпь, обычно папулёзную. Она наблюдается у 10% больных, а при лечении ампициллином — у 80%. Возможна умеренная тахикардия.

Из атипичных форм описывают стёртую форму, при которой отсутствует часть основных симптомов и для подтверждения диагноза необходимы серологические тесты.

В редких случаях наблюдают висцеральную форму болезни с тяжёлыми полиорганными поражениями и неблагоприятным прогнозом.

Описана хроническая форма болезни, которая развивается после перенесённого острого инфекционного мононуклеоза. Она характеризуется слабостью, утомляемостью, плохим сном, головными болями, миалгией, субфебрилитетом, фарингитом, полиаденопатией, экзантемой. Постановка диагноза возможна только при использовании убедительных лабораторных тестов.

### Осложнения

При инфекционном мононуклеозе осложнения возникают редко, но могут быть очень тяжёлыми. К гематологическим осложнениям относят аутоиммунную гемолитическую анемию, тромбоцитопению и гранулоцитопению. Неврологические осложнения: энцефалит, параличи черепных нервов, в том числе паралич Белла или прозопоплегия (паралич мимической мускулатуры, обусловленный поражением лицевого нерва), менингоэнцефалит, синдром Гийена–Барре, полиневрит, поперечный миелит, психоз. Возможны кардиологические осложнения (перикар-



дит, миокардит). Со стороны органов дыхания иногда отмечают интерстициальную пневмонию.

В редких случаях на 2–3-й неделе заболевания происходит разрыв селезёнки, сопровождаемый резкими, внезапно возникающими болями в животе. Единственный метод лечения в данном случае — спленэктомия.

### Летальность и причины смерти

Причинами смерти при мононуклеозе могут быть энцефалиты, обструкция дыхательных путей и разрыв селезёнки.

### ДИАГНОСТИКА

Диагностика основывается на комплексе ведущих клинических симптомов (лихорадка, лимфаденопатия, увеличение печени и селезёнки, изменения периферической крови).

Помимо исследования картины крови диагностика основывается на обнаружении гетерофильных антител и специфических антител к ЭБВ (табл. 18-27).

*Гетерогенные антитела.* Используют модифицированные реакции гетероагглютинации: реакцию Пауля–Бунелля (реакция агглютинации бараньих эритроцитов) в настоящее время в связи с низкой специфичностью не рекомендуют. Реакция Гоффа–Бауэра — агглютинация сывороткой крови больного формализированных лошадиных эритроцитов (4% взвесь), реакция проводится на стекле, результаты учитывают через 2 мин; возможно применение для экспресс-диагностики. Титры гетерофильных антител достигают максимума на 4–5-й нед от начала болезни, затем снижаются и могут сохраняться 6–12 мес. Однако эта реакция также может давать ложноположительные и ложноотрицательные результаты.

Наиболее специфичны и чувствительны методы, основанные на определении антителных маркёров антигенов ЭБВ (НРИФ, ИФА), которые позволяют определить форму инфекции.

**Таблица 18-27.** Диагностическое значение антител к вирусу Эпштейна–Барр

Форма инфекции	Антитела			
	IgM к капсидному антигену	IgI к капсидному антигену	к ядерному антигену, сумма	к ранним антигенам, сумма
Не инфицирован	–	–	–	–
Острая стадия первичной инфекции	++	++++	–	++
Инфекция, перенесённая до 6 мес назад	+	+++	–	++
Инфекция, перенесённая более 1 года назад	–	+++	+	±
Хроническая инфекция, реактивация	±	++++	±	+++
Злокачественные новообразования, связанные с ЭБВ	–	++++	±	+++

Антитела (IgM) к капсидному антигену при инфекционном мононуклеозе обнаруживаются с конца инкубационного периода, они определяются не более 2–3 мес. IgI к капсидному антигену появляются в остром периоде инфекции и сохраняются пожизненно. Антитела к ранним антигенам (IgM) появляются в разгаре болезни

у 70–80% больных и быстро исчезают, а антитела к IgI сохраняются длительно. Повышение титра антител к ранним антигенам характерно для реактивации ЭБВ-инфекции и для опухолей, обусловленных этим вирусом. Антитела против ядерного антигена появляются через 6 мес после инфицирования и сохраняются в невысоких титрах пожизненно.

Дополнительным подтверждением ЭБВ-инфекции может служить тест по выявлению ДНК вируса в крови или слюне методом ПЦР. Его применение эффективно для обнаружения ЭБВ-инфекции у новорождённых, когда определение серологических маркёров малоэффективно вследствие несформировавшейся иммунной системы, а также в сложных и сомнительных случаях при диагностике ЭБВ у взрослых.

### **Дифференциальная диагностика**

Необходимо дифференцировать с лихорадочными заболеваниями, протекающими с лимфаденопатией и гепатолиенальным синдромом; протекающими с синдромом острого тонзиллита и протекающими с наличием атипичных мононуклеаров в крови (табл. 18-28).

### **Показания к консультации других специалистов**

Всех больных с диагнозом инфекционного мононуклеоза и при подозрении на него необходимо обследовать на ВИЧ-инфекцию в остром периоде болезни, через 1, 3 и 6 мес в периоде реконвалесценции.

При сохранении гематологических сдвигов показана консультация и обследование у гематолога, при появлении болей в животе — консультация хирурга и УЗИ органов брюшной полости.

При появлении неврологической симптоматики необходима консультация невропатолога.

### **Пример формулировки диагноза**

В27.0. Инфекционный мононуклеоз. Среднетяжёлое течение.  
Осложнение: сыпь после приёма ампициллина.

### **Показания к госпитализации**

Больных госпитализируют по клиническим показаниям. Основными показаниями для госпитализации и лечения больного в стационаре служат: длительная высокая лихорадка, желтуха, осложнения, диагностические трудности.

## **ЛЕЧЕНИЕ**

### **Режим. Диета**

Режим полупостельный. Стол № 5. Лечение инфекционного мононуклеоза чаще всего проводят в амбулаторных условиях. Рекомендуют обильное питьё, полоскание ротоглотки растворами антисептиков, НПВС, симптоматическая терапия.

### **Медикаментозная терапия**

*In vitro* ацикловир и интерферон альфа подавляют репликацию ЭБВ, однако их клиническая эффективность не доказана. При выраженных некротических изменениях на миндалинах назначают антибактериальные препараты (фторхинолоны, макролиды). Ампициллин противопоказан из-за возникновения у 80% больных сыпи.

Глюкокортикоидные препараты могут существенно сократить длительность лихорадки и воспалительных изменений в ротоглотке, однако их рекомендуют назначать лишь при тяжёлых формах, при обтурации дыхательных путей, при гемолитической анемии и неврологических осложнениях.

Таблица 18-28. Дифференциальная диагностика инфекционного мононуклеоза

Нозологическая форма	Сходные симптомы	Клинические различия	Картина крови	Методы специфической диагностики
Аденовирусная инфекция	Лихорадка, полиаденопатия, увеличение селезёнки и печени, фарингит, тонзиллит	Лимфатические узлы увеличены умеренно, единичные, безболезненные, ринорея, продуктивный кашель, отёк миндалин выражен слабо, наложения на них редки. Часто конъюнктивит, диарея	Малохарактерна. Атипичные мононуклеары, редко, в одном анализе до 10%	Обнаружение вируса в мазках-отпечатках со слизистой носа методом ИФА, РИФ, РТГА, РСК в парных сыворотках
Краснуха	Полиаденопатия, лихорадка, сыпь, гепатолениальный синдром	Увеличены преимущественно затылочные лимфатические узлы, лихорадка 3 сут, сыпь — постоянный симптом, гепатолениальный синдром, непостоянно, энантема, катаральные явления	Лейкопения, лимфоцитоз, возможны единичные атипичные мононуклеары при однократном исследовании	Применяют только для обследования беременных
Корь	Лихорадка, полиаденопатия, одутловатость лица, сыпь	Полиаденопатия, умеренная сыпь — постоянный симптом с характерной этапностью высыпаний, группировкой элементов сыпи, выражены катаральные явления, ринорея, склерит, энантема, пятна Филатова-Коплика	Лейкопения, лимфоцитоз, типичные мононуклеары, единичные при однократном исследовании	ИФА, РТГА, РСК
ЦМВИ (мононуклеозоподобная форма)	Лихорадка, полиаденопатия, гепатолениальный синдром, повышение активности печёночных ферментов	Редко увеличиваются латеральные шейные лимфатические узлы, характерны тонзиллит и фарингит	Лейкопения, лимфоцитоз, атипичные мононуклеары более 10%	Микроскопия мочи и слюны для выявления цитомегаловирусов, обнаружение IgM антител методом ИФА, ПЦР
ВИЧ (мононуклеозоподобный синдром)	Лихорадка, полиаденопатия, сыпь, гепатолениальный синдром	Увеличиваются отдельные лимфатические узлы разных групп, безболезненные, билатеральное поражение шейных узлов не характерно, тонзиллит не характерен, сыпь частая, не связана с приёмом ампициллина, язвенные поражения слизистых рта и половых органов, проявления оппортунистических инфекций (кандидоз)	Лейкопения, лимфопения, атипичные мононуклеары до 10%	ИФА, иммуноблоттинг, ПЦР
Острая ангина	Тонзиллит, лимфаденит	Резко выраженная интоксикация, озноб, яркая гиперемия миндалин, как правило, наложения на миндалины, фарингит не наблюдается, увеличение селезёнки редко, увеличены и болезненны только поднижнечелюстные лимфатические узлы	Нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, увеличение СОЭ, атипичные мононуклеары не наблюдаются	Высевание β-гемолитического стрептококка группы А в мазках с миндалин

Окончание табл. 18-28

Дифтерия ротоглотки, локализованная, токсическая	Тонзиллит с наложениями на миндалины, лихорадка, лимфаденит, возможен отёк шеи	При локализованной дифтерии налёт на миндалинах плотный, белого или серого цвета, однотонный, при токсической дифтерии выходит за пределы миндалин, не снимается шпателем, не растворяется и не тонет в воде. Фарингита нет. Гиперемия при токсической дифтерии в зеве яркая, отёк клетчатки охватывает подчелюстную область, затем шею и распространяется на подключичную область и грудь. Поднижнечелюстные и передние шейные лимфатические узлы увеличены. Контурируются нечётко из-за периаденита	Умеренный лейкоцитоз, нейтрофилия, атипичные мононуклеары отсутствуют	Выделение токсигенного штамма <i>C. diphtheriae</i> из мазков с миндалин
Доброкачественный лимфогранулематоз	Полиаденопатия, лихорадка, увеличение селезёнки	Поражаются аксиллярные, локтевые, реже околоушные и паховые лимфоузлы, шейная группа не поражается. Общие симптомы наблюдаются в поздние сроки при нагноении лимфоцитов. Характерны следы кошачьих царапин, первичный аффе́кт	Не характерная, атипичные мононуклеары отсутствуют	ПЦР, ИФА, исследование биоптата лимфоузлов
Лимфогранулематоз	Полиаденопатия, лихорадка, увеличение селезёнки	Фарингит, тонзиллит отсутствуют. Увеличиваются преимущественно лимфатические узлы одной группы, которые образуют конгломерат, плотные, безболезненные. Лихорадки, которые сопровождаются потливостью, потерей веса	Нейтрофилия, лимфопения, высокая СОЭ, атипичные мононуклеары отсутствуют	Гистологические исследование биоптата лимфоузлов

При разрыве селезёнки необходимо немедленное хирургическое вмешательство. При значительном увеличении селезенки ограничивают двигательный режим, заниматься спортом можно лишь через 6–8 нед после выписки из стационара. При выявлении гепатита — соблюдение диеты № 5 в течение 6 мес после перенесённого ЭБВ-инфекционного моноклеоза. Ограничение физической нагрузки на 3 мес.

### Прогноз

Благоприятный. Летальные исходы казуистически редки (разрыв селезёнки, обструкция дыхательных путей, энцефалит).

### Примерные сроки нетрудоспособности

15–30 сут.

### Диспансеризация

Не регламентирована. Рекомендуют наблюдение терапевта (педиатра) при персистирующей полиаденопатии.

### ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Соблюдение полупостельного режима в течение всего лихорадочного периода. Ограничение физической активности.

Обильное питьё, диета № 5.

Своевременное применение лекарственных препаратов.

Исследование периферической крови.

Диспансерное наблюдение у врача – инфекциониста, терапевта.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Бехало В.А., Ловенецкий А.Н. Клиника, лечение и лабораторная диагностика герпесвирусных заболеваний человека: Руководство для врачей. — М., 1998.

Гурцевич В.Э., Афанасьева Т.А. Гены латентной инфекции Эпштейна–Барр их роль в возникновении неоплазии // ВИЧ/СПИД и родственные проблемы. — 1998. — Т. 2, № 1. — С. 68–75.

Данилюк Н.К. Вирус Эпштейна–Барр и серодиагностика связанных с ним заболеваний // Информационный бюллетень «Новости Вектор-Бест». — 2000. — № 4.

Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., Сарсания Ж.Ш. и др. Клинические формы хронической Эпштейна–Барр-вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения // Леч. врач. — 2003. — № 9. — С. 32–38.

Хахалин Л.Н., Соловьёва Е.В. Герпесвирусные заболевания человека // Клин. фармакология и терапия. — 1998. — Т. 7.

Юшук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. — М.: Медицина, 2007. — 1032 с.

Cohen J.J. // JAMA. — 1997. — Vol. 278. — P. 510–513.

## Цитомегаловирусная инфекция

ЦМВИ, или цитомегалия, — хроническая антропонозная болезнь вирусной этиологии, характеризующаяся многообразием форм патологического процесса от латентной инфекции до клинически выраженного генерализованного заболевания.

### КОДЫ ПО МКБ-10

B25. Цитомегаловирусная болезнь.

B27.1. Цитомегаловирусный моноклеоз.

R35.1. Врождённая цитомегаловирусная инфекция.

B20.2. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями цитомегаловирусного заболевания.

## ЭТИОЛОГИЯ

В классификации вирусов возбудитель ЦМВИ под видовым названием *Cytomegalovirus hominis* отнесён к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *Betaherpesviridae*, роду *Cytomegalovirus*.

Особенности ЦМВ:

- ✦ крупный ДНК-геном;
- ✦ невысокая цитопатогенность в культуре клеток;
- ✦ медленная репликация;
- ✦ низкая вирулентность.

Вирус инактивируется при температуре 56 °С, длительно сохраняется при комнатной температуре, быстро инактивируется при замораживании до –20 °С. ЦМВ слабо чувствителен к действию интерферона, не восприимчив к антибиотикам. Зарегистрировано 3 штамма вируса: AD 169, *Davis* и *Kerr*.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Цитомегалия — широко распространённая инфекция. Доля серопозитивных лиц среди взрослого населения Российской Федерации составляет 73–98%. Показатель заболеваемости ЦМВИ по стране в 2003 г. составил 0,79 на 100 000 населения, причём у детей в возрасте до 1 года — 11,58; 1–2 лет — 1,01; 3–6 лет — 0,44 на 100 000. В Москве в 2006 г. показатель заболеваемости ЦМВИ был равен 0,59 на 100 000 населения, у детей в возрасте до 14 лет 3,24; а среди взрослого населения — 0,24 на 100 000 человек.

Источник возбудителя инфекции — человек. ЦМВИ характеризуется состоянием длительного латентного носительства вируса с его периодическим выделением в окружающую среду. Вирус может находиться в любой биологической жидкости, а также в органах и тканях, используемых для трансплантации. У 20–30% здоровых беременных женщин ЦМВ присутствует в слюне, 3–10% — в моче, 5–20% в цервикальном канале или вагинальном секрете. Вирус обнаруживают в грудном молоке 20–60% серопозитивных матерей. Около 30% мужчин-гомосексуалистов и 15% мужчин, вступающих в брак, имеют вирус в сперме. Кровь около 1% доноров содержит ЦМВ. Заражение возможно половым, парентеральным, вертикальным путями, а также контактно-бытовым путём, который обеспечивается аэрозольным механизмом передачи возбудителя через слюну при близких контактах.

ЦМВИ — классическая врождённая инфекция, частота которой составляет 0,3–3% среди всех родившихся младенцев. Риск антенатального заражения плода при первичной ЦМВИ у беременных составляет 30–40%. При реактивации вируса, возникающей у 2–20% матерей, риск заражения ребёнка значительно ниже (0,2–2% случаев). Интранатальное инфицирование ребёнка при наличии ЦМВ в генитальном тракте у беременных женщин происходит в 50–57% случаев. Основной путь заражения ребёнка в возрасте до года — передача вируса через грудное молоко. Дети серопозитивных матерей, находящиеся на грудном вскармливании более одного месяца, становятся инфицированными в 40–76% случаев. Следовательно, до 3% среди всех новорождённых заражаются ЦМВ в период внутриутробного развития, 4–5% — интранатально; к первому году жизни количество инфицированных детей составляет 10–60%. Контактнo-бытовой путь передачи вируса у детей младшего возраста играет существенную роль. Инфицированность ЦМВ детей, посещающих детские дошкольные учреждения, достоверно выше (80% случаев), чем «домашних» воспитанников того же возраста (20%). Количество серопозитивных лиц увеличивается с возрастом. Около 40–80% подростков и 60–100% взрослого населения имеют антитела класса IgG к ЦМВ. Заражение взрослого человека ЦМВ наиболее вероятно половым путём, также при гемотрансфузиях и парентеральных манипуляциях. Переливание цельной крови и её компонентов, содержащих лейкоциты, ведёт к передаче вируса с частотой 0,14–10 на 100 доз.

Велика опасность развития тяжёлого заболевания при повторных переливаниях крови от серопозитивных доноров новорождённым, особенно недоношенным. Клинически выраженная ЦМВИ — одно из самых частых и серьёзных инфекционных осложнений при трансплантации органов. Около 75% реципиентов имеют лабораторные признаки активной ЦМВИ в первые 3 мес после трансплантации. У 5–25% больных, перенёвших пересадку почек или печени, 20–50% больных после аллогенной трансплантации костного мозга, 55–75% реципиентов лёгких и/или сердца развивается заболевание ЦМВ-этиологии, ЦМВИ значительно повышает риск отторжения трансплантата. Манифестная ЦМВИ занимает одно из первых мест в структуре оппортунистических заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов и наблюдается у 20–40% больных СПИДом, не получающих ВААРТ, и у 3–7% больных ВИЧ-инфекцией при её назначении. Развитие тяжёлой ЦМВИ описано у онкогематологических больных, пациентов, страдавших пневмоцистной пневмонией, туберкулёзом, лучевой болезнью, ожоговой травмой, у лиц, находящихся на длительной кортикостероидной терапии, перенёвших различные стрессовые ситуации. ЦМВ может быть причиной посттрансфузионных и хронических гепатитов, разнообразной гинекологической патологии. Предполагается роль ЦМВ как одного из кофакторов в развитии системных васкулитов, атеросклероза хронических диссеминированных заболеваний лёгких, криоглобулинемии, опухолевых процессов, атеросклероза, детского церебрального паралича, эпилепсии, синдрома Гийена–Барре, синдрома хронической усталости. Сезонность, вспышки и эпидемии не характерны для заболевания, связанного с ЦМВ.

### МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Профилактические мероприятия в отношении ЦМВИ должны быть дифференцированы в зависимости от группы риска. Необходимо консультирование беременных женщин (особенно серонегативных) по проблеме ЦМВИ и рекомендации по использованию барьерных контрацептивов при половых контактах, соблюдению правил личной гигиены при уходе за детьми младшего возраста. Желателен временный перевод беременных серонегативных женщин, работающих в домах ребёнка, детских стационарных отделениях и учреждениях ясельного типа, на работу, не связанную с опасностью их заражения ЦМВ. Важной мерой профилактики ЦМВИ в трансплантологии является подбор серонегативного донора, если серонегативен реципиент. Запатентованной антицитомегаловирусной вакцины в настоящее время не существует.

### ПАТОГЕНЕЗ

Решающим условием для развития антенатальной ЦМВИ выступает вирусемия у матери. Наличие вируса в крови ведёт к инфицированию плаценты, её поражению и заражению плода с возможными последствиями в виде пороков и задержки внутриутробного развития, патологического процесса с поражением внутренних органов, в первую очередь ЦНС. При наличии вируса в канале шейки матки беременной женщины возможен восходящий (трансцервикальный) путь заражения плода без выхода возбудителя в кровь. Реактивация ЦМВ в эндометрии — один из факторов ранних аборт. Интранатальное заражение вирусом происходит при прохождении плода через инфицированные родовые пути за счёт аспирации содержащих ЦМВ околоплодных вод и/или секретов родовых путей или через повреждённые кожные покровы и также может приводить к развитию клинически выраженного заболевания. При постнатальной ЦМВИ входными воротами для возбудителя служат слизистые оболочки ротоглотки, дыхательной системы, пищеварительного и генитального трактов. После преодоления вирусом входных ворот и его локального размножения наступает кратковременная вирусемия, моноциты и лимфоциты переносят вирус к различным органам. Несмотря на клеточ-



ный и гуморальный ответ, ЦМВ индуцирует хроническую латентную инфекцию. Резервуаром вирусных частиц служат моноциты, лимфоциты, эндотелиальные и эпителиальные клетки. В дальнейшем при незначительной иммуносупрессии возможна «местная» активизация ЦМВ с выделением вируса из носоглотки или урогенитального тракта. В случае глубоких иммунологических нарушений при наследственной предрасположенности к данной патологии происходят возобновление активной репликации вируса, виремия, диссеминация возбудителя, развитие клинически выраженного заболевания. Активность вирусной репликации, риск манифестации ЦМВИ, тяжесть её течения во многом определяются глубиной иммуносупрессии, прежде всего, уровнем снижения количества CD4-лимфоцитов в крови. С ЦМВИ связан широкий спектр органных поражений: лёгких, пищеварительного тракта, надпочечников, почек, головного и спинного мозга, сетчатки глаза. У иммуносупрессивных больных ЦМВИ посмертно выявляют фиброателектаз лёгких, иногда с кистами и инкапсулированными абсцессами; эрозивно-язвенное с выраженным фиброзом подслизистого слоя поражение пищевода, толстой кишки, реже желудка и тонкой кишки; массивный, часто двусторонний некроз надпочечников; энцефаловентрикулит, некротическое поражение спинного мозга, сетчатки глаза с развитием некротического ретинита. Специфичность морфологической картины при ЦМВИ определяют крупные цитомегалоклетки, лимфогистиоцитарные инфильтраты, а также продуктивно-инфильтративные паннаскулиты с цитомегалическим превращением клеток всех стенок мелких артерий и вен с исходом в склерозирование. Подобное поражение сосудов служит основой для тромбообразования, приводит к хронической ишемии, на фоне которой развиваются деструктивные изменения, сегментарные некрозы и язвы, выраженный фиброз. Распространённый фиброз — характерная особенность ЦМВ-поражения органа. У большинства больных патологический процесс, связанный с ЦМВ, носит генерализованный характер.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период при заражении ЦМВ составляет 2–12 нед.

### Классификация

Общепринятой классификации ЦМВИ не существует. Целесообразна следующая классификация заболевания.

- Врождённая ЦМВИ:
  - ✧ бессимптомная форма;
  - ✧ манифестная форма (цитомегаловирусная болезнь).
- Приобретённая ЦМВИ.
  - ✧ Острая ЦМВИ.
    - бессимптомная форма;
    - цитомегаловирусный мононуклеоз;
    - манифестная форма (цитомегаловирусная болезнь).
  - ✧ Латентная ЦМВИ.
  - ✧ Активная ЦМВИ (реактивация, реинфекция):
    - бессимптомная форма;
    - ЦМВ-ассоциированный синдром;
    - манифестная форма (цитомегаловирусная болезнь).

### Основные симптомы и динамика их развития

При врождённой ЦМВИ характер поражения плода зависит от срока заражения. Острая ЦМВИ у матери в первые 20 недель беременности может привести к тяжёлой патологии плода, результатом которой становятся самопроизвольный выкидыш, внутриутробная гибель плода, мёртворождение, пороки, в большинстве случаев несовместимые с жизнью. При заражении ЦМВ в поздние сроки беремен-

ности прогноз для жизни и нормального развития ребёнка более благоприятен. Клинически выраженная патология в первые недели жизни имеет место у 10–15% инфицированных ЦМВ новорождённых. Для манифестной формы врождённой ЦМВИ характерны гепатоспленомегалия, стойкая желтуха, геморрагическая или пятнисто-папулёзная сыпь, выраженная тромбоцитопения, повышение активности АЛТ и уровня прямого билирубина в крови, повышенный гемолиз эритроцитов. Младенцы часто рождаются недоношенными, с дефицитом массы тела, признаками внутриутробной гипоксии. Характерна патология ЦНС в виде микроцефалии, реже гидроцефалии, энцефаловентрикулита, судорожного синдрома, снижения слуха. ЦМВИ — основная причина врождённой глухоты. Возможны энтероколит, фиброз поджелудочной железы, интерстициальный нефрит, хронический сиалоаденит с фиброзом слюнных желёз, интерстициальная пневмония, атрофия зрительного нерва, врождённая катаракта, а также генерализованное поражение органов с развитием шока, ДВС-синдрома и смерти ребёнка. Риск летального исхода в первые 6 нед жизни новорождённых с клинически выраженной ЦМВИ составляет 12%. Около 90% выживших детей, страдавших манифестной ЦМВИ, имеют отдалённые последствия заболевания в виде снижения умственного развития, нейросенсорной глухоты или двустороннего снижения слуха, нарушения восприятия речи при сохранении слуха, судорожного синдрома, парезов, снижения зрения. При внутриутробном заражении ЦМВ возможна бессимптомная форма инфекции с низкой степенью активности, когда вирус присутствует только в моче или слюне, и высокой степенью активности, если вирус определяют в крови. В 8–15% случаях антенатальная ЦМВИ, не проявляясь яркой клинической симптоматикой, ведёт к формированию поздних осложнений в виде ухудшения слуха, снижения зрения, судорожных расстройств, задержки физического и умственного развития. Фактором риска развития заболевания с поражением ЦНС служит стойкое наличие в цельной крови ДНК ЦМВ в период от момента рождения ребёнка до 3 мес жизни. Дети с врождённой ЦМВИ должны находиться под медицинским наблюдением в течение 3–5 лет, так как нарушение слуха может прогрессировать в первые годы жизни, а клинически значимые осложнения — сохраняться и через 5 лет после рождения.

При отсутствииотягощающих факторов интранатальная или ранняя постнатальная ЦМВИ протекает бессимптомно, проявляется клинически лишь в 2–10% случаях, чаще в виде пневмонии. У недоношенных ослабленных детей с низким весом при рождении, заражённых ЦМВ во время родов или в первые дни жизни путём гемотрансфузий, уже к 3–5-й нед жизни развивается генерализованное заболевание, проявлениями которого служат пневмония, затяжная желтуха, гепатоспленомегалия, нефропатия, поражение кишечника, анемия, тромбоцитопения. Заболевание носит длительный рецидивирующий характер. Максимальная летальность от ЦМВИ приходится на возраст 2–4 мес.

Клиническая картина приобретённой ЦМВИ у детей старшего возраста и взрослых зависит от формы инфекции (первичное заражение, реинфекция, реактивация латентного вируса), путей заражения, наличия и степени выраженности иммуносупрессии. Первичное инфицирование ЦМВ иммунокомпетентных лиц обычно протекает бессимптомно и лишь в 5% случаев в виде мононуклеозоподобного синдрома, отличительными признаками которого выступают высокая лихорадка, выраженный и длительный астенический синдром, в крови — относительный лимфоцитоз, атипичные лимфоциты. Ангина и увеличение лимфатических узлов не характерны. Заражение вирусом путём гемотрансфузий или при трансплантации инфицированного органа приводит к развитию острой формы заболевания, включающего высокую лихорадку, астению, боли в горле, лимфаденопатию, миалгию, артралгию, нейтропению, тромбоцитопению, интерстициальную пневмонию, гепатит, нефрит и миокардит. При отсутствии выраженных иммунологических

нарушений острая ЦМВИ переходит в латентную с пожизненным присутствием вируса в организме человека. Развитие иммуносупрессии ведёт к возобновлению репликации ЦМВ, появлению вируса в крови и возможной манифестации заболевания. Повторное попадание вируса в организм человека на фоне иммунодефицитного состояния также может быть причиной виремии и развития клинически выраженной ЦМВИ. При реинфекции манифестация ЦМВИ происходит чаще и протекает более тяжело, чем при реактивации вируса.

Для ЦМВИ у иммуносупрессивных лиц характерно постепенное в течение нескольких недель развитие заболевания, появление симптомов-предвестников в виде быстрой утомляемости, слабости, потери аппетита, значительного снижения веса, длительной волнообразной лихорадки неправильного типа с подъёмами температуры тела выше 38,5 °С, реже — потливости по ночам, артралгии и миалгии. Данный комплекс симптомов носит название «ЦМВ-ассоциированный синдром». У детей младшего возраста начало заболевания может протекать без выраженного начального токсикоза при нормальной или субфебрильной температуре. С ЦМВИ связан широкий спектр органических поражений, одними из первых страдают лёгкие. Появляется постепенно усиливающийся сухой или малопродуктивный кашель, умеренная одышка, нарастают симптомы интоксикации. Рентгенологические признаки лёгочной патологии могут отсутствовать, но в период разгара болезни часто на фоне деформированного усиленного лёгочного рисунка определяют двусторонние мелкоочаговые и инфильтративные тени, расположенные преимущественно в средних и нижних отделах лёгких. При несвоевременной постановке диагноза возможно развитие ДН, РДС и летальный исход. Степень поражения лёгких у больных ЦМВИ варьирует от минимально выраженной интерстициальной пневмонии до распространённого фиброзирующего бронхиолита и альвеолита с формированием двустороннего полисегментарного фиброза лёгких.

Нередко вирус поражает пищеварительный тракт. ЦМВ — основной этиологический фактор язвенных дефектов пищеварительного тракта у больных ВИЧ-инфекцией. Типичными признаками ЦМВ-эзофагита выступают лихорадка, загрудинная боль при прохождении пищевого комка, отсутствие эффекта противогрибковой терапии, наличие неглубоких округлых язв и/или эрозий в дистальном отделе пищевода. Поражение желудка характеризуется наличием острых или подострых язв. Клиническая картина ЦМВ-колита или энтероколита включает диарею, стойкие абдоминальные боли, болезненность толстой кишки при пальпации, значительное снижение массы тела, выраженную слабость, повышение температуры. Колоноскопия выявляет эрозии и изъязвления слизистой оболочки кишки.

Гепатит — одна из основных клинических форм ЦМВИ при трансплацентарном заражении ребёнка, у реципиентов после пересадки печени, больных, инфицированных вирусом во время гемотрансфузий. Особенность поражения печени при ЦМВИ — частое вовлечение в патологический процесс желчных путей. ЦМВ-гепатит характеризуется мягким клиническим течением, но при развитии склерозирующего холангита возникают боли в верхней части живота, тошнота, диарея, болезненность печени, повышение активности ЩФ и ГГТТ, возможен холестаз. Поражение печени носит характер гранулематозного гепатита, в редких случаях наблюдают выраженный фиброз и даже цирроз печени. Патология поджелудочной железы у больных ЦМВИ обычно протекает бессимптомно или со стёртой клинической картиной при повышении концентрации амилазы в крови. Высокой чувствительностью к ЦМВ обладают клетки эпителия мелких протоков слюнных желёз, преимущественно околоушных. Специфические изменения в слюнных железах при ЦМВИ у детей встречаются в подавляющем большинстве случаев. Для взрослых больных ЦМВИ сиалоаденит не характерен.

ЦМВ — одна из причин патологии надпочечников (часто у больных ВИЧ-инфекцией) и развития вторичной надпочечниковой недостаточности, прояв-

ляющейся стойкой гипотонией, слабостью, похуданием, анорексией, нарушением работы кишечника, рядом психических отклонений, реже — гиперпигментацией кожи и слизистых. Наличие у больного ДНК ЦМВ в крови, а также стойкой гипотонии, астении, анорексии требует определения уровня калия, натрия и хлоридов в крови, проведения гормональных исследований для анализа функциональной активности надпочечников. ЦМВ-адrenalит характеризуется первоначальным поражением мозгового слоя с переходом процесса на глубокие, а в дальнейшем — и на все слои коры.

Манифестная ЦМВИ нередко протекает с поражением нервной системы в виде энцефаловентрикулита, миелита, полирадикулопатии, полинейропатии нижних конечностей. Для ЦМВ-энцефалита у больных ВИЧ-инфекцией характерны скудная неврологическая симптоматика (непостоянные головные боли, головокружение, горизонтальный нистагм, — парез глазодвигательного нерва, невропатии лицевого нерва), но выраженные изменения в психическом статусе (личностные изменения, грубые нарушения памяти, снижение способности к интеллектуальной деятельности, резкое ослабление психической и двигательной активности, нарушения ориентировки в месте и времени, анозогнозии, снижение контроля за функцией тазовых органов). Мнестико-интеллектуальные изменения нередко достигают степени деменции. У детей, перенёсших ЦМВ-энцефалит, также выявляют замедление психического и умственного развития. Исследования СМЖ показывают повышенное количество белка, отсутствие воспалительной реакции или мононуклеарный плеоцитоз, нормальное содержание глюкозы и хлоридов. Клиническая картина полинейропатии и полирадикулопатии характеризуется болевым синдромом в дистальных отделах нижних конечностей, реже в поясничной области в сочетании с чувством онемения, парестезией, гиперестезией, каузалгией, гиперпатией. При полирадикулопатии возможен вялый парез нижних конечностей, сопровождающийся снижением болевой и тактильной чувствительности в дистальных отделах ног. В СМЖ больных полирадикулопатией выявляют повышение содержания белка, лимфоцитарный плеоцитоз. ЦМВ принадлежит ведущая роль в развитии миелита у ВИЧ-инфицированных пациентов. Поражение спинного мозга носит диффузный характер и выступает поздним проявлением ЦМВИ. В дебюте заболевание имеет клиническую картину полинейропатии или полирадикулопатии, в дальнейшем, в соответствии с преимущественным уровнем поражения спинного мозга, развиваются спастическая тетраплегия или спастический парез нижних конечностей, появляются пирамидные знаки, значительное снижение всех видов чувствительности, в первую очередь в дистальных отделах ног; трофические нарушения. Все больные страдают грубыми расстройствами функции тазовых органов, в основном, по центральному типу. В СМЖ определяют умеренное повышение содержания белка, лимфоцитарный плеоцитоз.

ЦМВ-ретинит — самая частая причина потери зрения у больных ВИЧ-инфекцией. Данная патология описана также у реципиентов органов, детей с врождённой ЦМВИ, в единичных случаях — у беременных. Больные предъявляют жалобы на плавающие точки, пятна, пелену перед взором, снижение остроты и дефекты полей зрения. При офтальмоскопии на сетчатке по периферии глазного дна выявляют очаги белого цвета с геморрагиями по ходу ретинальных сосудов. Прогрессирование процесса ведёт к формированию диффузного обширного инфильтрата с зонами ретинальной атрофии и очагами кровоизлияний по поверхности поражения. Начальная патология одного глаза через 2–4 мес приобретает двусторонний характер и в отсутствие этиотропной терапии приводит в большинстве случаев к потере зрения. У больных ВИЧ-инфекцией, имеющих в анамнезе ЦМВ-ретинит, на фоне ВААРТ возможно развитие увеита как проявления синдрома восстановления иммунной системы.

Сенсорноневрольная глухота имеет место у 60% детей с клинически выраженной врождённой ЦМВИ. Снижение слуха возможно и у взрослых ВИЧ-инфицированных лиц с манифестной ЦМВИ. В основе связанных с ЦМВ дефектов слуха лежит воспалительное и ишемическое повреждение улитки и слухового нерва.

Ряд работ демонстрируют роль ЦМВ как этиологического фактора патологии сердца (миокардит, дилатационная кардиопатия), селезёнки, лимфатических узлов, почек, костного мозга с развитием панцитопении. Интерстициальный нефрит, обусловленный ЦМВИ, как правило, протекает без клинических проявлений. Возможны микропротеинурия, микрогематурия, лейкоцитурия, редко вторичный нефротический синдром и почечная недостаточность. У больных ЦМВИ часто регистрируют тромбоцитопению, реже умеренную анемию, лейкопению, лимфопению и моноцитоз.

## ДИАГНОСТИКА

Клинический диагноз ЦМВ-заболевания требует обязательного лабораторного подтверждения.

**Исследование крови** пациента на наличие специфических антител класса IgM и/или антител класса IgG недостаточно ни для установления факта активной репликации ЦМВ, ни для подтверждения манифестной формы заболевания. Наличие анти-ЦМВ IgG в крови означает лишь факт встречи с вирусом. Антитела IgG новорождённый получает от матери, и они не служат доказательством заражения ЦМВ. Количественное содержание IgG антител в крови не коррелирует ни с наличием заболевания, ни с активной бессимптомной формой инфекции, ни с риском внутриутробного заражения ребёнка. Лишь увеличение в 4 и более раз количества анти-ЦМВ IgG в «парных сыворотках» при обследовании с интервалом в 14–21 сут имеет определённое диагностическое значение. Отсутствие анти-ЦМВ IgG в сочетании с наличием специфических IgM антител свидетельствует об острой ЦМВИ. Выявление анти-ЦМВ IgM у детей первых недель жизни — важный критерий внутриутробного заражения вирусом, однако серьёзным недостатком определения IgM антител служит их частое отсутствие при наличии активного инфекционного процесса и нередкие ложноположительные результаты. О наличии острой ЦМВИ свидетельствуют нейтрализующие IgM антитела, присутствующие в крови не более 60 сут от момента заражения вирусом. Определение индекса авидности анти-ЦМВ IgG, характеризующего скорость и прочность связывания антигена с антителом, имеет определённую диагностическую и прогностическую ценность. Выявление низкого индекса авидности антител (менее 0,2 или менее 30%) подтверждает недавнее (в течение 3 мес) первичное заражение вирусом. Наличие низкоавидных антител у беременной служит маркёром высокого риска транспланцитарной передачи возбудителя плоду. В то же время отсутствие низкоавидных антител не исключает полностью недавнюю инфекцию.

**Вирусологический метод**, основанный на выделении ЦМВ из биологических жидкостей на культуре клеток, является специфическим, но трудоёмким, длительным, дорогим и малочувствительным методом диагностики ЦМВИ.

В практическом здравоохранении используют быстрый **культуральный метод** обнаружения вирусного антигена в биологических материалах путём анализа инфицированных клеток культуры. Выявление ранних и сверхранних антигенов ЦМВ показывает наличие у больного активного вируса.

Однако методы выявления антигенов уступают по чувствительности **молекулярным методам**, основанным на ПЦР, дающим возможность прямого качественного и количественного обнаружения ДНК ЦМВ в биологических жидкостях и тканях в кратчайшие сроки. Клиническое значение определения

ДНК или антигена ЦМВ в различных биологических жидкостях не одинаково. Присутствие возбудителя в слюне выступает лишь маркёром инфицированности и не свидетельствует о существенной вирусной активности. Наличие ДНК или антигена ЦМВ в моче доказывает факт заражения и определённую вирусную активность, что имеет значение, в частности, при обследовании ребёнка в первые недели его жизни. Наиболее важное диагностическое значение имеет обнаружение ДНК или антигена вируса в цельной крови, свидетельствующее о высокоактивной репликации вируса и его этиологической роли в имеющейся органной патологии. Выявление ДНК ЦМВ в крови беременной женщины — основной маркёр высокого риска заражения плода и развития врождённой ЦМВИ. Факт заражения плода доказывают наличием ДНК ЦМВ в амниотической жидкости или пуповинной крови, а после рождения ребёнка подтверждают обнаружением ДНК вируса в любой биологической жидкости в первые 2 нед жизни. Манифестную ЦМВИ у детей первых месяцев жизни обосновывают наличием ДНК ЦМВ в крови, у иммуносупрессивных лиц (реципиентов органов, больных ВИЧ-инфекцией) необходимо устанавливать количество ДНК вируса в крови. Достоверно указывает на цитомегаловирусную природу заболевания содержание ДНК ЦМВ в цельной крови, равное 3,0 и более  $\log_{10}$  в  $10^5$  лейкоцитах. Количественное определение ДНК ЦМВ в крови имеет и большое прогностическое значение. Появление и постепенное повышение содержания ДНК ЦМВ в цельной крови существенно опережает развитие клинической симптоматики. Обнаружение цитомегалоклеток при гистологическом исследовании биопсийных и аутопсийных материалов подтверждает цитомегаловирусную природу органной патологии.

### Стандарт диагностики

Обследование беременных женщин для установления наличия активной ЦМВИ и степени риска вертикальной передачи вируса плоду.

- Исследование цельной крови на наличие ДНК ЦМВ или антигена вируса.
- Исследование мочи на наличие ДНК ЦМВ или антигена вируса.
- Исследование крови на наличие антител класса IgM к ЦМВ методом ИФА.
- Определение индекса авидности антител класса IgG к ЦМВ методом ИФА.
- Определение количества анти-ЦМВ IgG в крови с интервалом в 14–21 сут.
- Исследование амниотической жидкости или пуповинной крови на наличие ДНК ЦМВ (по показаниям).

Исследования крови и мочи на наличие ДНК или интигена вируса проводят планомерно не менее двух раз за время беременности или по клиническим показаниям.

Обследование новорождённых для подтверждения антенатального инфицирования ЦМВ (врождённой ЦМВИ).

- Исследование мочи или соскоба со слизистой ротовой полости на наличие ДНК ЦМВ или антигена вируса в первые 2 нед жизни ребёнка.
- Исследование цельной крови на наличие ДНК ЦМВ или антигена вируса в первые 2 нед жизни ребёнка, при положительном результате показано количественное определение ДНК ЦМВ в цельной крови.
- Исследование крови на наличие антител класса IgM к ЦМВ методом ИФА.
- Определение количества IgG-антител в крови с интервалом 14–21 сут.

Возможно проведение исследования крови матери и ребёнка на анти-ЦМВ IgG для сравнения количества IgG антител в «парных сыворотках».

Обследование детей для подтверждения интранатального или раннего постнатального заражения ЦМВ и наличия активной ЦМВИ (при отсутствии вируса в крови, моче или слюне, анти-ЦМВ IgM в течение первых 2 нед жизни).

- Исследование мочи или слюны на наличие ДНК ЦМВ или антигена вируса в первые 4–6 нед жизни ребёнка.



- Исследование цельной крови на наличие ДНК ЦМВ или антигена вируса в первые 4–6 нед жизни ребёнка, при положительном результате показано количественное определение ДНК ЦМВ в цельной крови.
  - Исследование крови на наличие антител класса IgM к ЦМВ методом ИФА.
- Обследование детей раннего возраста, подростков, взрослых лиц при подозрении на острую ЦМВИ.
- Исследование цельной крови на наличие ДНК ЦМВ или антигена вируса.
  - Исследование мочи на наличие ДНК ЦМВ или антигена вируса.
  - Исследование крови на наличие антител класса IgM к ЦМВ методом ИФА.
  - Определение индекса avidности антител класса IgG к ЦМВ методом ИФА.
  - Определение количества IgG антител в крови с интервалом в 14–21 сут.
- Обследование больных при подозрении на активную ЦМВИ и манифестную форму заболевания (ЦМВ-болезнь).
- Исследование цельной крови на наличие ДНК ЦМВ или антигена ЦМВ с обязательным количественным определением содержания ДНК ЦМВ в крови.
  - Определение ДНК ЦМВ в СМЖ, плевральной жидкости, жидкости от бронхоальвеолярного лаважа, биоптатах бронхов и органов при наличии соответствующей органной патологии.
  - Гистологическое исследование биопсийных и аутопсийных материалов на присутствие цитомегалоклеток (окраска гематоксилином и эозином).

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику врождённой ЦМВИ проводят с краснухой, токсоплазмозом, неонатальным герпесом, сифилисом, бактериальной инфекцией, гемолитической болезнью новорождённых, родовой травмой и наследственными синдромами. Решающее значение играет специфическая лабораторная диагностика заболевания в первые недели жизни ребёнка, гистологическое исследование плаценты с привлечением молекулярных методов диагностики. При моноклеозоподобном заболевании исключают инфекции, вызываемые ЭБВ, герпесвирусами 6 и 7 типов, острую ВИЧ-инфекцию, а также стрептококковый тонзиллит и дебют острого лейкоза. В случае развития ЦМВ-заболевания органов дыхания у детей раннего возраста дифференциальную диагностику следует провести с коклюшем, бактериальным трахеитом или трахеобронхитом и герпетическим трахеобронхитом. У больных с иммунодефицитом манифестную ЦМВИ следует дифференцировать с пневмоцистной пневмонией, туберкулёзом, токсоплазмозом, микоплазменной пневмонией, бактериальным сепсисом, нейросифилисом, прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатией, лимфопролиферативными заболеваниями, грибковыми и герпетическими инфекциями, ВИЧ-энцефалитом. Полинейропатия и полирадикулопатия ЦМВ-этиологии требует дифференцировки с полирадикулопатией, вызванной герпесвирусами, синдромом Гийена–Барре, токсической полинейропатией, связанной с приёмом ЛС, алкоголя и наркотических, психотропных веществ. С целью своевременной постановки этиологического диагноза, наряду с оценкой иммунного статуса, стандартными лабораторными анализами, МРТ головного и спинного мозга, проводят исследование крови на наличие ДНК ЦМВ, инструментальные обследования с исследованием СМЖ, лаважной жидкости, плеврального выпота, биопсийных материалов на наличие в них ДНК возбудителей.

### Показания к консультации других специалистов

Показаниями к консультации специалистов больных ЦМВИ служат тяжёлое поражение лёгких (пульмонолог и фтизиатр), ЦНС (невролог и психиатр), зрения (офтальмолог), органов слуха (отоларинголог) и костного мозга (онкогематолог).



**Пример формулировки диагноза**

Диагноз манифестной ЦМВИ формулируют следующим образом:

- ✧ острая цитомегаловирусная инфекция, цитомегаловирусный мононуклеоз;
- ✧ врождённая цитомегаловирусная инфекция, манифестная форма;
- ✧ ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4 В (СПИД): манифестная цитомегаловирусная инфекция (пневмония, колит).

**Показания к госпитализации**

При клинически выраженном ЦМВ-заболевании показана госпитализация.

**ЛЕЧЕНИЕ****Режим. Диета**

Особого режима и диеты для больных ЦМВИ не требуется, ограничения устанавливают исходя из состояния больного и локализации поражения.

**Медикаментозная терапия**

ЛС, эффективность которых доказана контролируруемыми исследованиями при лечении и профилактике ЦМВ-заболевания, выступают противовирусные препараты ганцикловир, валганцикловир, фоскарнет натрия<sup>\*</sup>, цидофовир<sup>\*</sup>. Препараты интерферонового ряда и иммунокорректоры при ЦМВИ не эффективны. При активной ЦМВИ (наличии ДНК ЦМВ в крови) у беременных препарат выбора — иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный (неоцитотект<sup>\*</sup>). Для профилактики вертикального заражения вирусом плода препарат назначают по 1 мл/кг в сутки внутривенно капельно 3 введения с интервалом в 1–2 нед. С целью предупреждения манифестации заболевания у новорождённых с активной ЦМВИ или при манифестной форме заболевания с незначительными клиническими проявлениями показан неоцитотект<sup>\*</sup> по 2–4 мл/кг в сутки 6 введений (через 1 или 2 дня). При наличии у детей помимо ЦМВИ других инфекционных осложнений вместо неоцитотекта<sup>\*</sup> возможно применение пентаглобина по 5 мл/кг ежедневно 3 дня с повторением при необходимости курса или иных иммуноглобулинов для внутривенного введения. Применение неоцитотекта<sup>\*</sup> в качестве монотерапии у больных, страдающих манифестной, угрожающей жизни или наступлением тяжёлых последствий ЦМВИ, не показано.

Ганцикловир и валганцикловир — препараты выбора для лечения, вторичной профилактики и предупреждения манифестной ЦМВИ. Лечение манифестной ЦМВИ ганцикловиром проводят по схеме: 5 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки с интервалом 12 ч на протяжении 14–21 сут у больных ретинитом; 3–4 нед — при поражении лёгких или пищеварительного тракта; 6 нед и более — при патологии ЦНС. Валганцикловир применяют внутрь в терапевтической дозе 900 мг 2 раза в сутки для лечения ретинита, пневмонии, эзофагита, энтероколита ЦМВ-этиологии. Длительность приёма и эффективность валганцикловира идентичны парентеральной терапии ганцикловиром. Критериями эффективности терапии служат нормализация состояния пациента, отчётливая положительная динамика по результатам инструментальных исследований, исчезновение ДНК ЦМВ из крови. Эффективность ганцикловира у больных с ЦМВ-поражением головного и спинного мозга меньшая, прежде всего, из-за поздней постановки этиологического диагноза и несвоевременного начала терапии, когда уже присутствуют необратимые изменения ЦНС. Эффективность ганцикловира, частота и выраженность побочных эффектов при лечении детей, страдающих ЦМВ-заболеванием, сравнимы с показателями для взрослых больных. При развитии у ребёнка угрожающей жизни манифестной ЦМВИ применение ганцикловира необходимо. Для лечения детей с манифестной неонатальной ЦМВИ ганцикловир назначают в дозе 6 мг/кг внутривенно каждые 12 ч в течение 2 нед, далее при наличии начального эффекта терапии препарат применяют в дозе 10 мг/кг через день в течение 3 мес.

При сохранении состояния иммунодефицита рецидивы ЦМВ-болезни неизбежны. ВИЧ-инфицированным больным, прошедшим лечение манифестной ЦМВИ, для профилактики рецидива заболевания назначают поддерживающую терапию (900 мг/сут) или ганцикловиром (5 мг/кг в сутки). Поддерживающее лечение у больных ВИЧ-инфекцией, перенёвших ЦМВ-ретинит, проводят на фоне ВААРТ до момента повышения количества CD4-лимфоцитов более 100 кл в 1 мкл, сохраняющегося не менее 3 мес. Длительность поддерживающего курса при других клинических формах ЦМВИ должна быть не менее одного месяца. При рецидиве заболевания назначают повторный терапевтический курс. Лечение увеита, развившегося при восстановлении иммунной системы, предусматривает системное или периокулярное введение стероидов.

В настоящее время у больных с активной ЦМВИ рекомендуют стратегию «упреждающей» этиотропной терапии для предотвращения манифестации заболевания. Критериями для назначения превентивной терапии служит наличие у больных глубокой иммуносупрессии (при ВИЧ-инфекции — количество CD4-лимфоцитов в крови менее 50 кл в 1 мкл) и определение ДНК ЦМВ в цельной крови в концентрации более 2,0 Ig10 ген/мл или выявление ДНК ЦМВ в плазме. Препарат выбора для профилактики манифестной ЦМВИ — валганцикловир, применяемый в дозе 900 мг/сут. Длительность курса составляет не менее месяца. Критерием прекращения терапии служит исчезновение ДНК ЦМВ из крови. У реципиентов органов превентивную терапию проводят в течение нескольких месяцев после трансплантации. Побочные эффекты ганцикловира или валганцикловира: нейтропения, тромбоцитопения, анемия, повышение сывороточного уровня креатинина, кожная сыпь, зуд, диспепсические явления, реактивный панкреатит.

### **Стандарт лечения**

Лечебный курс: ганцикловир 5 мг/кг 2 раза в сутки или валганцикловир 900 мг 2 раза в сутки, длительность терапии составляет 14–21 сут и более до исчезновения симптомов заболевания и ДНК ЦМВ из крови. При рецидиве заболевания проводят повторный лечебный курс.

Поддерживающая терапия: валганцикловир 900 мг/сут не менее месяца.

Превентивная терапия активной ЦМВИ у иммуносупрессивных больных с целью профилактики развития ЦМВ-заболевания: валганцикловир 900 мг/сут в течение не менее месяца до отсутствия ДНК ЦМВ в крови.

Превентивная терапия активной ЦМВИ во время беременности с целью профилактики вертикального заражения плода: неопцитотект\* 1 мл/кг в сутки внутривенно 3 введения с интервалом в 2–3 нед.

Превентивная терапия активной ЦМВИ у новорождённых, детей младшего возраста для предупреждения развития манифестной формы заболевания: неопцитотект\* 2–4 мл/кг в сутки внутривенно 6 введений под контролем наличия ДНК ЦМВ в крови.

### **Прогноз**

При ранней поставке диагноза ЦМВ-пневмонии, эзофагита, колита, ретинита, полинейропатии и своевременном начале этиотропной терапии прогноз для жизни и сохранения трудоспособности благоприятен. Позднее выявление цитомегаловирусной патологии сетчатки и развитие её обширного поражения ведёт к стойкому снижению зрения или к его полной потере. ЦМВ-поражение лёгких, кишечника, надпочечников, головного и спинного мозга могут стать причиной инвалидности пациентов или привести к летальному исходу.

### **Примерные сроки нетрудоспособности**

Трудоспособность больных с ЦМВ-заболеванием нарушается не менее чем на 30 сут.

## Диспансеризация

Женщины во время беременности проходят лабораторное обследование для исключения активной ЦМВИ. Дети младшего возраста, инфицированные ЦМВИ антенатально, наблюдаются невропатологом, отоларингологом и офтальмологом. Дети, перенёвшие клинически выраженную врождённую ЦМВИ, находятся на диспансерном учёте у невропатолога. Больные после пересадки костного мозга, других органов в первый год после трансплантации должны не реже 1 раза в месяц проходить обследование на наличие ДНК ЦМВ в цельной крови. Больные ВИЧ-инфекцией, имеющие количество CD4-лимфоцитов менее 100 кл в 1 мкл, должны осматриваться офтальмологом и проходить обследование на количественное содержание ДНК ЦМВ в клетках крови не реже одного раза в 3 мес.

Выполнение рекомендаций, использование современных методов диагностики и применение эффективных терапевтических средств позволяет предотвратить развитие манифестной ЦМВИ или свести к минимуму её последствия.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Врождённые, перинатальные и неонатальные инфекции: Пер. с англ. / Под общ. ред. А. Гриноу, Д. Осборн, Ш. Сазерленд. — М.: Медицина, 2000. — 288 с.

Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Чебуркин А.В. и др. Цитомегаловирусная инфекция у детей раннего возраста: Руководство для врачей. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медпрактика-М, 2001. — 64 с.

Марченко Н.И., Шахгильдян В.И., Шипулина О.Ю. Вирусные поражения органа зрения у больных ВИЧ-инфекцией // Эпидемиология и инфекц. болезни. — 1998. — № 5. — С. 36–38.

Пархоменко Ю.Г., Тишкевич О.А., Шахгильдян В.И. Пато- и морфогенез цитомегаловирусного поражения лёгких при ВИЧ-инфекции // Арх. пат. — 2004. — Т. 66, № 4. — С. 20–23.

Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорождённых детей. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. — 104 с.

Русанова Н.Н., Теплова С.Н., Коченгина С.А. Цитомегаловирусная инфекция у детей. — СПб.: Лань, 2001. — 136 с.

Фризе К. Инфекционные заболевания беременных и новорождённых: Пер. с нем. / К. Фризе, В. Кахель. — М.: Медицина, 2003. — 424 с.

Шахгильдян В.И. Цитомегаловирусная пневмония // Пневмония / Под ред. А.Г. Чучалина, А.И. Синопальникова, Л.С. Страчунского. — М.: МИА, 2006. — С. 360–385.

Юшук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. — М.: Медицина, 2007. — 1032 с.

Emery V.C. Cytomegalovirus Infection. — Lond.: Current Medicine Group Ltd, 2006. — 63 p.

Halwachs-Baumann G., Genser B. Die konnatale zytomegalievirus infetion. — Wien, 2003. — 133 p.

Stagno S., Ireland K.R. Congenital cytomegalovirus infection // Clinical Management of Herpes Viruses / S.L. Sacks, S.E. Straus. — IOS Press, 1995. — P. 329–340.

## Инфекция, вызванная вирусом герпеса человека типа 6

Герпесвирус типа 6 считают наиболее вероятным этиологическим агентом рассеянного склероза, лихорадки новорождённых с судорожным синдромом и инфекционного мононуклеоза, негативных по ЭБВ и ЦМВ, а также ассоциированного с HHV-6 энцефалита. HHV-6 является кофактором СПИДа, некоторых форм карцином шейки матки и назофарингеальных карцином.

## ЭТИОЛОГИЯ

Вирус герпеса человека типа 6 (HHV-6) сходен с остальными герпесвирусами, но отличается от них по биологическим, иммунологическим свойствам, спектру чувствительных клеток, антигенной структуре, составу генома, количеству и моле-

кулярной массе структурных вирусных белков. HHV-6 относят к подсемейству *Betaherpesvirinae*, роду *Roseolovirus*.

Диаметр вириона 160–200 нм, тип симметрии иксаэдрический, вирус содержит 162 капсомера, обладает суперкапсидной липидсодержащей оболочкой. Геном представлен двунитчатой ДНК. Сравнение первичной структуры геномов показывает, что HHV-6 более схож с ЦМВ, чем с другими герпесвирусами.

Исследования изолятов HHV-6 от людей с различной патологией показали, что вирусы принадлежат к вариантам А или В (HHV-6А и HHV-6В). Инфекцию, индуцированную HHV-6А, отмечают реже, и роль данного варианта вируса в патологии человека недостаточно ясна, а HHV-6В считают основным этиопатологическим фактором внезапной экзантемы (*Exanthema subitum*).

Вирус HHV-6 селективно тропен к CD4<sup>+</sup> – Т-клеткам, но также способен поражать Т-клетки с детерминантами CD3<sup>+</sup>, CD5<sup>+</sup>, CD7<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>. Вирус реплицируется во многих клеточных первичных и перевиваемых культурах различного происхождения: лимфоцитах Т-ряда, моноцитарно-макрофагальных, мегакариocyтах, глиальных клетках, клетках тимуса, в свежeweделенных лимфоцитах человека. Ростовый цикл вируса длится 4–5 дней.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

HHV-6, подобно другим герпесвирусам, распространён повсеместно. Антитела выявляют у большинства (>90%) людей старше 2 лет. При рождении большинство детей серопозитивны за счёт материнских антител, титр которых снижается к 5 мес. Однако, к одному году соотношение серопозитивных детей к серонегативным такое же, как у старших детей и взрослых. Материнские антитела защищают от инфекции HHV-6 в первые месяцы жизни, но после снижения их титра заболевание может проявиться молниеносной экзантемой. Вирус находится в организме человека в слюне и носоглоточной слизи, в латентной фазе сохраняется в моноцитах/макрофагах. В естественных условиях основной путь передачи вируса – воздушно-капельный. Возможны также половой путь передачи вируса и перинатальная инфекция. Однако в большинстве случаев инфицирование происходит постнатально. Установлено, что грудное молоко не может быть фактором передачи. Возможно заражение при гемотрансфузиях, трансплантации органов, при использовании медицинских инструментов, контаминированных вирусом.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Спектр заболеваний, связанных с HHV-6, довольно широк (табл 18-29). HHV-6 связывают с различными лимфопролиферативными и иммуносупрессивными заболеваниями, с внезапной экзантемой новорождённых, злокачественными новообразованиями, аутоиммунной патологией, некоторыми заболеваниями ЦНС и др.

**Таблица 18-29.** Заболевания, ассоциированные с активной HHV-6-инфекцией

Заболевания, ассоциированные с первичной острой HHV-6-инфекцией	Заболевания, ассоциированные с персистентной HHV-6-инфекцией
Синдром хронической усталости (миалгический энцефаломиелит) Внезапная экзантема у новорождённых и детей ( <i>roseola infantum exanthema subitum</i> ) Инфекционный мононуклеоз у подростков и взрослых, не связанный с заражением ЭВВ Гистиоцитарный некротический лимфаденит ( <i>KiKuchi's lymphadenitis</i> )	Лимфопролиферативные заболевания (иммунодефицит, лимфаденопатия, поликлональная лимфопролиферация) Злокачественные лимфомы (неходжкинская лимфома, периферическая Т-клеточная лейкомия, В-клеточная лимфома, дерматопатическая лимфаденопатия, лимфогранулематоз, синусоидальная В-клеточная лимфома, плеоморфная Т-клеточная лимфома)

Доказана этиологическая роль HHV-6 в развитии внезапной экзантемы (синонимы: «розовая сыпь новорождённых», «*exanthema subitum*», «*roseola infantum*»,

«шестая болезнь» МКБ-10: B08.2) — широко распространённого заболевания детей в возрасте от 3 мес до 3 лет. Инкубационный период заболевания длится 5–15 дней. *Exanthema subitum* характеризуется острым началом, высокой лихорадкой (38,5–40 °С) и умеренно выраженной интоксикацией. На 4-й день болезни температура снижается, и одновременно или через несколько часов появляется макулёзная сыпь. Обычно высыпания локализуются на спине, животе, груди, разгибательных поверхностях конечностей. На лице сыпь встречается редко. Через 2–3 дня сыпь исчезает, не оставляя следов. Обычно заболевание заканчивается без осложнений, но описаны клинические случаи манифестной инфекции с различными симптомами: лихорадка выше 40 °С, воспаление барабанной перепонки, респираторные и гастроинтестинальные симптомы, неврологические осложнения (энцефалиты, менингоэнцефалиты, серозный менингит, судороги). В редких случаях первичная HHV-6-инфекция протекает с гепатоспленомегалией, фатальным фульминантным гепатитом, фатальной диссеминированной инфекцией.

Первичную инфекцию среди взрослых выявляют довольно редко, она проявляется в форме длительной лимфаденопатии, моноклеозоподобного синдрома, гепатита и др.

При исследовании периферической крови определяют лейкопению, нейтропению, относительный лимфоцитоз и моноцитоз.

Роль HHV-6, как кофактора СПИДа, обеспечивается его способностью инфицировать, реплицироваться и разрушать CD4<sup>+</sup>-клетки. Отмечают усиление цитопатического эффекта при двойном инфицировании по сравнению с моноинфекцией ВИЧ-1, при этом HHV-6 может как ингибировать, так и стимулировать репликацию ВИЧ-1.

HHV-6 активирует онкопротеины Е6 и Е7 вируса папилломы человека при цервикальной карциноме.

ДНК HHV-6 была идентифицирована в тканях и клетках биопсийных образцов ходжкинских, смешанных В- и Т-клеточных неходжкинских лимфом, при ангиоиммунобластической лимфаденопатии, африканской лимфоме Беркитта, Т-клеточной острой лимфобластной лейкемии, лимфогранулематозе, инфекционном моноклеозе, не связанном с ЭБВ, и ряде других лимфопролиферативных заболеваний.

Роль HHV-6 в возникновении синдрома хронической усталости ещё обсуждают, и она требует дальнейших исследований.

## ДИАГНОСТИКА

Для диагностики HHV-6-инфекции используют иммунологические методы, метод электронной микроскопии и ПЦР.

## ЛЕЧЕНИЕ

Симптоматическое, доказана эффективность ганцикловира.

## Инфекция, вызванная вирусом герпеса человека типа 7 этиология

Вирус герпеса человека типа 7 (HHV-7) входит в состав рода *Roseolovirus*, подсемейства *Betaherpesvirus*. При электронно-микроскопическом исследовании выявлены типичные для герпесвирусов вирионы диаметром до 170 нм. Вирион содержит электронно-плотное цилиндрическое ядро, капсид, тегумент и внешнюю оболочку и имеет значительное морфологическое сходство с HHV-6. Гибридизационный анализ показал, что ДНК HHV-7 отличается от ДНК ВПГ, ЭБВ, вируса ветряной оспы (*Varicella zoster virus*) и ЦМВ. Степень гомологии между ДНК HHV-7 и ДНК HHV-6 находится на уровне 57,5–58,8%, а с ДНК ЦМВ — на уровне 36%.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

HHV-7 широко распространён среди населения. Частота выделения HHV-7 у детей в возрасте до 11 мес составляет 0%, 12–23 мес — 50%, 24–35 мес — 75%, старше 36 мес — 100%.

Распространённость инфекции и пути передачи неизвестны. В связи с данными о выделении HHV-7 из слюны инфицированных, а также персистенции вируса в Т-лимфоцитах, предполагают возможность воздушно-капельного пути передачи инфекции, особенно у детей раннего возраста, и передачи инфекции при переливании крови и её компонентов.

## ПАТОГЕНЕЗ

Установлено, что рецептор HHV-7 — гликопротеин CD4<sup>+</sup>. Во время заражения HHV-7 у CD4<sup>+</sup>-Т-клеток отмечают избирательное и прогрессирующее уменьшение количества гликопротеина CD4<sup>+</sup>, что объясняет взаимную интерференцию между HHV-7 и ВИЧ-1.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические проявления первичной HHV-7 инфекции изучены мало. Доказана взаимосвязь HHV-7 с внезапной экзантемой и рецидивирующей экзантемой у детей старшего возраста. Первичную инфекцию с клиническими проявлениями идентифицируют редко. HHV-7 ассоциируется с лимфопролиферативными заболеваниями, СХУ и иммунодефицитом.

Сформулированы диагностические критерии СХУ (большие и малые).

К *большим* (обязательным) диагностическим критериям относят постоянную усталость и снижение работоспособности на 50% и более у ранее здоровых людей, наблюдаемые не менее 6 мес. Вторым обязательным критерием считают отсутствие заболеваний или других причин, которые могут вызвать такое состояние.

*Малые* критерии можно объединить в несколько групп. Первая группа включает в себя симптомы, отражающие наличие хронического инфекционного процесса: субфебрильная температура, хронический фарингит, увеличение лимфатических узлов (шейных, затылочных, подмышечных), мышечные и суставные боли. Вторая группа включает психические и психологические проблемы: нарушение сна (гипо- или гиперсомния), снижение памяти, повышенная раздражительность, снижение интеллекта, невозможность концентрации внимания, депрессия и т.д.). Третья группа объединяет симптомы вегетативно-эндокринной дисфункции: быстрое изменение массы тела, нарушение функции ЖКТ, снижение аппетита, аритмия, дизурия, быстрая физическая утомляемость с последующей продолжительной (более 24 ч) усталостью и др. Четвёртая группа включает симптомы аллергии и повышенной чувствительности к лекарственным препаратам, инсоляции, алкоголю и некоторым другим факторам.

Согласно диагностическим критериям 1994 г., диагноз СХУ считают достоверным, если у больного выявлены два обязательных критерия и четыре признака из следующих восьми дополнительных (которые также наблюдают не менее 6 мес):

- ✦ нарушение памяти или концентрации внимания;
- ✦ фарингит;
- ✦ болезненные шейные лимфатические узлы;
- ✦ мышечные боли;
- ✦ полиартралгии;
- ✦ необычная, новая для больного головная боль;
- ✦ неосвежающий сон;
- ✦ недомогание после физического напряжения.

Распространённость синдрома хронической усталости в разных странах и социально-демографических группах приблизительно одинакова. Заболеванию подвержены люди любого возраста и пола.



Предполагается, что HHV-7 может быть причиной *exanthema subitum*, но не прямо, а опосредованно, за счёт реактивации HHV-6 из латентного состояния. При взаимодействии HHV-7 и ВИЧ проявляется конкурирующий эффект за очерёдность инфицирования CD<sup>+</sup>-лимфоцитов.

### ДИАГНОСТИКА

Для диагностики HHV-7-инфекции используют методы непрямой иммунофлюоресценции, электронной микроскопии, ПЦР.

### ЛЕЧЕНИЕ

Симптоматическое.

## Инфекция, вызванная вирусом герпеса человека типа 8 этиология

Вирус герпеса человека типа 8 (HHV-8) — герпесвирус, ассоциированный с саркомой Капоши, идентифицирован молекулярным клонированием с использованием тканей саркомы Капоши.

HHV-8 по морфологии, структуре и функциям относят к подсемейству  $\gamma$ -герпесвирусов рода радиновирусов. Установлено, что HHV-8 связан со всеми типами саркомы Капоши, включая эндемическую у африканцев, классическую у пожилых людей Средиземноморья и трансплантат-связанную.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Вирус широко распространён в популяции; более 25% взрослого населения и 90% ВИЧ-инфицированных имеют антитела к HHV-8. Выявлены высокие уровни заболеваемости классической саркомой Капоши в странах Африки, особенно Центральной; низкие — в США, Японии и в некоторых северных европейских странах, средние — в большинстве средиземноморских стран. Установлено, что за 3–10 лет развитию саркомы Капоши предшествует инфекция, вызванная HHV-8. Вирус передается половым путём. Кроме того, вирус может передаваться вертикально от матери к плоду. Чаще всего HHV-8 передаётся преимущественно во время родов или после родов. Наибольшую концентрацию вируса отмечают в слюне.

### ПАТОГЕНЕЗ

HHV-8 инфицирует в первую очередь лимфоциты, ассоциирован с клеточной трансформацией и иммортализацией. HHV-8 связан с развитием некоторых В-клеточных лимфом, ангиоиммунобластической лимфаденопатии, болезни Кастанмана и ряда других лимфопролиферативных заболеваний.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Первичная инфекция HHV-8 протекает бессимптомно. Манифестация саркомы Капоши на фоне иммуносупрессии проявляется характерными сосудистыми багровыми узелками, которые могут появиться на коже или на слизистой оболочке ротовой полости. Болезнь поражает лёгкие, желчевыводящую систему, другие органы. Классическая форма проявляется в виде локализованных узлов коричнево-красного, синюшно-красного цвета с локализацией преимущественно на коже нижних конечностей.

### ДИАГНОСТИКА

Для диагностики HHV-8 преимущественно используют серологические исследования (ИФА, иммуноблоттинг) и ПЦР.

Лечение: химиотерапия, хирургическое и лучевое.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Баринский И.Ф., Шубладзе А.К., Каспаров А.А., Гребенюк В.Н. Герпес: этиология, диагностика, лечение. — М.: Медицина, 1986. — 272 с.
- Бехало В.А., Ловенецкий А.Н. Клиника, лечение и лабораторная диагностика герпесвирусных заболеваний человека: Руководство для врачей. — М.: Ниармедик плюс, 1998. — 46 с.
- Ершов Ф.И., Оспельникова Т.П. Современный арсенал антигерпетических лекарственных средств // Инфекции и антимикроб. терапия. — М.: Медиа Медика, 2001. — Т. 3, № 4. — С. 100–104.
- Исаков В.А., Борисова В.В., Исаков Д.В. Герпес: патогенез и лабораторная диагностика: Руководство для врачей — СПб.: Лань, 1999. — 192 с.
- Исаков В.А., Сельков С.А., Мошетьева Л.К., Чернакова Г.М. Современная терапия герпесвирусных инфекций: Руководство для врачей. — СПб., 2004. — 168 с.
- Корнеев А.В., Арцимович Н.Г. Синдром хронической усталости и иммунной дисфункции // Леч. врач. — 1998. — № 3. — С. 30–33.
- Львов Н.Д., Мельниченко А.В. Вирусы герпеса человека 6, 7 и 8-го типов — новые патогены семейства *Herpesviridae* // Вопр. вирусол. — 1999. — Т. 44, № 3. — С. 105–111.
- Перминова Н.Г., Тимофеев И.В., Палецкая Т.Ф. и др. Вирус герпеса 6-го типа (HHV-6): современное состояние вопроса // Вестн. РАМН. — 1998. — № 4. — С. 21–24.
- Хахалин Л.Н., Соловьёва Е.В. Герпесвирусные заболевания человека // Клин. фармакология и терапия. — 1998. — Т. 7, № 1. — С. 72–76.

## КОРЬ

Корь (*morbili*) — острая высококонтагиозная антропонозная вирусная болезнь, характеризующаяся циклическим течением, проявляющаяся общей интоксикацией, макулопапулёзной сыпью на коже, патогномоничными высыпаниями на слизистой оболочке рта, катаром верхних дыхательных путей и конъюнктив. Путь передачи — воздушно-капельный.

## КОДЫ ПО МКБ-10

- B05. Корь.
- B05.0. Корь, осложнённая энцефалитом.
- B05.1. Корь, осложнённая менингитом.
- B05.2. Корь, осложнённая пневмонией.
- B05.3. Корь, осложнённая отитом.
- B05.4. Корь с кишечными осложнениями.
- B05.8. Корь с другими осложнениями (кератит).
- B05.9. Корь без осложнений.

## ЭТИОЛОГИЯ

Впервые возбудитель кори был выделен учёными Д. Эндерсом и Т. Пиблзом из организма больного человека в 1954 г. Вирус кори — оболочечный одноцепочечный вирус с негативным РНК-геномом, рода *Morbilivirus*, семейства *Paramyxoviridae*, обладает особым сродством к мукополисахаридам и гликопротеинам, в частности к клеточным рецепторам, содержащим сиаловую кислоту. Место синтеза РНК парамиксовирусов — цитоплазма поражённых клеток, для инициации транскрипции отсутствует необходимость в затравке. Вирусная частица плейоморфна, имеет округлую форму, мембранную оболочку и спиральный нуклеокапсид, образованный тремя белками вируса и РНК. Нуклеокапсид окружён внешней оболочкой из матричного белка, несущей поверхностные гликопротеиды, образующие выступы (пепломеры): конический (гемагглютинин Н) и гантелевидный (белок слияния F), вследствие чего вирус обладает гемагглютинирующей и гемолизирующей активностью. При размножении вирус кори вызывает образование многоядерных гигантских клеток-симпластов и эозинофильных включений. Многоядерные

клетки образуются путём слияния мембран близлежащих клеток. Формирование дочернего вируса кори происходит путём «почкования» на поверхности заражённых клеток.

В высушенном состоянии при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  вирус не теряет активности в течение года. При температуре  $37^{\circ}\text{C}$  инаktivация 50% популяции вируса наступает через 2 ч, при  $56^{\circ}\text{C}$  вирус гибнет через 30 мин, при  $60^{\circ}\text{C}$  мгновенно. Он инаktivируется 0,00025% раствором формалина\*, чувствителен к эфиру, кислой среде ( $\text{pH} < 4,5$ ).

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Больной человек — источник возбудителя и одновременно резервуар для него. Индекс контагиозности составляет 95–96%.

Больные заразны в течение 1–2 сут до появления симптомов и до конца 4-х суток с момента появления сыпи. При развитии осложнения в виде пневмонии увеличиваются сроки выделения вируса. Путь передачи — воздушно-капельный, заражение возможно даже при кратковременном контакте. От источника вирус с потоками воздуха по вентиляционным ходам может распространяться в другие помещения. Лица, не болевшие корью и не привитые против неё, остаются высоковосприимчивыми к возбудителю в течение всей жизни и могут заболеть в любом возрасте. До введения в практику противокоревой вакцинации 95% детей болело корью в возрасте до 16 лет. В последние годы корью болеют главным образом дети младше 6 лет. Наиболее высокая летальность отмечена у детей первых 2 лет жизни и взрослых. Большое число заболевших отмечается среди школьников, подростков, военнослужащих срочной службы, студентов и пр. Это связано со значительным снижением иммунитета через 10–15 лет после иммунизации. Вспышки кори возможны и среди вакцинированных (67–70% всех вспышек).

Корь распространена повсеместно; в естественных условиях болеют только люди, в эксперименте возможно заражение приматов. До введения вакцинации вспышки кори регистрировались каждые 2 года. После введения массовой вакцинации и ревакцинации периоды эпидемиологического благополучия стали более продолжительными (8–9 лет). Для кори характерна зимне-весенняя сезонность заболеваемости, меньше всего болеют корью осенью.

До сих пор в ряде стран корь стоит на первом месте в общей инфекционной заболеваемости населения. По данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется до 30 млн случаев заболевания корью, из которых более 500 000 заканчиваются летальным исходом.

После перенесённой естественной коревой инфекции остаётся стойкий иммунитет.

Повторные заболевания корью встречаются редко. Иммунитет после прививок более кратковременный (через 10 лет после прививки лишь у 36% вакцинированных сохраняются защитные титры антител).

Основной метод профилактики — специфическая профилактика противокоревой вакциной. Современные вакцины обладают профилактической эффективностью в 95–98%.

Современные вакцины национального календаря прививок:

- Вакцина живая коревая культуральная сухая (Россия).
- Рувакс\* живая вакцина против кори (Франция).
- М-М-R-II живая вакцина против кори, эпидемического паротита и краснухи (Нидерланды).
- Приорикс\* живая вакцина против кори, эпидемического паротита и краснухи (Бельгия).

Микрокапсулированная живая вакцина проходит в данный момент доклинические испытания, в стадии исследования находится ДНК-вакцина против кори.

Коревая вакцина предназначена для плановой и экстренной профилактики кори. Плановые прививки проводятся детям в 12 мес и 6 лет, не болевшим корью. Восприимчивых к кори взрослых тоже надо иммунизировать. Невосприимчивые люди — переболевшие корью, получившие 2 дозы вакцины или имеющие защитный титр противокоревых антител. Детей с бессимптомной фазой ВИЧ-инфекции иммунизируют вакциной против кори, эпидемического паротита и краснухи. Вакцинация показана также детям на поздней стадии ВИЧ-инфекции, так как корь у них протекает тяжело, а значительных побочных реакций при вакцинации не описано. Вакцинация против кори противопоказана при первичной недостаточности клеточного иммунитета, во время беременности и при аллергических ГНТ на яичный белок или неомицин в анамнезе.

Восприимчивым к кори детям и взрослым в случае контакта с больным при отсутствии противопоказаний проводят иммунизацию живой коревой вакциной, но не позднее 72 ч после предполагаемого контакта. При большем сроке от момента предполагаемого инфицирования, а также ослабленным лицам или имеющим противопоказания к введению живой коревой вакцины показан нормальный иммуноглобулин человека. Иммуноглобулин, введённый внутримышечно в первые 6 сут после заражения, предохраняет от кори или облегчает её течение.

Метод неспецифической профилактики — ранняя изоляция больного с целью предупреждения дальнейшего распространения заболевания. Больные подлежат изоляции в течение 7 дней, при развитии осложнений — 17 дней от начала заболевания.

Детей не привитых и не болевших, контактировавших с больными корью, не допускают в детские учреждения в течение 17 дней с момента контакта, а получавших профилактически иммуноглобулин — 21 день. Первые 7 дней от начала контакта дети разобщению не подлежат.

## **ПАТОГЕНЕЗ**

Входные ворота инфекции — слизистая оболочка верхних дыхательных путей. Вирус размножается в эпителиальных клетках, в частности, в эпителии дыхательных путей. При электронной микроскопии материала, взятого из пятен Филатова–Бельского–Коплика и кожных высыпаний, обнаруживаются скопления вируса. С последних дней инкубации в течение 1–2 дней после появления сыпи вирус можно выделить из крови. Возбудитель гематогенно разносится по всему организму, фиксируется в органах ретикулоэндотелиальной системы, где размножается и накапливается. В конце инкубационного периода наблюдается вторая, более напряжённая волна вирусемии. Возбудитель обладает выраженной эпителиотропностью и поражает кожные покровы, конъюнктивы, слизистые оболочки респираторного тракта, ротовой полости (пятна Филатова–Бельского–Коплика) и кишечника. Вирус можно обнаружить также в слизистой оболочке трахеи, бронхов, иногда в моче.

В отдельных случаях вирус может заноситься в головной мозг, вызывая специфический коревой энцефалит. В гиперплазированных лимфоидных тканях, в частности в лимфатических узлах, миндалинах, селезёнке, вилочковой железе, можно обнаружить гигантские ретикулоэндотелиоциты (клетки Уортина–Финкельдея). Во многих лейкоцитах выявляют разрушенные хромосомы. Эпителий дыхательных путей может некротизироваться, что способствует присоединению вторичной бактериальной инфекции. С 3-го дня высыпания вирусемия резко снижается, а с 4-го дня вирус обычно не обнаруживается, с этого времени в крови начинают обнаруживаться вируснейтрализующие антитела. При кори развивается специфическая аллергическая перестройка организма, сохраняющаяся длительное время. У привитых со временем резко снижаются титры антител к вирусу кори, тогда как аллергия сохраняется длительно, что обуславливает атипичное течение

болезни спустя 5–7 лет после прививки. Корь приводит к состоянию анергии, что проявляется исчезновением аллергических реакций (на туберкулин, токсоплазмин) у инфицированных лиц, а также обострением хронических бактериальных инфекций.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

ВОЗ предложено стандартное определение заболевшего корью: «любой человек с температурой 38 °С и выше, пятнисто-папулёзной (не везикулярной) сыпью и хотя бы одним из следующих симптомов: кашель, насморк, конъюнктивит или любой другой человек, у которого медицинские работники подозревают корь».

Периоды заболевания:

- инкубационный;
- продромальный (катаральный);
- период экзантемы (высыпания);
- период пигментации.

Инкубационный период длится 9–11 дней. При профилактическом введении иммуноглобулина он может удлиниться до 15–21 дня, реже — дольше. Отдельные проявления болезни отмечаются со второй половины инкубационного периода (снижение массы тела заболевшего, отёчность нижнего века, гиперемия конъюнктив, субфебрилитет по вечерам, кашель, небольшой насморк).

### КЛАССИФИКАЦИЯ КОРИ

1. Реактивная корь.

По тяжести:

- Лёгкая.
- Среднетяжёлая.
- Тяжёлая.

По типу:

- Типичная.
- Атипичная:
  - ✧ геморрагическая;
  - ✧ стёртая;
  - ✧ рудиментарная.

2. Митигированная корь (ослабленная, у детей, подвергавшихся серопротекции).

3. Корь у вакцинированных детей.

В продромальный период (продолжительность 2–4 сут у детей и 5–8 сут у взрослых) отчётливы симптомы респираторной инфекции: недомогание, кашель, насморк с обильными выделениями из носа, конъюнктивит со слёзотечением, лихорадка (до 40 °С), связанная со второй волной вирусемии. Незадолго до сыпи появляются пятна Филатова–Бельского–Коплика (голубовато-белые, диаметром 1–2 мм, с ярко-красной каймой), располагающиеся на слизистой оболочке щёк напротив вторых моляров. С появлением сыпи пятна тускнеют и вскоре пропадают. Слизистая щёк и поверхности губ воспалены, губы иногда краснеют. Иногда на лице, туловище и конечностях больного на 2–3-й день появляется сыпь в виде мелких пятнышек, сопровождающаяся зудом (так называемая продромальная сыпь).

Характерная красная незудящая пятнисто-папулёзная сыпь появляется на голове вдоль линии роста волос и за ушами, распространяется на лицо, туловище и конечности, в том числе на ладони и стопы, часто становясь сливной: В 1-е сутки элементы сыпи появляются на лице, шее; на 2-е сутки — на туловище, руках и бёдрах; на 3-и сутки сыпь захватывает голени и стопы, а на лице начинает бледнеть. Наиболее густо элементы сыпи расположены на лице, шее и верхней части туловища. Высыпания состоят из небольших папул (около 2 мм), окружены непра-

вильной формы пятном диаметром более 10 мм. Элементы сыпи сливаются, образуя сложные фигуры с фестончатыми краями, однако даже при самой густой сыпи можно обнаружить участки совершенно нормальной окраски кожи. В некоторых случаях на фоне коревой экзантемы можно заметить кровоизлияния (петехии). В период высыпания состояние больных наиболее тяжёлое. На 4-е сутки сыпь начинает бледнеть в том же порядке, в каком она появилась. Пигментация сохраняется 1–2 нед, отрубевидное шелушение на лице и туловище — 5–7 дней. Температура нормализуется на 4–5-е сутки от начала высыпания. Более длительная лихорадка указывает на развитие осложнений.

Геморрагическая форма кори характеризуется выраженными симптомами интоксикации, поражением нервной системы с расстройством сознания и острой сердечно-сосудистой недостаточностью. Характерны множественные кровоизлияния в кожу и слизистые оболочки, гематурия; возможно развитие гемоколита.

Рудиментарная корь характеризуется тем, что все основные симптомы заболевания выражены слабо, а иногда отсутствуют.

Митигированная корь развивается у детей после введения в инкубационном периоде иммуноглобулина или других препаратов, содержащих антитела, а также у грудных детей, не утративших полностью антитела, полученные от матери трансплацентарно. Заболевание протекает при слабо выраженных симптомах интоксикации; укорачивается и нарушается этапность высыпаний.

Выделяют три группы осложнений кори: со стороны дыхательной системы, ЦНС и ЖКТ.

Поражение вирусом слизистой оболочки дыхательных путей в ряде случаев приводит к развитию ларингита, ларинготрахеита, бронхита, ложного крупа, бронхолита. Тяжёлый ларинготрахеит (некротический, язвенный) возникает в период пигментации в связи с присоединением вторичной флоры и сопровождается афонией.

Наиболее тяжёлое осложнение — интерстициальная гигантоклеточная пневмония тяжёлого течения, развивается чаще у лиц с иммунодефицитами; в лёгких выявляются инфильтративные изменения, в мокроте обнаруживаются многочисленные гигантские клетки. В развивающихся странах это главная причина смертельных случаев, связанных с корью, главным образом среди детей младше 2 лет.

Отит развивается у 10% детей, переболевших корью.

Конъюнктивит — обязательное проявление кори, реже возникает кератит, что может привести к слепоте.

Тяжёлое осложнение — поражение ЦНС (энцефалит, менингоэнцефалит). Признаки энцефалита чаще наблюдаются у подростков и взрослых, появляются через неделю после проявления экзантемы. Повторно повышается температура тела, появляются признаки интоксикации (сонливость, заторможенность, расстройства сознания, судороги, амимия, нистагм), исчезают брюшные рефлексы, поражается лицевой нерв, развивается паралич конечностей. В большинстве случаев поражения ЦНС обусловлены иммунной реакцией на белки миелина вируса, а не его непосредственным действием. У больных с ослабленным иммунитетом энцефалит может прогрессировать и приводить к гибели через 1–6 мес. Частота встречаемости коревого энцефалита — 1 на 1000–2000 заболевших.

Подострый склерозирующий панэнцефалит — крайне редкая медленнотекущая форма коревого энцефалита. Чаще встречается у детей, перенёсших корь до двухлетнего возраста. Развивается через несколько лет после заболевания и обычно за несколько месяцев приводит к деменции и смерти. Для заболевания характерен очень высокий титр противокоревых антител в сыворотке и СМЖ.

Желудочно-кишечные осложнения — гастроэнтерит, гепатит, аппендицит, колит, мезаденит. В сыворотке нередко повышена активность АЛТ и АСТ, хотя желтухи при этом может и не быть.

В число редких осложнений входят миокардит, гломерулонефрит, тромбоцитопеническая пурпура. Корь может привести к обострению туберкулёза, по-видимому, из-за угнетения клеточного иммунитета.

### ДИАГНОСТИКА

В условиях низкого уровня заболеваемости диагностика кори носит комплексный характер и предусматривает оценку эпидемической ситуации в окружении больного, клиническое наблюдение в динамике и серологическое обследование. Типичную корь с пятнами Филатова–Бельского–Коплика, кашлем, насморком, конъюнктивитом и сыпью, появляющейся сначала на голове, легко диагностировать на основе клинической картины.

Основные лабораторные методы диагностики — общий анализ крови и серологическое исследование крови методом РПГА, РТГА, РСК или ИФА.

- **Общий анализ крови.** Характерны лимфопения и нейтропения, что связано с размножением вируса в лейкоцитах и последующей их гибелью. Лейкоцитоз свидетельствует о присоединившейся бактериальной инфекции.
- **Серологические методы исследования.** ИФА наиболее чувствителен, с его помощью определяют титр IgM, поэтому для подтверждения диагноза достаточно однократно исследовать сыворотку, взятую в острой фазе заболевания, IgM становятся доступными определению в первые 2 сут после появления сыпи, IgG — после 10 сут и достигают максимальных значений еще через 18–22 сут. До появления сыпи РНК вируса обнаруживается методом ПЦР при исследовании крови и мазков из зева.
- **Спинномозговая пункция.** Проводится с последующим анализом ликвора при подозрении на развитие коревого энцефалита. Выявляется лимфоцитоз и повышение уровня белка.
- **РИФ мазков секрета дыхательных путей.** Для выявления антигенов вируса кори используют конъюгированные с флюоресцеином моноклональные антитела. В мазках, окрашенных обычными методами, обнаруживают гигантские многоядерные клетки. При развитии крупы проводится посев с миндалин и из носа для определения возбудителя дифтерии.
- **Исследование свёртывающей системы крови.** Производят при развитии геморрагического синдрома.

Инструментальные методы исследования (рентгенография органов грудной клетки, ЭхоКГ) применяют при подозрении на развитие осложнений.

**Дифференциальная диагностика** при кори проводится с краснухой, скарлатиной, инфекционным мононуклеозом (при лечении ампициллином), аллергическими сыпями (табл. 18-30).

**Таблица 18-30.** Дифференциальная диагностика заболеваний

Симптомы	Корь	Краснуха	Скарлатина	Аллергические реакции
Катаральный период	Есть, продолжительностью 3–4 дня	Отсутствует или не превышает 2–3 дней	Отсутствует	Отсутствует
Выраженность катарально-респираторного синдрома	Резкая или умеренная	Слабая	Отсутствует	Слабо выражена или отсутствует
Кашель	Есть	Нет	Нет	Нет
Конъюнктивит	Сопровождается светобоязнью	Выражен слабо или отсутствует	Отсутствует	Возможен

Увеличение затылочных лимфоузлов	Возможно	Характерно, сопровождается болезненностью	Отсутствует	Возможна полиаденопатия
Симптомы интоксикации	Умеренно выражены	Слабо выражены	Резко выражены	Выражены незначительно, при токсидермии — резко
Этапность высыпания	В течение 3 дней	В течение 1–2 дней или отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
Характер сыпи	Яркая, пятнисто-папулёзная, сливная, могут быть геморрагические элементы	Мономорфная, мелкая, пятнистая или пятнисто-папулёзная, несливная	Ярко-розовая мелкоточечная сыпь на гиперемизованном фоне кожи, более насыщенная в естественных складках	Сыпь яркая, пятнисто-папулёзная, эритематозная, уртикарная, крупная или средняя, часто зудящая, расположена на туловище и разгибательных поверхностях конечностей
Обратное развитие сыпи	С 3–4-го дня сыпь поэтапно пигментируется; отрубевидное шелушение	На 3–4-й день сыпь исчезает бесследно	Исчезает на 4–5-й день, после чего начинается пластинчатое шелушение	Через несколько часов или дней, иногда с пигментацией
Изменения слизистой полости рта	Энантема мягкого и твёрдого нёба, пятна Филатова–Бельского–Коплика, гиперемия и пестротта	Редко энантема мягкого нёба	«Пылающий зев» — яркая гиперемия миндалин, дужек, язычка с чёткой границей между мягким и твёрдым нёбом. Набухание лимфоидных фолликулов мягкого нёба	Возможны признаки стоматита
Общий анализ крови	Лимфопения и нейтропения	Лейкопения, относительный лимфоцитоз, увеличение числа плазматических клеток	Лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, повышение СОЭ	Изменения отсутствуют или умеренный лимфоцитоз, эозинофилия
Серологические реакции	Нарастание титра антител к вирусу кори в 4 раза и более	Нарастание титра антител к вирусу краснухи в 4 раза и более	Нарастание титра антител к О-стрептолизину, М-протеину	Не проводятся

### Показания к консультации других специалистов

При развитии отита, ларингита и ларинготрахеита показана консультация оториноларинголога с последующей коррекцией терапии, а также врач-физиотерапевта.



При длительном течении конъюнктивита, развитии кератоконъюнктивита необходима консультация офтальмолога, а при подозрении на энцефалит или менингоэнцефалит — невропатолога.

### Пример формулировки диагноза

Корь, типичное течение, среднетяжёлая форма. Острый средний отит.

### Показания для госпитализации

Тяжёлые и осложнённые формы, дети из приютов, детских домов, общежитий, социально-неблагополучных семей.

## ЛЕЧЕНИЕ

### Режим. Диета

Режим постельный на всё время лихорадочного периода. Кровать пациента должна находиться головным концом к окну, чтобы свет не раздражал глаза, искусственное освещение в комнате или палате должно быть приглушённым.

В рацион больного необходимо включить фруктовые соки, морсы, пища должна быть полноценной, богатой витаминами, легко усваиваться. Из рациона следует исключить молочные продукты.

### Медикаментозная терапия

Этиотропная терапия не разработана. Введение противокорьевого иммуноглобулина эффективно только в инкубационном периоде. Как правило, при лечении кори ограничиваются симптоматическими и патогенетическими средствами:

- ✦ обработка слизистой оболочки полости рта раствором нитрофурала, настоем ромашки;
- ✦ витаминотерапия: ретинол (100 000 МЕ/мл) детям в возрасте 1–6 мес по 50 000 МЕ, 7–12 мес по 100 000 МЕ, старше 1 года по 200 000 МЕ;
- ✦ закапывание в конъюнктивальный мешок 20% раствора сульфацидама в возрастных дозировках 3–4 раза в день для лечения конъюнктивита;
- ✦ отхаркивающие препараты при сухом навязчивом кашле;
- ✦ жаропонижающие средства в возрастных дозировках.

При развитии осложнений лечение проводится согласно принципам лечения данных заболеваний. При развитии пневмонии или среднего отита назначается антибактериальная терапия в соответствии с результатами посева мокроты на чувствительность к антибиотикам. При развитии энцефалита лечение направлено на поддержание жизненно важных функций и борьбу с ОНГМ.

### Дополнительные методы лечения

Физиотерапевтические методы лечения кори — массаж органов грудной клетки и дыхательная гимнастика (назначается и контролируется врачом ЛФК). При развитии крупа, ярко выраженных симптомах ларинготрахеита проводят ингаляции с щелочными растворами, бронхолитиками, муколитиками. При сухом кашле и сухих хрипах в лёгких показана микроволновая и ультравысокочастотная терапия на область грудной клетки.

### Прогноз

При неосложнённом течении заболевания прогноз благоприятный. При развитии гигантоклеточной пневмонии, энцефалита, неадекватном несвоевременном лечении возможен летальный исход. В случае развития подострого склерозирующего панэнцефалита исход во всех случаях неблагоприятный.

Средние сроки наблюдения больного корью в стационаре при неосложнённой кори — 8 дней, при наличии осложнений — 21 день. В поликлинике при отсутствии осложнений — 10 дней и 30 дней — при перенесённых осложнениях.

### Примерные сроки нетрудоспособности

Примерные сроки нетрудоспособности — 10 дней.

### Диспансеризация

Диспансеризация при кори не проводится.

### Памятка для пациента

- Охранительные мероприятия: постельный режим на время лихорадочного периода, проветривание помещения, в котором находится больной.
- Питание: дробный приём пищи, добавление в рацион витаминов.
- Ограничение физических и умственных нагрузок.
- Щадящий режим учёбы, труда и отдыха после перенесённого заболевания.
- Исключение контактов с больными другими инфекционными заболеваниями.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Агафонов А.П., Игнатъев Г.М., Пьянков С.А., Лосев М.В. Корь. Современные представления о возбудителе, клиника, диагностика, профилактика. — 2005.

Гершон Э., Уитли Р. Корь. Краснуха. Эпидемический паротит. Ветряная оспа // Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону. — М.: Практика, 2002.

Инфекционные болезни у детей / Под ред. В.В. Ивановой. — М.: МИА, 2002.

Кац С. Корь. ВКН. Инфекционные болезни у детей: Пер. с англ. / Под ред. Д. Мари. — М.: Практика, 2006. — С. 576–582.

Тимченко В.Н., Быстрыкова Л.В. Инфекционные болезни у детей. — СПб.: СпецЛит, 2001.

Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 1998.

## КРАСНУХА

Краснуха (*Rubeola*) — острая антропонозная инфекционная болезнь, передающаяся воздушно-капельным путём, проявляющаяся умеренной интоксикацией, лихорадкой, мелкопятнистой сыпью, полиаденопатией и высоким риском поражения плода при развитии у беременных.

### Коды по МКБ-10

В06. Краснуха (немецкая корь).

В06.0†. Краснуха с неврологическими осложнениями.

В06.8. Краснуха с другими осложнениями.

В06.9. Краснуха без осложнений.

### ЭТИОЛОГИЯ

Вирион краснухи сферической формы, 60–70 нм в диаметре, состоит из наружной оболочки и нуклеокапсида. Геном образован несегментированной молекулой +РНК. Вирион антигенно однороден.

Вирус чувствителен к действию химических агентов. Инактивируется под действием эфира, хлороформа, формалина. При температуре 56 °С погибает через 30 мин, при 100 °С — через 2 мин, при воздействии ультрафиолетового облучения — через 30 с. При наличии в среде белка устойчивость вируса повышается. При низких температурах вирус хорошо сохраняет биологическую активность. Оптимальная для вируса pH — 6,8–8,1.

Вирус содержит V- и S-растворимый антиген, проявляющий комплементсвязывающую активность.

Вирус может размножаться во многих видах первичных и перевиваемых культур ткани человека, обезьяны, кролика, быка, птицы.

Вирионы формируются в цитоплазме чувствительной клетки. Вирус оказывает слабое цитопатогенное действие, имеет склонность к формированию хронической инфекции.

Репродукция вируса краснухи в тканевых средах сопровождается образованием интерферона.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источник возбудителя инфекции — больные, в том числе со стёртым и атипичным течением болезни, лица с бессимптомной инфекцией и вирусоносители. Вирус выделяется из слизи верхних дыхательных путей за 1–2 нед до появления сыпи и в течение 3 нед после высыпания. У детей с врождённой краснухой возбудитель может выделяться из организма с мочой, мокротой, калом до 2 лет после рождения.

Основной путь передачи возбудителя — воздушно-капельный. Вирусемия, развивающаяся при краснухе, обуславливает внутриутробный путь передачи от матери к плоду, а также вероятность парентеральной передачи возбудителя. Распространение возбудителя через предметы ухода не имеет практического значения.

Восприимчивость к краснухе высокая. Невосприимчивы к инфекции дети первого полугодия жизни, если у матери есть иммунитет к этой инфекции. Наиболее восприимчивы к краснухе дети в возрасте от 1 до 9 лет, большинство которых не имеет противокраснушного иммунитета.

Постинфекционный иммунитет к краснухе в большинстве случаев пожизненный, повторные случаи заболевания крайне редки.

При краснухе наблюдают разные формы эпидемического процесса. Для крупных городов характерна постоянная заболеваемость с сезонными зимне-весенними подъёмами. Могут быть эпидемические вспышки, возникающие обычно с интервалом 7 лет.

Заболеваемость краснухой характеризуется выраженной очаговостью в детских коллективах. Болезнь распространяется там, где люди находятся в длительном и тесном контакте (семья, школа, детский сад, больница).

### МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Больных изолируют на дому в течение 5 сут с момента высыпания. Дезинфекцию и разобщение контактных детей не проводят. Основу профилактики составляет вакцинация, проводимая в России с 1997 г. Вакцинацию проводят в возрасте 12 мес и 6 лет. Однократное введение вакцины приводит к формированию иммунитета у 95% вакцинированных. Вакцинации подлежат также девочки 13 лет, не болевшие краснухой, при отсутствии данных о вакцинации. Рекомендуют вакцинировать и женщин фертильного возраста, не вакцинированных в детстве, не болевших краснухой и имеющих низкие концентрации антител против краснухи, не достигающие защитного уровня. Прививка противопоказана беременным, после вакцинации женщинам необходимо предохраняться от беременности в течение 3 мес. Вакцинацию проводят живыми аттенуированными моновакцинами и комбинированными вакцинами. В России сертифицированы следующие вакцины для профилактики краснухи:

- ✦ рудивакс<sup>а</sup> (Франция);
- ✦ вакцина против краснухи живая аттенуированная<sup>а</sup> (Индия);
- ✦ вакцина против краснухи живая аттенуированная<sup>а</sup> (Хорватия);
- ✦ вакцина против краснухи культуральная живая аттенуированная<sup>а</sup> (Россия);
- ✦ вакцина для профилактики кори, краснухи и эпидемического паротита (М-М-Р II<sup>а</sup>, Нидерланды);
- ✦ вакцина для профилактики кори, краснухи и эпидемического паротита (приорикс<sup>а</sup>, Бельгия);

✦ вакцина против кори, эпидемического паротита и краснухи живая аттенуированная лиофилизированная (Индия).

Для профилактики врождённой краснухи женщинам, заболевшим краснухой или имевшим контакт с больными краснухой (при отсутствии вакцинации и краснухи в анамнезе), рекомендуют прерывание беременности.

## **ПАТОГЕНЕЗ**

Место первичной репликации вируса неизвестно, но уже в инкубационном периоде развивается вирусемия, и вирус выделяется в окружающую среду с выдыхаемым аэрозолем, мочой и испражнениями. Вирус проникает в организм через слизистые оболочки верхних дыхательных путей. В дальнейшем вирус размножается в лимфатических узлах (этот процесс сопровождается полиаденопатией), а также в эпителии кожи, приводя к появлению сыпи. Вирус проникает через ГЭБ и плаценту. В результате активации продукции интерферонов, формирования клеточного и гуморального иммунитета циркуляция вируса прекращается, и наступает выздоровление. Однако у беременных и детей с врождённой краснухой вирус может просуществовать в организме длительное время.

При врождённой краснухе вирус попадает в плод через кровоток матери и инфицирует эпителий ворсинок хориона и эндотелий кровеносных сосудов плаценты, затем попадает в кровоток плода. При этом поражаются органы и ткани, находящиеся в процессе формирования, т.е. в так называемом критическом периоде внутриутробного развития (для мозга это 3–11-я неделя беременности, для глаз и сердца — 4–7-я, для органа слуха — 7–12-я неделя). Психомоторные нарушения плода развиваются при заболевании матери краснухой на 3–4-м месяце беременности. Сформировавшийся плод относительно устойчив к действию вируса. Частота поражения плода зависит от срока беременности. Заражение краснухой на 1–4-й неделе беременности приводит к поражению плода в 60% случаев, на 9–12-й неделе — в 15% случаев, на 13–16-й неделе — в 7% случаев. Чем раньше произошло инфицирование плода, тем тяжелее и многообразнее его поражения. В основе развития пороков и аномалий плода лежит способность вируса подавлять митотическую активность клеток и, в меньшей степени, его прямое цитопатологическое действие.

## **КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА**

### **Классификация**

Общепринятой классификации краснухи нет. Принято выделять приобретённую и врождённую краснуху. Приобретённую краснуху подразделяют на типичную, атипичную (без сыпи) и субклиническую (инаппарантную). Врождённую краснуху классифицируют в зависимости от преобладающего поражения (ЦНС, сердечно-сосудистая система, орган слуха, орган зрения). Типичные формы краснухи характеризуются определённой цикличностью течения инфекции со сменой периодов: инкубационного, продромального, высыпания (экзантема) и реконвалесценции.

Инкубационный период продолжается от 10 до 25 дней, в среднем — 16–20 дней. Продромальный (или катаральный) период — 1–3 дня. Период высыпания — 2–4 дня. Период реконвалесценции протекает, как правило, гладко, без осложнений.

### **Осложнения**

Осложнения наблюдают редко. Возможен доброкачественно протекающий полиартрит с поражением мелких и средних суставов, тромбоцитопеническая пурпура. Наиболее тяжёлое осложнение — энцефалит (менингоэнцефалит, энцефаломиелит), чаще развивающийся у взрослых. Энцефалит может сочетаться с тром-

боцитопенической пурпурой. Симптомы энцефалита появляются после усиления сыпи. Внезапно повышается температура тела, появляются генерализованные судороги, расстройства сознания вплоть до развития комы. Возможны менингеальные симптомы, делириозный синдром, парезы черепных нервов, конечностей, гиперкинезы, мозжечковая, диэнцефальная и бульбарная симптоматика, расстройства функций тазовых органов. В СМЖ обнаруживают повышение уровня белка и глюкозы при нормальном содержании лактата, у части больных двузначный смешанный или лимфоцитарный плеоцитоз. Возможен летальный исход.

### Летальность

Краснуха протекает доброкачественно. Единственной причиной летального исхода может стать энцефалит.

### ВРОЖДЁННАЯ КРАСНУХА

Инфекция плода может быть причиной самопроизвольного аборта, мёртворождения, рождения ребёнка с множественными пороками развития, проявлениями активного инфекционного процесса. К синдрому врождённой краснухи относят:

- ✧ пороки сердца:
  - незаращение артериального протока;
  - стеноз лёгочного ствола;
  - дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородки;
- ✧ поражения глаз:
  - жемчужную ядерную катаракту;
  - микрофтальмию;
  - врождённую глаукому;
  - ретинопатию;
- ✧ поражения ЦНС:
  - микроцефалию;
  - задержку умственного развития;
  - умственную отсталость;
  - параплегию;
  - аутизм;
- ✧ глухоту.

Дети часто рождаются с низкой массой тела, геморрагической синью, гепатоспленомегалией, гемолитической анемией, менингитом, поражением костей, однако все эти поражения обратимы. На втором десятилетии жизни возможно развитие медленной инфекции ЦНС — прогрессирующего краснушного панэнцефалита, проявляющегося снижением интеллекта, миоклонией, атаксией, эпилептическим синдромом и приводящего к смерти. Врождённая краснуха повышает риск развития инсулинозависимого сахарного диабета. При фетальном синдроме краснухи летальность составляет около 10%.

### ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливают на основании клинико-эпидемиологических данных и картины крови.

Для специфической диагностики используют РСК, РТГА, ИФА и РИФ в парных сыворотках. Определение специфических антител, относящихся к классу IgM, проводят не позднее 12-го дня после контакта с источником инфекции.

У подавляющего большинства больных удаётся выявить антитела в высоких титрах после 7–10-го дня болезни. Наличие краснухи доказывает нарастание титра антител во второй сыворотке по сравнению с первой в 4 раза и более.

В последние годы широко применяют метод ПЦР, особенно для диагностики врождённой краснухи.

**Дифференциальная диагностика**

Трудности возникают при дифференцировании краснухи с корью, особенно митигированной, псевдотуберкулёзом, инфекционным мононуклеозом, энтеровирусной экзантемой, внезапной экзантемой, токсикоаллергическим дерматитом (табл. 18-31).

**Таблица 18-31.** Дифференциальная диагностика краснухи

Нозологическая форма	Сходство	Различие
Корь	Лихорадка, сыпь, катаральные явления, полиаденопатия	Лихорадка от 3–4 до 10 сут, фебрильная, выражена интоксикация. Сыпь на 4–5-й день, характерна этапность высыпания. Элементы сыпи пятнисто-папулёзные, группируются, сливаются между собой. Катаральные явления резко выражены. Грубый кашель, склерит, конъюнктивит, слезотечение. Увеличены лимфатические узлы различных групп, однако затылочные — редко. До появления сыпи — пятна Бельского–Филатова–Коплика. Специфические антитела класса IgM
Псевдотуберкулёз (генерализованная форма)	Лихорадка, сыпь, катаральные явления, артралгия, полиаденопатия	Лихорадка высокая, продолжительная, выражена интоксикация, симптомы «капюшона», «перчаток», «носов». Боли в животе, диарея, артралгия в разгаре болезни, сыпь на 2–4-й дни болезни, скарлатиноподобная или пятнисто-папулёзная, преимущественно вокруг суставов, с последующим шелушением, микрополиаденопатия без вовлечения затылочных лимфатических узлов. Обнаружение специфических антител
Инфекционный мононуклеоз	Лихорадка, полиаденопатия, сыпь, возможны атипичные мононуклеары в крови	Лихорадка от 3–4 сут до 3–4 нед, увеличены преимущественно латеральные шейные лимфатические узлы, полиаденопатия продолжительная, до месяца и более. Сыпь, как правило (90%), появляется после приёма ампициллина на 2–4-й дни болезни и позже. Характерен тонзиллит, фарингит, возможен гепатит. В крови лейкоцитоз, содержание атипичных мононуклеаров более 10% в двух и более анализах; специфические антитела IgM к капсидному антигену; положительная реакция Хоффа–Бауэра
Энтеровирусная экзантема	Лихорадка, сыпь, лимфаденопатия, катаральные явления	Лихорадка фебрильная до 7 сут, умеренная интоксикация, гиперемия лица, сыпь на 2–3-й день лихорадки. Часто менингит, миалгия, герпангина. Увеличены преимущественно латеральные, шейные лимфатические узлы. Специфические антитела с нарастанием титра в 4 раза в парных сыворотках, положительные результаты ПЦР
Внезапная экзантема	Лихорадка, сыпь, лимфаденопатия	Лихорадка 3–5 сут, температура тела до 39 °C и выше. Сыпь после снижения температуры тела, преимущественно на туловище, увеличены заушные лимфатические узлы. Специфические антитела к HHV-4
Токсикоаллергический дерматит	Сыпь, полиаденопатия	Сыпь обильная, сливная, особенно вблизи суставов, лимфатические узлы мелкие, поражены лимфатические узлы различных групп, гингивит, стоматит

**Показания к консультации других специалистов**

При поражении ЦНС необходима консультация невролога.

**Пример формулировки диагноза**

В06.0. Краснуха, краснушный энцефалит, судорожный синдром.

## ЛЕЧЕНИЕ

Лечение типичной краснухи не требует назначения ЛС. При полиартрите показаны НПВС. При энцефалите рекомендуют лечение в ОРИТ. Дексаметазон в дозе 1,0 мг/кг, противосудорожные средства (диазепам, натрия оксидат, тиопентал натрия), ноотропы, петлевые диуретики, оксигенотерапия, коррекция гомеостаза, меглумина акридонат (циклоферон<sup>®</sup>, эффективность последнего не подтверждена).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Быстрыкова А.В. Краснуха // Инфекционные экзантемы у детей. — М., 1982. — С. 189–208.
- Вакцинация против краснухи // Вакцинация детей с нарушением в состоянии здоровья / Под общ. ред. М.П. Костинова. — М., 2002. — С. 96–97.
- Кочнева Е.А. Краснуха // Инфекционные болезни. — М., 2005. — С. 122–125.
- Панина О.А., Куприна Н.П., Еремеева И.Г., Михайлова Е.В. Серозные менингиты у детей // Клинические рекомендации. — СПб., 2007. — 27 с.
- Постовит В.А. Краснуха // Детские капельные инфекции у взрослых. — М., 1982. — С. 50–103.
- Скрипченко Н.В., Конев К.И., Росин Ю.А. и др. К вопросу о дифференцированном лечении серозных менингитов у детей // Педиатрия. — 2005. — № 6. — С. 37–44.
- Учайкин В.Ф., Шамшева О.В. Краснуха // Руководство по клинической вакцинологии. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — С. 185–189.

## ЭПИДЕМИЧЕСКИЙ ПАРОТИТ

Синонимы — паротитная инфекция, *parotitis epidemica*, свинка, заушница, «окопная» болезнь, «солдатская» болезнь.

Эпидемический паротит — острая антропонозная воздушно-капельная инфекционная болезнь, характеризующаяся преимущественным поражением слюнных желёз и других железистых органов (поджелудочной железы, половых желёз, щазе яичек и др.), а также ЦНС.

## КОДЫ ПО МКБ-10

- B26. Эпидемический паротит.
- B26.0†. Паротитный орхит.
- B26.1†. Паротитный менингит.
- B26.2†. Паротитный энцефалит.
- B26.3†. Паротитный панкреатит.
- B26.8. Эпидемический паротит с другими осложнениями.
- B26.9. Эпидемический паротит неосложнённый.

## ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель эпидемического паротита — вирус *Pneumophila parotiditis*, патогенный для человека и обезьян. Относится к парамиксовирусам (семейство *Paramyxoviridae*, род *Rubulavirus*), антигенно близок к вирусу парагриппа. Геном вируса эпидемического паротита представлен одноцепочечной спиралевидной РНК, окружённой нуклеокапсидом. Для вируса характерен выраженный полиморфизм: по форме он представляет округлые, сферические или неправильные элементы, а размеры могут варьировать от 100 до 600 нм. Обладает гемолитической, нейраминидазной и гемагглютинирующей активностью, связанной с гликопротеинами HN и F. Вирус хорошо культивируется на куриных эмбрионах, культуре почки морской свинки, обезьян, сирийского хомячка, а также клетках амниона человека, малоустойчив в окружающей среде, инактивируется при воздействии высокой температуры, при ультрафиолетовом облучении, высушивании, быстро разрушается в дезинфицирующих растворах (50% этилового спирта, 0,1% раство-



ра формалина и др.). При низкой температуре ( $-20^{\circ}\text{C}$ ) он может сохраняться в окружающей среде до нескольких недель. Антигенная структура вируса стабильна. Известен только один серотип вируса, имеющий два антигена: V (вирусный) и S (растворимый). Оптимальная pH среды для вируса — 6,5–7,0. Из лабораторных животных наиболее чувствительны к вирусу эпидемического паротита обезьяны, у которых удаётся воспроизвести заболевание путём введения вирусосодержащего материала в проток слюнной железы.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Эпидемический паротит традиционно относят к числу детских инфекций. При этом эпидемический паротит у грудных детей и в возрасте до 2 лет встречается редко. С 2 до 25 лет заболевание очень распространено, оно снова становится редким после 40 лет. Многие врачи относят эпидемический паротит к заболеванию школьного возраста и воинской повинности. Показатель заболеваемости в войсках США во время Второй мировой войны составил 49,1 на 1000 военнослужаших. В последние годы эпидемический паротит у взрослых встречается чаще в связи с проведением массовой вакцинации детей. У большей части вакцинированных уже через 5–7 лет концентрация защитных антител значительно снижается. Это способствует увеличению восприимчивости к заболеванию подростков и взрослых.

Источник возбудителя заболевания — больной эпидемическим паротитом человек, который начинает выделять вирус за 1–2 дня до появления первых клинических симптомов и до 9 дня болезни. При этом наиболее активное выделение вируса в окружающую среду происходит в первые 3–5 дней заболевания. Вирус выделяется из организма больного со слюной и мочой. Установлено, что вирус можно обнаружить в других биологических жидкостях больного: крови, грудном молоке, ликворе и в поражённой железистой ткани. Вирус передаётся воздушно-капельным путем. Интенсивность выделения вируса в окружающую среду небольшая из-за отсутствия катаральных явлений. Один из факторов, ускоряющих распространение вируса эпидемического паротита, — наличие сопутствующих ОРЗ, при которых в связи с кашлем и чиханием повышается выделение возбудителя в окружающую среду. Не исключена возможность заражения через предметы обихода (игрушки, полотенца), инфицированные слюной больного. Описан вертикальный путь передачи эпидемического паротита от больной беременной плоду. После исчезновения симптомов заболевания пациент не заразен. Восприимчивость к инфекции высокая (до 100%). «Вялый» механизм передачи возбудителя, длительная инкубация, большое количество больных стёртыми формами болезни, затрудняющее их выявление и изоляцию, приводит к тому, что вспышки эпидемического паротита в детских и подростковых коллективах протекают длительно, волнообразно на протяжении нескольких месяцев. Лица мужского пола болеют этим заболеванием в 1,5 раза чаще, чем женщины. Характерна сезонность: максимум заболеваемости приходится на март–апрель, минимум — на август–сентябрь. Среди взрослого населения эпидемические вспышки регистрируют чаще в закрытых и полужакрытых коллективах — казармах, общежитиях, корабельных командах. Подъёмы заболеваемости отмечают с периодичностью 7–8 лет. Эпидемический паротит относят к управляемым инфекциям. После введения в практику иммунизации заболеваемость значительно снизилась, но только в 42% стран мира вакцинация против эпидемического паротита включена в национальные прививочные календари. Из-за постоянной циркуляции вируса у 80–90% людей старше 15 лет обнаруживают противопаротитные антитела. Это свидетельствует о широком распространении этой инфекции, и считают, что в 25% случаях эпидемический паротит протекает инapparантно. После перенесённого заболевания у больных формируется стойкий пожизненный иммунитет, повторные заболевания встречаются крайне редко.

## ПРОФИЛАКТИКА

Больных эпидемическим паротитом изолируют из детских коллективов на 9 дней. Контактные лица (дети до 10 лет, не болевшие эпидемическим паротитом и невакцинированные) подлежат разобщению сроком на 21 день, а в случаях точного установления даты контакта — с 11-го по 21-й день. Проводят влажную уборку помещения с использованием дезинфицирующих средств и проветривание помещения. За детьми, имевшими контакт с больным, на период изоляции устанавливают врачебное наблюдение. Основу профилактики составляет вакцинопрофилактика в рамках национального календаря профилактических прививок России. Вакцинацию проводят паротитной культуральной живой сухой вакциной отечественного производства с учётом противопоказаний в 12 мес и ревакцинацией в 6 лет. Вакцину вводят подкожно в объёме 0,5 мл под лопатку или в наружную поверхность плеча. После введения вакцины возможны непродолжительная лихорадка, катаральные явления на 4–12 сут, очень редко — увеличение слюнных желёз и серозный менингит. Для экстренной профилактики невакцинированным против эпидемического паротита и неболевшим вакцину вводят не позже 72 ч после контакта с больным. Сертифицированы также паротитно-коревая культуральная живая сухая вакцина (производство — Россия) и вакцина против кори, эпидемического паротита и краснухи живая аттенуированная лиофилизированная (производство — Индия).

## ПАТОГЕНЕЗ

Вирус эпидемического паротита попадает в организм через слизистую оболочку верхних дыхательных путей и конъюнктиву. Экспериментально показано, что аппликация вируса на слизистую оболочку носа или щеки приводит к развитию заболевания. После проникновения в организм вирус размножается в клетках эпителия дыхательных путей и разносится с током крови по всем органам, из которых наиболее чувствительны к нему — слюнные, половые и поджелудочная железы, а также ЦНС. О гематогенном распространении инфекции свидетельствует ранняя вирусемия и поражение различных органов и систем, отдалённых друг от друга. Фаза вирусемии не превышает пяти дней. Поражение ЦНС и других железистых органов может наступать не только после, но и одновременно, раньше и даже без поражения слюнных желёз (последнее наблюдают очень редко). Характер морфологических изменений в поражённых органах изучен недостаточно. Установлено, что преобладает поражение соединительной ткани, а не железистых клеток. При этом для острого периода типично развитие отёка и лимфоцитарной инфильтрации интерстициального пространства железистой ткани, однако вирус эпидемического паротита одновременно может поражать и саму железистую ткань. В ряде исследований показано, что при орхите, помимо отёка, поражается и паренхима яичек. Это обуславливает уменьшение выработки андрогенов и приводит к нарушению сперматогенеза. Сходный характер поражения описан и для поражения поджелудочной железы, результатом чего может быть атрофия островкового аппарата с развитием сахарного диабета.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Общепринятая классификация эпидемического паротита отсутствует. Это объясняют различной трактовкой специалистами проявлений болезни. Ряд авторов считают характерным проявлением болезни только поражение слюнных желёз, а поражение нервной системы и других железистых органов — как осложнения или проявления атипичного течения болезни.

Патогенетически обоснована позиция, согласно которой поражения не только слюнных желёз, но и другой локализации, вызванные вирусом эпидемического паротита, следует рассматривать именно как проявления, а не осложнения

болезни. Тем более что они могут манифестовать изолированно без поражения слюнных желёз. В то же время поражения различных органов как изолированные проявления паротитной инфекции наблюдают редко (атипичная форма болезни). С другой стороны, стёртую форму болезни, которую диагностировали до начала плановой вакцинации практически во время каждой вспышки болезни в детском и подростковом коллективе и при плановых осмотрах, нельзя признать атипичной. Бессимптомную инфекцию не рассматривают как болезнь. В классификации следует отразить и нередкие неблагоприятные отдалённые последствия эпидемического паротита. Критерии тяжести в эту таблицу не включены, так как они совершенно различны при разных формах болезни и не имеют нозологической специфики. Осложнения редки и не имеют характерных особенностей, поэтому их в классификации не рассматривают. Клиническая классификация эпидемического паротита включает следующие клинические формы.

- Типичная.
  - ✧ С изолированным поражением слюнных желёз:
    - клинически выраженная;
    - стёртая.
  - ✧ Комбинированная:
    - с поражением слюнных желёз и других железистых органов;
    - с поражением слюнных желёз и нервной системы.
- Атипичная (без поражения слюнных желёз).
  - ✧ С поражением железистых органов.
  - ✧ С поражением нервной системы.

Исходы болезни.

- Полное выздоровление.
- Выздоровление с резидуальной патологией:
  - ✧ сахарный диабет;
  - ✧ бесплодие;
  - ✧ поражение ЦНС.

Инкубационный период составляет от 11 до 23 дней (чаще 18–20). Часто развёрнутой картине болезни предшествует продромальный период.

У некоторых больных (чаще у взрослых) за 1–2 дня до развития типичной картины наблюдают продромальные явления в виде разбитости, недомогания, гиперемии ротоглотки, боли в мышцах, головной боли, нарушения сна и аппетита. Типично острое начало, озноб и повышение температуры до 39–40 °С. Один из ранних признаков заболевания — болезненность за мочкой уха (симптом Филатова). Припухлость околоушной железы чаще появляется к концу суток или на второй день болезни сначала с одной стороны, а через 1–2 дня у 80–90% больных — с другой. При этом обычно отмечают шум в ушах, боли в области уха, усиливающиеся при жевании и разговоре, возможен тризм. Увеличение околоушной железы хорошо заметно. Железа заполняет ямку между сосцевидным отростком и нижней челюстью. При значительном увеличении околоушной железы ушная раковина оттопыривается и мочка уха поднимается кверху (отсюда народное название «свинка»). Отёк распространяется в трёх направлениях: вперёд — на щёку, вниз и кзади — на шею и вверх — на область сосцевидного отростка. Отёчность особенно заметна при осмотре больного со стороны затылка. Кожа над поражённой железой напряжена, обычной окраски, при пальпации железа имеет тестовую консистенцию, умеренно болезненна. Максимальной степени отёчность достигает на 3–5-й день заболевания, затем постепенно уменьшается и исчезает, как правило, на 6–9-й день (у взрослых на 10–16-й день). В этот период саливация снижена, слизистая оболочка полости рта сухая, больные жалуются на жажду. Стенонов проток отчётливо виден на слизистой оболочке щеки в виде гиперемизированного отёчного колечка (симптом Мурсу). В большинстве случаев в процесс вовлекают-

ся не только околоушные, но и поднижнечелюстные слюнные железы, которые определяют в виде слабоболлезненных веретенообразных припухлостей тестовой консистенции, при поражении подъязычной железы припухлость отмечают в подбородочной области и под языком. Поражение только подчелюстных (субмаксиллит) или подъязычных желез наблюдают крайне редко. Внутренние органы при изолированном паротите, как правило, не изменены. В ряде случаев у больных отмечают тахикардию, шум на верхушке и приглушение тонов сердца, гипотонию. Поражение ЦНС проявляется головной болью, бессонницей, адинамией. Общая продолжительность лихорадочного периода составляет чаще 3–4 дня, в тяжёлых случаях — до 6–9 дней.

Частый симптом эпидемического паротита у подростков и взрослых — поражение яичек (орхит). Частота паротитного орхита напрямую зависит от тяжести заболевания. При тяжёлых и среднетяжёлых формах он возникает приблизительно в 50% случаях. Возможен орхит без поражения слюнных желёз. Признаки орхита отмечают на 5–8-й день болезни на фоне снижения и нормализации температуры. При этом состояние больных вновь ухудшается: температура тела повышается до 38–39 °С, появляется озноб, головная боль, возможные тошнота и рвота. Отмечают сильные боли в области мошонки и яичка, иногда иррадиирующие в нижние отделы живота. Яичко увеличивается в 2–3 раза (до размера гусиного яйца), становится болезненным и плотным, кожа мошонки гиперемирована, часто — с синюшным оттенком. Чаще поражается одно яичко. Выраженные клинические проявления орхита сохраняются 5–7 дней. Затем боли исчезают, яичко постепенно уменьшается в размерах. В дальнейшем можно отметить признаки его атрофии. Почти у 20% больных орхит сочетается с эпидидимитом. Придаток яичка пальпируется как продолговатая болезненная припухлость. Это состояние приводит к нарушению сперматогенеза. Получены данные о стёртой форме орхита, которая также может быть причиной мужского бесплодия. При паротитном орхите описан инфаркт лёгкого вследствие тромбоза вен простаты и тазовых органов. Ещё более редкое осложнение паротитного орхита — приапизм. У женщин может развиваться оофорит, бартолинит, мастит. Нечасто встречается у пациентов женского пола в постпубертатный период оофорит, не влияющий на фертильность и не приводящий к стерильности. Следует заметить, что мастит может развиваться и у мужчин.

Частое проявление эпидемического паротита — острый панкреатит, часто протекающий бессимптомно и диагностируемый только на основании повышения активности амилазы и диастазы в крови и моче. Частота развития панкреатита, по данным различных авторов, варьирует в широких пределах — от 2 до 50%. Чаще он развивается у детей и подростков. Такой разброс данных связан с использованием различных критериев диагностики панкреатита. Панкреатит развивается обычно на 4–7-й день болезни. Наблюдают тошноту, многократную рвоту, диарею, боли опоясывающего характера в средней части живота. При выраженном болевом синдроме иногда отмечают напряжение мышц живота и симптомы раздражения брюшины. Характерно значительное повышение активности амилазы (диастазы), сохраняющееся до одного месяца, тогда как другие симптомы заболевания исчезают уже через 5–10 дней. Поражение поджелудочной железы может приводить к атрофии островкового аппарата и развитию диабета.

В редких случаях возможно поражение и других железистых органов, обычно в сочетании со слюнными железами. Описаны тиреоидит, паратиреоидит, дакриoadениты, тимоидит.

Поражение нервной системы — одно из частых и существенных проявлений паротитной инфекции. Чаще всего наблюдают серозный менингит. Возможны также менингоэнцефалит, невриты черепных нервов, полирадикулоневрит. Клиническая картина паротитного менингита полиморфна, поэтому критерием диагностики может быть только выявление воспалительных изменений СМЖ.

Возможны случаи эпидемического паротита, протекающие с синдромом менингизма, при интактности СМЖ. Напротив, часто без наличия менингеальных симптомов отмечают воспалительные изменения СМЖ, поэтому данные о частоте менингитов, по данным различных авторов, варьируют от 2–3 до 30%. Между тем своевременная диагностика и лечение менингита и других поражений ЦНС существенно влияет на отдалённые последствия болезни.

Менингит чаще наблюдают у детей в возрасте 3–10 лет. В большинстве случаев он развивается на 4–9-й день болезни, т.е. в разгаре поражения слюнных желёз или на фоне стихания болезни. Однако возможно и появление симптомов менингита одновременно с поражением слюнных желёз и даже раньше. Возможны случаи менингита без поражения слюнных желёз, в редких случаях — в сочетании с панкреатитом. Начало менингита характеризуется быстрым повышением температуры тела до 38–39,5 °С, сопровождающимся интенсивной головной болью диффузного характера, тошнотой и частой рвотой, гиперестезией кожи. Дети становятся вялыми, адинамичными. Уже в первые сутки заболевания отмечают менингеальные симптомы, которые выражены умеренно, часто не в полном объёме, например, только симптом посадки («треножника»). У детей младшего возраста возможны судороги, потеря сознания, у старших детей — психомоторное возбуждение, бред, галлюцинации. Общемозговая симптоматика обычно регрессирует в течение 1–2 сут. Сохранение в течение более длительного времени свидетельствует о развитии энцефалита. Существенную роль в развитии менингеальной и общемозговой симптоматики играет внутричерепная гипертензия с повышением ЛД до 300–600 мм вод.ст. Осторожная по каплям эвакуация СМЖ во время люмбальной пункции до нормального уровня ЛД (200 мм вод.ст.) сопровождается выраженным улучшением состояния больного (прекращение рвоты, прояснение сознания, уменьшение интенсивности головной боли).

СМЖ при паротитном менингите прозрачная или опалесцирующая, плеоцитоз составляет 200–400 в 1 мкл. Содержание белка повышено до 0,3–0,6/л, иногда до 1,0–1,5/л, редко наблюдают сниженный или нормальный уровень белка. Цитоз, как правило, лимфоцитарный (90% и выше), в 1–2-й дни болезни может быть смешанным. Концентрация глюкозы в плазме крови — в пределах нормальных значений или повышена. Санация ликвора происходит позже регресса менингеального синдрома, к 3-й нед болезни, но может затягиваться, особенно у детей старшего возраста, до 1–1,5 мес.

При менингоэнцефалите через 2–4 дня после развития картины менингита на фоне ослабления менингеальных симптомов нарастает общемозговая симптоматика, появляются очаговые симптомы: сглаженность носогубной складки, девиация языка, оживление сухожильных рефлексов, анизорефлексия, мышечный гипертонус, пирамидные знаки, симптомы орального автоматизма, клонусы стоп, атаксия, интенционный тремор, нистагм, преходящий гемипарез. У детей младшего возраста возможны мозжечковые расстройства. Паротитный менингит и менингоэнцефалит протекают доброкачественно. Как правило, наступает полное восстановление функций ЦНС, однако иногда может сохраняться внутричерепная гипертензия, астенизация, снижение памяти, внимания, слуха.

На фоне менингита, менингоэнцефалита, иногда изолированно, возможно развитие невритов черепных нервов, чаще всего VIII пары. При этом отмечают головокружение, рвоту, усиливающиеся при перемене положения тела, нистагм. Больные стараются лежать неподвижно с закрытыми глазами. Эти симптомы связаны с поражением вестибулярного аппарата, но возможен и кохлеарный неврит, для которого характерно появление шума в ухе, снижение слуха, преимущественно в зоне высоких частот. Процесс обычно односторонний, но часто полного восстановления слуха не происходит. Следует иметь в виду, что при резко выраженном

паротите кратковременное снижение слуха возможно за счёт отёка наружного слухового прохода.

Полирадикулоневрит развивается на фоне менингита или менингоэнцефалита, ему всегда предшествует поражение слюнных желёз. При этом характерно появление корешковых болей и симметричных парезов преимущественно дистальных отделов конечностей, процесс обычно обратим, возможно и поражение дыхательной мускулатуры.

Иногда, обычно на 10–14-й день заболевания, чаще у мужчин, развивается полиартрит. В основном поражаются крупные суставы (плечевые, коленные). Процесс, как правило, обратим, заканчивается полным выздоровлением в течение 1–2 нед.

Осложнения (ангина, отит, ларингит, нефрит, миокардит) встречаются крайне редко. Изменения крови при эпидемическом паротите незначительны и характеризуются лейкопенией, относительным лимфоцитозом, моноцитозом, увеличением СОЭ, у взрослых иногда отмечают лейкоцитоз.

### ДИАГНОСТИКА

Диагностика основана, главным образом, на характерной клинической картине и эпидемиологическом анамнезе, и в типичных случаях трудностей не вызывает (рис. 18-2). Из лабораторных методов подтверждения диагноза наиболее доказательно выделение вируса эпидемического паротита из крови, секрета околоушной железы, мочи, СМЖ и глоточных смывов, однако на практике это не используют.

В последние годы чаще стали применять серологические методы диагностики, наиболее часто используют ИФА, РСК и РТГА. Высокий титр IgM и низкий титр IgG в острый период инфекции может служить признаком эпидемического паротита. Окончательно подтвердить диагноз можно через 3–4 нед при повторном исследовании титра антител, при этом увеличение титра IgG в 4 раза и более имеет диагностическое значение. При использовании РСК и РТГА возможны перекрёстные реакции с вирусом парагриппа.

В последнее время были разработаны методы диагностики с использованием ПЦР вируса эпидемического паротита. Для диагностики часто определяют активность амилазы и диастазы в крови и моче, содержание которых повышается у большинства больных. Это особенно важно не только для диагностики панкреатита, но и косвенного подтверждения паротитной этиологии серозных менингитов.

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику эпидемического паротита в первую очередь следует проводить с бактериальными паротитами, слюнно-каменной болезнью (табл. 18-32). Увеличение слюнных желёз также отмечается при саркоидозе и опухолях. Паротитный менингит дифференцируют с серозными менингитами энтеровирусной этиологии, лимфоцитарным хориоменингитом, иногда туберкулёзным менингитом. При этом особое значение имеет повышение активности панкреатических ферментов в крови и моче при паротитном менингите. Наибольшую опасность представляют случаи, когда отёк подкожной клетчатки шеи и лимфаденит, встречающийся при токсических формах дифтерии ротоглотки (иногда при инфекционном мононуклеозе и герпесвирусных инфекциях), врач принимает за паротит. Острый панкреатит следует дифференцировать с острыми хирургическими заболеваниями брюшной полости (аппендицитом, острым холециститом).

Паротитный орхит дифференцируют с туберкулёзным, гонорейным, травматическим и бруцеллёзным орхитом.



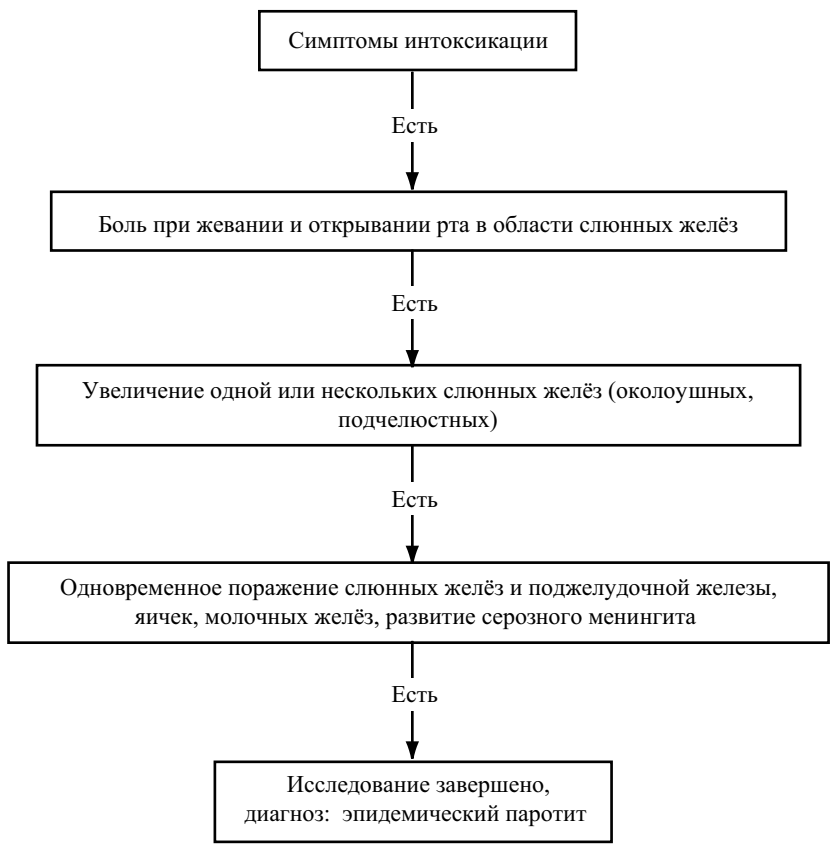


Рис. 18-2. Алгоритм диагностики паротитной инфекции у взрослых.

Таблица 18-32. Дифференциальная диагностика эпидемического паротита

Признаки	Нозологическая форма		
	эпидемический паротит	бактериальный паротит	сиалолитиаз
Начало	Острое	Острое	Постепенное
Лихорадка	Предшествует местным изменениям	Появляется одномоментно или позднее местных изменений	Не характерна
Односторонность поражения	Двустороннее, возможно поражение других слюнных желёз	Как правило, одностороннее	Обычно одностороннее
Боли	Не характерны	Характерны	Колющие, приступообразные
Локальная болезненность	Незначительная	Выраженная	Незначительная
Кожа над железой	Обычной окраски, напряжена	Гиперемирована	Не изменена



Консистенция	Плотноватая	Плотная, в дальнейшем — флюктуация	Плотная
Стенозов проток	Симптом Мурсу	Гиперемия, гнойное отделяемое	Слизистое отделяемое
Картина крови	Лейкопения, лимфоцитоз, СОЭ — без изменений	Нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, увеличение СОЭ	Нет характерных изменений

### Показания к консультации других специалистов

При наличии неврологической симптоматики показана консультация невролога, при развитии панкреатита (боли в животе, рвота) — хирурга, при развитии орхита — уролога.

### Пример формулировки диагноза

В26, В26.3. Эпидемический паротит, панкреатит, среднетяжёлое течение болезни.

### ЛЕЧЕНИЕ

Госпитализируют больных из закрытых детских коллективов (детские дома, интернаты, воинские части). Как правило, больных лечат на дому. Госпитализация показана при тяжёлом течении болезни (гипертермия свыше 39,5 °С, признаки поражения ЦНС, панкреатита, орхита). В целях уменьшения риска развития осложнений вне зависимости от тяжести течения заболевания весь период лихорадки пациенты должны соблюдать постельный режим. Показано, что у мужчин, не соблюдавших постельный режим в первые 10 дней болезни, орхиты развивались в 3 раза чаще. В острый период заболевания (до 3–4-го дня болезни) больные должны получать только жидкую и полужидкую пищу. Учитывая нарушения саливации, большое внимание следует уделять уходу за полостью рта, а в период реконвалесценции необходимо проводить стимуляцию секреции слюны, используя, в частности, лимонный сок. Для профилактики панкреатитов целесообразна молочно-растительная диета (стол № 5). Показано обильное питьё (морсы, соки, чай, минеральная вода). При головной боли назначают метамизол натрия, ацетилсалициловую кислоту, парацетамол. Целесообразно назначать десенсибилизирующие препараты. Для уменьшения местных проявлений болезни на область слюнных желёз назначают светотеплолечение (лампа-соллюкс). При орхите применяют преднизолон в течение 3–4 дней в дозе 2–3 мг/кг в сутки с последующим уменьшением дозы на 5 мг ежедневно. Обязательно ношение суспензория в течение 2–3 нед для обеспечения приподнятого положения яичек. При остром панкреатите назначают щадящую диету (в первые сутки — голодную диету). Показан холод на живот. Для уменьшения болевого синдрома вводят анальгетики, применяют апротинин. При подозрении на менингит показана люмбальная пункция, которая имеет не только диагностическое, но и лечебное значение. При этом также назначают анальгетики, дегидратационную терапию с использованием фуросемида (лазикс\*) в дозе 1 мг/кг в сутки, ацетазоламида. При выраженном общемозговом синдроме назначают дексаметазон по 0,25–0,5 мг/кг в сутки в течение 3–4 дней при менингоэнцефалите — ноотропные средства курсами по 2–3 нед.

### Прогноз

Благоприятный, летальные исходы редки (1 на 100 тыс. заболевших эпидемическим паротитом). У некоторых больных возможно развитие эпилепсии, глухоты, сахарного диабета, снижение потенции, атрофии яичек с последующим развитием азооспермии.

### Примерные сроки нетрудоспособности

Сроки нетрудоспособности определяют в зависимости от клинического течения эпидемического паротита, наличия менингита и менингоэнцефалита, панкреатита, орхита и других специфических поражений.

### Диспансеризация

Не регламентирована. Её проводит врач-инфекционист в зависимости от клинической картины и наличия осложнений. При необходимости привлекают специалистов других специальностей (эндокринологов, неврологов и т.д.).

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Инфекционные болезни у детей: Пер с англ. / Под ред. Д. Мари. — М.: Практика, 2006.  
Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. Инфекционные болезни и вакцинопрофилактика у детей: Учебник. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.  
Юшук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. — М.: Медицина, 2007. — 1032 с.

## НАТУРАЛЬНАЯ ОСПА

Натуральная оспа (лат. *variola*, *variola major*) — антропонозная, особо опасная вирусная инфекция с аэрозольным механизмом передачи возбудителя, характеризующаяся тяжёлой интоксикацией, двухволновой лихорадкой и везикулёзно-пустулёзными экзантемой и энантемой.

### КОД ПО МКБ-10

B03. Оспа.

### ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель натуральной оспы — крупный ДНК-содержащий вирус *Orthopoxvirus variola* семейства *Poxviridae* рода *Orthopoxvirus*. Размеры кирпичеобразных вирионов — 250–300×200×250 нм. Вирион имеет сложное строение (рис. 18-3, см. ☞). Снаружи расположена оболочка, которая формируется при выходе из клетки. Наружная липопротеидная мембрана, включающая гликопротеиды, собирается в цитоплазме вокруг сердцевины. Нуклеопротеидный комплекс, заключённый во внутреннюю мембрану, состоит из белков и одной молекулы двухцепочечной линейной ДНК с ковалентно замкнутыми концами.

Вирус имеет четыре основных антигена: ранний ES-антиген, формирующийся до начала синтеза вирусной ДНК; родоспецифический LS-антиген, относящийся к неструктурным полипептидам; группоспецифический нуклеопротеидный NP-антиген (продуцирует образование вируснейтрализующих антител), состоящий из ряда структурных полипептидов; видоспецифический гемагглютинин — гликопротеид, локализующийся в липопротеидной оболочке вириона.

Основные биологические свойства, имеющие значение при лабораторной диагностике натуральной оспы:

- ✦ при размножении в цитоплазме эпителиальных клеток образуются специфические цитоплазматические включения — включения В (виросомы) или тельца Гварниери (рис. 18-4, см. ☞);
- ✦ на хорион-аллантоисной оболочке куриных эмбрионов вирус размножается с образованием чётко ограниченных мономорфных куполообразных оспин белого цвета (рис. 18-5, см. ☞);
- ✦ обладает умеренной гемагглютинирующей активностью;
- ✦ вызывает цитопатическое действие и феномен гемадсорбции в клетках перививаемой линии почек эмбриона свиньи.

Возбудитель натуральной оспы высоко устойчив к воздействию факторов окружающей среды. В оспенных корках при комнатной температуре вирус сохраняется

до 17 мес; при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  — 26 лет (срок наблюдения), в сухой среде при  $100^{\circ}\text{C}$  инактивируется через 10–15 мин, при  $60^{\circ}\text{C}$  — через 1 ч. Погибает под действием 1–2% раствора хлорамина через 30 мин, 3% раствора фенола — через 2 ч.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источник и резервуар возбудителя — больной с последних дней инкубационного периода до полного выздоровления (максимальную опасность больные представляют с 3–8-го дня болезни).

Механизм заражения — аэрозольный. Передача возбудителя происходит воздушно-капельным или воздушно-пылевым путём. Факторы передачи: инфицированные вирусом воздух, пыль, нательное и постельное белье. Возможно заражение через конъюнктиву, повреждённую кожу; у беременных — трансплацентарное заражение плода. Эпидемическую опасность также представляют трупы умерших от оспы. Естественная восприимчивость людей достигает 95%. После перенесённого заболевания, как правило, развивается стойкий иммунитет, но возможно и повторное заболевание (у 0,1–1% переболевших). Натуральная оспа — высококонтагиозное заболевание. Высокий уровень заболеваемости с эпидемическим характером и циклическими подъёмами через каждые 6–8 лет регистрировался в странах Африки, Южной Америки и Азии. Чаще заражались дети в возрасте 1–5 лет. В эндемичных странах подъём заболеваемости отмечался в зимне-весенний период.

26 октября 1977 г. был зарегистрирован последний случай оспы. В 1980 г. ВОЗ сертифицировала ликвидацию оспы во всём мире. Комитет ВОЗ по ортопоксвирусным инфекциям в 1990 г. рекомендовал в виде исключения проводить вакцинацию исследователям, работающим с патогенными ортопоксвирусами (в том числе с вирусом натуральной оспы) в специализированных лабораториях и в очагах оспы обезьян.

При выявлении больных натуральной оспой или при подозрении на заболевание устанавливают режимно-ограничительные мероприятия (карантин) в полном объёме. Контактных лиц изолируют в специализированное наблюдательное отделение на 14 дней. Для экстренной профилактики применяют метисазон и рибавирин (виразол) в терапевтических дозах с одновременным применением оспенной вакцины<sup>1</sup>.

## ПАТОГЕНЕЗ

При аэрозольном механизме заражения поражаются клетки слизистой оболочки носоглотки, трахеи, бронхов и альвеол. В течение 2–3 дней вирус накапливается в лёгких и проникает в регионарные лимфатические узлы, где активно реплицируется. По лимфатическим и кровеносным путям (первичная виремия) он попадает в селезёнку, печень и свободные макрофаги лимфатической системы, в которых размножается. Через 10 дней развивается вторичная виремия, инфицируются клетки кожи, почек, ЦНС, других внутренних органов и появляются первые признаки болезни. Характерный для вируса тропизм к клеткам кожи и слизистых оболочек приводит к развитию типичных оспенных элементов. В паренхиматозных органах развиваются изменения дистрофического характера. При геморрагической оспе поражаются сосуды с развитием ДВС.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период длится в среднем 10–14 дней (от 5 до 24 дней). При вариолоиде — 15–17 дней, при алястриме — 16–20 дней.

<sup>1</sup> В РФ вакцина не сертифицирована.

## Классификация

Существует несколько клинических классификаций. Наибольшее распространение получила классификация *Rao* (1972), признанная комитетами ВОЗ (табл. 18-33), и классификация по степени тяжести клинических форм (табл. 18-34).

**Таблица 18-33.** Классификация клинических типов большой оспы (*variola major*) с основными особенностями течения по *Rao* (1972)

Тип (форма)	Подтипы (вариант)	Клинические особенности	Летальность, %	
			у невакцинированных**	у вакцинированных***
Обычная	Сливная	Сливная сыпь* на лице и разгибательных поверхностях конечностей, дискретная — на остальных частях тела	62,0	26,3
	Полусливная	Сливная сыпь на лице и дискретная — на теле и конечностях	37,0	8,4
	Дискретная	Оспины рассеяны по всему телу. Между ними — неизменённая кожа	9,3	0,7
Модифицированная (вариолоид)	Сливная Полусливная Дискретная	Отличается ускоренным течением и отсутствием явлений интоксикации	0	0
Оспа без сыпи	—	На фоне лихорадки и продромальных симптомов оспенная сыпь отсутствует. Диагноз подтверждается серологически	0	0
Плоская	Сливная Полусливная Дискретная	Плоские элементы сыпи	96,5	66,7
Геморрагическая	Ранняя	Геморрагии на коже и слизистых оболочках уже в продромальной стадии	100,0	100,0
	Поздняя	Геморрагии на коже и слизистых оболочках после возникновения сыпи	96,8	89,8

Примечание. \* — элементы сыпи проходят характерную эволюцию (макула → папула → везикула → пустула → корки); \*\* — общее количество наблюдений — 3544; \*\*\* — общее количество наблюдений — 3398.

**Таблица 18-34.** Классификация по степени тяжести клинических форм натуральной оспы с основными особенностями течения

Форма	Степень тяжести	Клинические особенности
<b>«Большая оспа» (<i>Variola major</i>)</b>		
Геморрагическая ( <i>Variola haemorrhagica s. nigra</i> )	Тяжёлая	1. Оспенная пурпура ( <i>Purpura variolosa</i> ): геморрагии отмечаются уже в продромальном периоде. Возможен летальный исход до возникновения сыпи 2. Геморрагическая пустулёзная сыпь — «чёрная оспа» ( <i>Variola haemorrhagica pustulosa — variola nigra</i> ): явления геморрагического диатеза возникают в период нагноения пустул
Сливная ( <i>Variola confluens</i> )	Тяжёлая	Элементы сыпи сливаются с образованием сплошных пузырей, наполненных гноем
Обычная ( <i>Variola vera</i> )	Среднетяжёлая	Классическое течение
Вариолоид — оспа у привитых ( <i>Variolosis</i> )	Лёгкая	В продромальный период симптомы выражены слабо. Субфебрильная лихорадка длится 3–5 сут. Период высыпаний наступает на 2–4-е сутки болезни: макулы превращаются в папулы и везикулы без образования пустул
Оспа без сыпи ( <i>Variola sine exanthemate</i> )	Лёгкая	Общая интоксикация, головная боль, миалгии и боль в крестце слабо выражены. Температура тела субфебрильная. Диагноз подтверждается серологически
Оспа без температуры ( <i>Variola afebrilis</i> )	Лёгкая	Симптомы интоксикации отсутствуют. Ускоренное течение
<b>«Малая оспа» (<i>Variola minor</i>)</b>		
Аластрим — «белая оспа» ( <i>Alastrim</i> )	Лёгкая	В продромальный период выражены все симптомы, но на 3-и сутки от начала заболевания температура нормализуется и возникает пузырьчатая сыпь, придающая коже вид «покрытой брызгами известкового раствора». Пустулы не образуются. Вторая лихорадочная волна отсутствует

**Основные симптомы и динамика их развития**

Течение заболевания разделяют на четыре периода: продромальный (2–4-е сутки), период высыпаний (4–5 сутки), период нагноения (7–10-е сутки) и реконвалесценцию (30–40 сутки). В продромальный период внезапно с ознобом повышается температура до 39–40 °С, возникает сильная головная боль, миалгия, боль в поясничной области и животе, тошнота, иногда рвота. У некоторых больных на 2–3-и сутки в области бедренного треугольника Симона и грудных треугольников появляется кореподобная или скарлатиноподобная продромальная сыпь (*rose rash*). С 3–4-х суток болезни на фоне снижения температуры возникает истинная сыпь, свидетельствующая о начале периода высыпаний. Сыпь распространяется центробежно: лицо → туловище → конечности. Элементы сыпи проходят характерную эволюцию: макула (пятно розового цвета) → папула → везикула (многокамерные пузырьки с пупковидным втяжением в центре, окружённые зоной гиперемии) → пустула → корки. На одном участке сыпь всегда мономорфная. На лице и конечностях, включая ладонные и подошвенные поверхности, элементов экзантемы больше (рис. 18-6, 18-7, см. ☞). Энантема характеризуется быстрым превращением везикул в эрозии и язвы, что сопровождается болезненностью при жевании, глотании и мочеиспускании. С 7–9-х суток, в период нагноения, везикулы превращаются в пустулы. Резко повышается температура, нарастают явления интоксикации.

К 10–14-м суткам пустулы начинают подсыхать и превращаться в желтовато-бурые, затем чёрные корки, что сопровождается мучительным кожным зудом. К 30–40-м суткам болезни, в период реконвалесценции, происходит шелушение, иногда пластинчатое, и отпадение корок с образованием рубчиков лучистого строения розового цвета, впоследствии бледнеющих, придающих коже шероховатый вид.

### Осложнения

- Первичные: ИТШ, энцефалит, менингоэнцефалит, панофтальмит.
- Вторичные (связаны с присоединением бактериальной инфекции): ирит, кератит, сепсис, бронхопневмония, плеврит, эндокардит, флегмоны, абсцессы и др.

### Летальность

Летальность при классической (обычной) натуральной оспе и алястриме (рис. 18-8, см. ☼) среди непривитых в среднем составляла соответственно 28% и 2,5%. При геморрагической и плоской оспе погибало 90–100% больных, при сливной — 40–60%, а при среднетяжёлой — 9,5%. При вариолоиде, оспе без сыпи и оспе без температуры летальных исходов не зарегистрировано.

### ДИАГНОСТИКА

Вирусологическое исследование соскобов с папул, содержимого элементов сыпи, мазков изо рта, из носоглотки проводят на куриных эмбрионах или чувствительных клеточных культурах с обязательной идентификацией в РН. Для выявления антигенов вируса в исследуемом материале и обнаружения специфических антител в сыворотке крови, взятой при госпитализации и через 10–14 сут, используют ИФА.

### Дифференциальная диагностика

Натуральную оспу необходимо дифференцировать с ветряной оспой (рис. 18-9, 18-10, см. ☼), оспой обезьян (табл. 18-11, см. ☼), везикулёзным риккетсиозом (отличается первичным аффектом и регионарным лимфаденитом), пузырчатками неясной этиологии (характерен симптом Никольского и наличие в мазках-отпечатках акантолитических клеток). В продромальный период и при оспенной пурпуре — с лихорадочными заболеваниями, сопровождающимися мелкоточечной пятнистой или петехиальной сыпью (менингококкемия, корь, скарлатина, ГЛ).

**Таблица 18-35.** Дифференциально-диагностические признаки натуральной оспы, оспы обезьян и ветряной оспы

Признак	Нозологические формы		
	натуральная оспа	ветряная оспа	оспа обезьян
Особенности продромального периода			
Длительность	2–4 дня	1–2 дня	2–3 дня
Температура тела	39,0–40,0 °C	37,5–38,5 °C	38,0–39,5 °C
Головная боль	Сильная	Умеренная	Сильная
Боль в поясничной области и крестце	Сильная	Умеренная (у детей не бывает)	Нет
Боль в горле	Нет	Нет	Умеренная

Лимфаденит	Нет	Нет	Регионарный (чаще двусторонний)
Генерализованная лимфаденопатия	Нет	Нет	Иногда
«Предвестниковая сыпь»	На 2-3-й день	Нет	Чаще — нет, редко — на 2-й день
Характер типичной экзантемы			
Сроки появления от начала болезни	4-5-й день	2-3-й день	2-4-й день
Температурный фон	Снижение температуры тела	Нормальная или повышенная	Снижение температуры тела
Этапность появления элементов	На лице, затем — на предплечьях, туловище, конечностях, ладонях и подошвах	На любых участках тела, кроме ладоней и подошв	На лице, затем — на руках, туловище, конечностях, ладонях и подошвах
Однотипность элементов	Мономорфная	Полиморфная	Мономорфная
Вторичные подсыпания	Нет	3-4 волны через 24-48 ч	Нет
Эволюция развития элементов сыпи	Макула → папула → многокамерная везикула → пустула → корки → рубец	Макула → папула → везикула → пустула (очень редко) → корки	Макула → папула → везикула → пустула → корки → рубец (небольшой)
Биологические маркёры			
Внутриклеточные включения	Цитоплазматические — тельца Гварниери	Ядерные — тельца Арагао	Цитоплазматические — включения В
Поражения на хорион-аллантоисной оболочке куриных эмбрионов	Мономорфные белые куполообразные чётко ограниченные	Не образуются	Мелкие с центральной геморрагией; крупные белые единичные
Предельная температура развития оспин на хорион-аллантоисной оболочке	38,5 °C для <i>O. variola</i> var. <i>majoris</i> (37,5 °C для <i>O. variola</i> var. <i>minoris</i> — вируса алястрима)	–	39,0 °C
Гемагглютинирующая активность	Слабо выражена	Отсутствует	Высокая
Цитопатическое действие и феномен гемадсорбции при культивировании	Да	–	Нет

## ЛЕЧЕНИЕ

### Режим. Диета

Больные госпитализируются на 40 дней от начала болезни. Режим постельный (длится до отпадения корочек). Для уменьшения зуда кожи рекомендуются воздушные ванны. Диета — механически и химически щадящая (стол № 4).



## Медикаментозная терапия

Этиотропная терапия:

- ✧ метисазон по 0,6 г (дети — по 10 мг на 1 кг массы тела) 2 раза в день в течение 4–6 суток;
- ✧ рибавирин (виразол) — по 100–200 мг/кг 1 раз в сутки в течение 5 дней;
- ✧ противоопухолевый иммуноглобулин<sup>®</sup> — по 3–6 мл внутримышечно;
- ✧ профилактика вторичной бактериальной инфекции — полусинтетические пенициллины, макролиды, цефалоспорины.

Патогенетическая терапия:

- ✧ сердечно-сосудистые препараты;
- ✧ витаминотерапия;
- ✧ десенсибилизирующие средства;
- ✧ глюкозо-солевые и полионные растворы;
- ✧ глюкокортикоиды.

Симптоматическая терапия:

- ✧ анальгетики;
- ✧ снотворные препараты;
- ✧ местная обработка: полости рта 1% раствором гидрокарбоната натрия 5–6 раз в день, а перед едой — 0,1–0,2 г бензокаина (анестезина), глаз — 15–20% раствором сульфацила-натрия 3–4 раза в день, век — 1% раствором борной кислоты 4–5 раз в день, элементов сыпи — 3–5% раствором перманганата калия. В период образования корочек для уменьшения зуда применяют 1% ментоловую мазь.

## Прогноз

Зависит от клинической формы.

## Диспансерное наблюдение

Не регламентировано.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Инфекционные болезни: Учебник для студентов мед. вузов / Под ред. Е.П. Шуваловой. — М.: Медицина, 2005. — С. 412–419.
- Маренникова С.С., Щелкунов С.Н. Патогенные для человека ортопоксвирусы. — М.: КМК, 1998. — С. 91–121.
- Руководство по инфекционным болезням / Под общ. ред. Ю.В. Лобзина. — СПб.: Фолиант, 2003. — С. 470–473.
- Тропические болезни: Учебник для студентов мед. вузов / Под ред. Е.П. Шуваловой. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2004. — С. 79–87.
- Инфекционные болезни с поражением кожи / Под общ. ред. Ю.В. Лобзина. — СПб.: Фолиант, 2003. — 240 с.
- Rachel I. Rapid Infections Diseases and Tropical Medicine. — Blackwell Publishing, 2004. — P. 116.
- Turkington C., Ashby B. Encyclopedia of Infections Diseases. — Facts on File, 1998. — P. 63, 183, 249–250.

## ОСПА ЖИВОТНЫХ

Оспа животных — группа зоонозных инфекционных болезней, вызываемых вирусами семейства *Poxviridae* и характеризующихся лихорадкой и везикулёзно-пустулёзной сыпью. К ним относятся: оспа обезьян, оспа коров, заболевания, вызываемые вирусом вакцины и его подвидом — вирусом оспы буйволов, а также псевдокоровья оспа (паравакцина) и оспа Таны. Возбудителя псевдокоровьей оспы относят к роду *Parapoxvirus*, оспы Таны — к роду *Yatapoxvirus*, остальных — к роду *Orthopoxvirus*. Оспа обезьян клинически напоминает натуральную оспу и представляет наибольшую опасность, так как способна передаваться от человека к человеку, а возбудитель очень близок генетически к вирусу натуральной оспы. Другие

поксвирусные инфекции проявляются единичными везикулёзно-пустулёзными элементами и регионарным лимфаденитом.

## Оспа обезьян

Оспа обезьян (англ. *monkeypox*, лат. *variola vimus*) — острая зоонозная природно-очаговая вирусная инфекционная болезнь, распространённая в тропических лесах и саванне экваториальной зоны Центральной и Западной Африки и характеризующаяся интоксикацией, лихорадкой и везикулёзно-пустулёзной сыпью.

### КОД ПО МКБ-10

В04. Инфекции, вызванные вирусом обезьяньей оспы.

### ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель — вирус рода *Orthopoxvirus* семейства *Poxviridae*. По морфологическим и антигенным свойствам близок к вирусу натуральной оспы, но отличается от него по основным биологическим свойствам:

- ✦ на хорион-аллантоисной оболочке куриных эмбрионов при температуре 34,5–35,0 °С вирус размножается с образованием мелких оспин с центральной геморрагией и единичных крупных белых оспин; предельная температура развития — 39,0 °С (рис. 18-5, см. ☞);
- ✦ обладает выраженной гемагглютинирующей активностью;
- ✦ не оказывает цитопатического действия и не вызывает феномена гемадсорбции в клетках перевиваемой линии почек эмбриона свиньи.

Устойчивость к воздействию факторов окружающей среды — такая же, как у возбудителя натуральной оспы.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источник и резервуар возбудителя — больные приматы 12 видов (церкопитеки, колобусы, гиббоны, гориллы, шимпанзе, орангутанги и др.) и тропические белки. Длительность периода выделения вируса неизвестна. Человек заражается от больных животных контактным (через конъюнктиву и повреждённую кожу) и воздушно-капельным или воздушно-пылевым путём (аэрозольный механизм заражения). Естественная восприимчивость людей неизвестна. Больной человек может быть источником возбудителя инфекции.

Первые вспышки оспы обезьян были зарегистрированы в 1958 г. с интервалом в четыре месяца в Государственном институте сывороток в Копенгагене у яванских макаков, завезённых из Сингапура. В последующем отмечали вспышки в 78 лабораториях разных стран, работающих с обезьянами. В конце августа 1970 г. в Экваториальной провинции бывшей республики Заир (Демократическая Республика Конго) был зафиксирован первый случай оспы обезьян у 9-месячного мальчика. В 1970–2003 гг. было зарегистрировано около 950 случаев оспы обезьян у людей в Демократической Республике Конго, Центрально-Африканской Республике, Габоне, Камеруне, Нигерии, Кот-д'Ивуаре, Либерии, Сьерра-Леоне. В 2003 г. в США она была обнаружена у 37 человек. Более 95% всех случаев заболевания выявлены в Демократической Республике Конго. Свыше 450 случаев оспы обезьян у людей в этой стране зарегистрированы в 1996–1997 гг. в двух районах провинции Восточный Касаи, при этом в 73% случаев была доказана передача инфекции от человека к человеку. Наиболее поражаемый контингент — дети в возрасте 4–10 лет. Сезонность — летняя.

При выявлении больных оспой обезьян или подозрительных на это заболевание проводят такие же противоэпидемические и профилактические мероприятия, как при натуральной оспе, включая вакцинацию противооспенной вакциной.

В тропических районах Центральной и Западной Африки, эндемичных по оспе обезьян, рекомендована плановая вакцинация населения.

### **ПАТОГЕНЕЗ**

Фазы патогенеза — такие же, как при натуральной оспе, но с развитием более выраженных воспалительных изменений в лимфоузлах.

### **КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА**

Инкубационный период длится от 7-го до 21-го дня.

Основной особенностью, отличающей оспу обезьян от натуральной оспы, является развитие лимфаденита у 86% больных. Он возникает в продромальном периоде одновременно с повышением температуры до 38,0–39,5 °С, головной болью, миалгией и артралгией. Лимфаденит может быть двусторонним или односторонним и, в зависимости от входных ворот инфекции, развивается в подчелюстных, шейных, подмышечных или паховых лимфоузлах. С возникновением экзантемы у 64% больных развивается генерализованная лимфаденопатия. При аэрозольном механизме заражения больные отмечают боль в горле и кашель. Периоды высыпаний, нагноения (рис. 18-10, см. ☞) и реконвалесценции по клиническим проявлениям практически не отличаются от натуральной оспы, но протекают обычно легче и быстрее (за 2–4 нед). По классификации Rao (табл. 18-33) оспа обезьян у людей проходит в обычной форме по дискретному варианту в 58% случаев заболевания, по полусливному и сливному — в 32 и 10% случаев соответственно. Возможно развитие оспенной пурпуры (один случай у ребёнка), дискретного варианта вариолоида, оспы без сыпи, оспы без температуры и инаппарантной формы.

### **Осложнения**

При оспе обезьян чаще возникают вторичные осложнения, связанные с присоединением бактериальной инфекции: бронхопневмония, кератиты, диарея, флегмоны, абсцессы и другие.

### **Летальность**

Летальность при оспе обезьян в среднем составляет 3,3–9,8% (в зависимости от возраста заболевших). В возрастной группе старше 10 лет летальные исходы не зарегистрированы.

### **ДИАГНОСТИКА**

Основные диагностические мероприятия соответствуют таковым при натуральной оспе (рис. 18-6–18-9, 18-11, см. ☞).

### **ЛЕЧЕНИЕ**

Режим постельный (длится до отпадения корочек). Диета — механически и химически щадящая (стол № 4). Принципы лечения такие же, как при натуральной оспе.

### **Прогноз**

Зависит от клинической формы и возраста.

### **Диспансеризация**

Не регламентировано.

### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

Инфекционные болезни и эпидемиология: Учебник для студентов лечебных факультетов мед. вузов / Под ред. В.И. Покровского и др. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — С. 422–429.

Инфекционные болезни: Учебник для студентов мед. вузов / Под ред. Е.П. Шуваловой. — М.: Медицина, 2005. — С. 412–419.

Финогеев Ю.П. и др. Инфекционные болезни с поражением кожи / Под общ. ред. Ю.В. Лобзина. — СПб.: Фолиант, 2003. — 240 с.

Маренникова С.С., Щелкунов С.Н. Патогенные для человека ортопоксвирусы. — М.: КМК, 1998. — С. 40–65.

Руководство по инфекционным болезням / Под общ. ред. Ю.В. Лобзина. — СПб.: Фолиант, 2003. — С. 470–473.

Тропические болезни: Учебник для студентов мед. вузов / Под ред. Е.П. Шуваловой. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2004. — С. 79–87.

Turkington C., Ashby B. Encyclopedia of Infections Diseases. — Facts on File, 1998. — P. 63, 183, 249–250.

## ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ЛИХОРАДКИ

ГЛ — полиэтиологичная группа острых вирусных зоонозных инфекций, объединённых по признаку регулярного развития геморрагического синдрома на фоне острого лихорадочного состояния и характеризующихся интоксикацией и генерализованным поражением сосудов микроциркуляторного русла с развитием тромбогеморрагического синдрома.

ГЛ — опасные или особо опасные болезни с высокой летальностью. В эту группу входят как минимум 15 самостоятельных нозологических форм (табл. 18-37). Венесуэльская и бразильская ГЛ — варианты аргентинской ГЛ.

### ЭТИОЛОГИЯ

Возбудители ГЛ отнесены к четырём семействам вирусов: *Arenaviridae*, *Bunyaviridae*, *Filoviridae*, *Flaviviridae*. Их геном представлен однонитевой РНК.

Репликация генома этих вирусов происходит с низкой точностью, что обуславливает высокую частоту мутаций РНК и возникновение новых вариантов вируса с изменённой антигенной структурой и вирулентностью.

Большинство ГЛ — природно-очаговые инфекции.

Резервуар возбудителей — различные виды животных. В некоторых случаях источником вируса становится больной человек и инфекция принимает антропонозный характер.

Заражение человека арбовирусными ГЛ происходит трансмиссивным путём через укус инфицированных кровососущих членистоногих (клещи, комары).

ГЛ, вызываемые арена-, филовирусами и некоторыми буньявирусами, распространяются контактно-бытовым, аэрогенным, парентеральным путями.

Восприимчивость человека к ГЛ варьирует в широких пределах и зависит от изменчивости вируса.

### ПАТОГЕНЕЗ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ЛИХОРАДОК

Репликация вирусов — возбудителей ГЛ происходит преимущественно в клетках эндотелия сосудов микроциркуляторного русла, что сопровождается расстройствами микроциркуляции и развитием геморрагического синдрома и ИТШ. Именно эти особенности позволяют рассматривать ГЛ в одной группе болезней. Клинически общность ГЛ определяется наличием лихорадочно-интоксикационного и геморрагического синдромов. Диагностику ГЛ осуществляют вирусологическими и иммунологическими методами. Основу лечения составляет патогенетическая терапия, методы специфической профилактики не разработаны. В связи с тяжестью течения, высокой летальностью, эпидемиологической неуправляемостью ГЛ относят к особо опасным и опасным инфекционным болезням.

Таблица 18-37. Краткая характеристика вирусных геморрагических лихорадок

Нозоформа (русское название)	Международное название	Код по МКБ-10	Токсономия возбудителя	Резервуар возбу- дителя в природе	Переносчик	Основные синдромы	Леталь- ность, %
Лихорадка Эбола	Ebola virus disease	A98.4	Род <i>Filovirus</i> , сем. <i>Filoviridae</i>	Грызуны	Неизвестен	ЛИ, геморрагический, ИТШ	50–90
Лихорадка Марбург	Marburg virus disease	A98.3	Род <i>Filovirus</i> , сем. <i>Filoviridae</i>	Обезьяны	Неизвестен	ЛИ, диарейный, геморрагический, ИТШ	25–50
Лихорадка Ласса	Lassa fever	A96.2	Род <i>Arenavirus</i> , сем. <i>Arenaviridae</i>	Многобесовые крысы	Отсутствует	ЛИ, стоматит, энцефалопатия, геморрагический, ИТШ	1–20
Боливианская ГЛ	Machupo haemorrhagic fever, Bolivian haemorrhagic fever	A96.1	Вирус Machupo род <i>Arenavirus</i> , сем. <i>Arenaviridae</i>	Грызуны рода <i>Calomys</i>	Отсутствует	ЛИ, геморрагический	5–30
Аргентинская ГЛ	Junin haemorrhagic fever, Argentinian haemorrhagic fever	A96.0	Вирус Junin род <i>Arenavirus</i> , сем. <i>Arenaviridae</i>	Грызуны рода <i>Calomys</i>	Отсутствует	ЛИ, геморрагический	1–15
Жёлтая лихорадка	Yellow fever	A95	Род <i>Flavivirus</i> , сем. <i>Flaviviridae</i>	Обезьяны	Комары родов <i>Aedes</i> и <i>Haemagogus</i>	ЛИ, желтуха, геморрагический	5–25
ГЛД	Dengue haemorrhagic fever	A91	Род <i>Flavivirus</i> , сем. <i>Flaviviridae</i>	Обезьяны, лемуры, белки, летучие мыши	Комары рода <i>Aedes</i>	ЛИ, геморрагический, ИТШ	10–25
ОГЛ	OMSK haemorrhagic fever	A98.1	Род <i>Flavivirus</i> , сем. <i>Flaviviridae</i>	Иксодовые клещи, ондатра	Иксодовые клещи	ЛИ, геморрагический, поражение ЦНС, лёгких	До 1
Кьясанурская лесная болезнь	Kyassanur Forest disease	A98.2	Род <i>Flavivirus</i> , сем. <i>Flaviviridae</i>	Обезьяны, клещи	Иксодовые клещи	ЛИ, геморрагический	10–15
КГЛ	Crimian Congo haemorrhagic fever	A98.0	Род <i>Nairovirus</i> , сем. <i>Bunyaviridae</i>	Млекопитающие, иксодовые клещи рода <i>Hyalomma</i>	Иксодовые клещи рода <i>Haemodogus</i>	ЛИ, почечный, геморрагический	5–50

Окончание табл. 18-37

ГЛПС	Haemorrhagic fever with renal syndrom	A98.5	Род <i>Hantavirus</i> , сем. <i>Bunyaviridae</i>	Грызуны, гамазовые клещи	Отсутствует	ЛИ, почечный, геморрагический	0,2–15
Лихорадка Рифт Валли	Rift Vally fever	A92.4	Род <i>Phlebovirus</i> , сем. <i>Bunyaviridae</i>	Парнокопытные	Комары	ЛИ, геморрагический, желтуха	До 0,5
Лихорадка Чикунгунья	Chikungunya virus disease (haemorrhagic) fever	A92.0	Род <i>Alphavirus</i> , сем. <i>Togaviridae</i>	Обезьяны, летучие мыши	Комары рода <i>Aedes</i>	ЛИ, геморрагический	До 3

Примечание. ЛИ – лихорадочно-интоксикационный синдром.

## Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом

### Синонимы

Геморрагический нефрозонефрит, тульская лихорадка, скандинавская эпидемическая нефропатия, эпидемический нефрозонефрит, болезнь Чурилова, дальневосточная, корейская, маньчжурская, ярославская, уральская, закарпатская, югославская лихорадка и др.

Острая вирусная зоонозная природно-очаговая болезнь, характеризующаяся системным поражением мелких кровеносных сосудов, геморрагическим диатезом, гемодинамическими расстройствами и поражением почек с развитием ОПН.

### Код по МКБ-10

A98.5. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.

### Этиология

Возбудитель — арбовирус семейства *Bunyaviridae*, рода *Hantavirus*, включающий около 30 серотипов, 4 из которых (*Hantaan*, *Puumala*, *Seul* и *Dobrava/Belgrad*) вызывают заболевание, известное под названием ГЛПС. Вирус ГЛПС имеет сферическую форму; диаметром 85–120 нм, содержит четыре полипептида: нуклеокапсид (N), РНК-полимеразу и гликопротеины мембраны — G1 и G2. Геном вируса включает три сегмента (L-, M-, S-) одноцепочечной «минус»-РНК; реплицируется в цитоплазме инфицированных клеток (моноцитах, клетках лёгких, почек, печени, слюнных желёз). Антигенные свойства обусловлены наличием антигенов нуклеокапсида и поверхностных гликопротеинов. Поверхностные гликопротеины стимулируют образование вируснейтрализующих антител, в то время как антитела к нуклеокапсидному белку не способны нейтрализовать вирус. Возбудитель ГЛПС способен размножаться в куриных эмбрионах, пассируется на полевых мышах, золотистых и джунгарских хомяках, крысах Фишер и Вистар. Вирус чувствителен к хлороформу, ацетону, эфиру, бензолу, ультрафиолетовому облучению; инактивируется при 50 °С в течение 30 мин, кислотолабилен (полностью инактивируется при pH ниже 5,0). Относительно устойчив во внешней среде при 4–20 °С, хорошо сохраняется при температуре ниже –20 °С. В сыворотке крови, взятой у больных, сохраняется до 4 сут при 4 °С.

### Эпидемиология

Основной источник и резервуар возбудителя ГЛПС — мышевидные грызуны (рыжая полёвка, лесная мышь, красно-серая полёвка, азиатская лесная мышь, домовые мыши и крысы), которые переносят бессимптомную инфекцию и выделяют вирус с мочой и фекалиями. Заражение людей происходит преимущественно воздушно-пылевым путём (при аспирации вируса из высушенных испражнений инфицированных грызунов), а также контактным (через повреждённые кожные и слизистые покровы, при соприкосновении с грызунами или инфицированными объектами внешней среды — сено, солома, хворост), а также алиментарным (при употреблении продуктов, загрязнённых выделениями инфицированных грызунов и не прошедших термическую обработку). Передача инфекции от человека к человеку невозможна. Естественная восприимчивость людей высокая, болезни подвержены все возрастные группы. Чаще заболевают мужчины (70–90% больных) от 16 до 50 лет, преимущественно работники сельского хозяйства, трактористы, водители. Реже ГЛПС регистрируют у детей (3–5%), женщин и лиц пожилого возраста. Перенесённая инфекция оставляет стойкий пожизненный типоспецифический иммунитет. Природные очаги ГЛПС распространены по всему миру: в скандинавских странах (Швеция, Норвегия, Финляндия), Болгарии, Чехии, Словакии, Югославии, Бельгии, Франции, Австрии, Польше, Сербии, Словении,



Хорватии, Боснии, Албании, Венгрии, Германии, Греции, Дальнем Востоке (КНР, КНДР, Южная Корея). В России ГЛПС регистрируют во всех регионах. Наиболее активные очаги существуют между Волгой и Уралом (Башкортостан, Татарстан, Республика Марий Эл, Самарская и Ульяновская области) и на Дальнем Востоке. Чётко выражена сезонность заболеваемости: с мая по декабрь.

## МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

### Специфическая

Специфическая не проводится. Корейская вакцина, изготовленная на основе штамма *Hantaan*, в России не сертифицирована.

### Неспецифическая

Включает уничтожение грызунов в очагах, использование респираторов при работе в запылённых помещениях, хранение продуктов на складах, защищённых от грызунов.

## ПАТОГЕНЕЗ

Изучен недостаточно. Патологический процесс протекает стадийно; выделяют несколько стадий.

- **Заражение.** Вирус внедряется через слизистые дыхательных, пищеварительных путей, повреждённый кожный покров и репродуцируется в лимфоузлах и мононуклеарно-фагоцитарной системе.
- **Вирусемия и генерализация инфекции.** Происходит диссеминация вируса и его инфекционно-токсическое воздействие на рецепторы сосудов и нервной системы, что клинически соответствует инкубационному периоду болезни.
- **Токсико-аллергические и иммунологические реакции** (соответствуют лихорадочному периоду заболевания). Циркулирующий в крови вирус захватывают клетки мононуклеарно-фагоцитарной системы и при нормальной иммунореактивности удаляют из организма. Но при нарушении регуляторных механизмов комплексы антиген-антитело повреждают стенки артериол, повышая активность гиалуронидазы, калликреин-кининовой системы, в результате чего повышается проницаемость сосудов и развивается геморрагический диатез с плазмореей в ткани. Ведущее место в патогенезе также принадлежит клеточным факторам иммунитета: цитотоксическим лимфоцитам, НК-клеткам и провоспалительным цитокинам (ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6), которые оказывают повреждающее действие на инфицированные вирусом клетки.
- **Висцеральные поражения и обменные нарушения** (клинически соответствуют олигурическому периоду болезни). Результатом развившихся под действием вируса нарушений становятся геморрагические, дистрофические и некробиотические изменения в гипофизе, надпочечниках, почках и других паренхиматозных органах (манифестация ДВС-синдрома). Наибольшие изменения отмечают в почках — снижение клубочковой фильтрации и нарушение канальцевой реабсорбции, что приводит к олигурии, азотемии, протеинурии, кислотно-щелочному и водно-электролитному дисбалансу, в результате чего развивается ОПН.
- **Анатомическая репарация,** формирование стойкого иммунитета, восстановление нарушенных функций почек.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период — от 4 до 49 (в среднем 14–21) дней. Для заболевания характерна чёткая цикличность течения и многообразие клинических вариантов, от abortивных лихорадочных форм до тяжёлых, с массивным геморрагическим синдромом и стойкой почечной недостаточностью. Выделяют следующие перио-

ды: начальный (лихорадочный), олигурический, полиурический, реконвалесцентный (ранний — до 2 мес и поздний — до 2–3 лет). Продромальные явления в виде недомогания, познабливания, утомляемости, субфебрилитета, длящиеся 1–3 дня, наблюдают не более чем у 10% больных.

### Основные симптомы и динамика их развития

*Начальный период* (1–3-й дни болезни) длительностью от 3 до 10 сут характеризуется острым началом, повышением температуры тела до 38–40 °С и более, сильной головной болью, сухостью во рту, тошнотой, снижением аппетита, слабостью, миалгиями. Отмечают запоры, хотя возможна и диарея до 3–5 раз в сутки. Характерны жалобы на снижение остроты зрения («мушки» перед глазами), боли в глазных яблоках, которые исчезают в течение 1–5 дней. Отмечают гиперемиию лица, шеи, верхней части груди, инъекцию склер и конъюнктивы, гиперемиию зева, геморрагическую энантему на слизистой оболочке мягкого нёба, умеренную брадикардию. Возможны кровянистые выделения из носа, рвота, боли в пояснице, животе; с 3–5-го дня появляется петехиальная сыпь в области ключиц, подмышечных впадин, груди. При тяжёлых формах отмечают симптомы менингизма. На 4–6-й день болезни возрастает риск развития ИТШ, особенно при нарушении лечебно-охранительного режима (физический труд, посещение бани, употребление алкоголя). *Олигурический период* (с 3–6-го по 8–14-й день болезни) — при нормализации температуры тела состояние больного не улучшается, чаще оно даже ухудшается; усугубляются симптомы интоксикации (усиливается головная боль, появляется рвота, не связанная с приёмом пищи, икота, сухость во рту, анорексия), и суточный диурез снижается, степень выраженности олигурии коррелирует с тяжестью заболевания. Характерна выраженная адинамия, боли в поясничной области различной интенсивности, геморрагический синдром (кровоизлияния в склеры, в местах инъекций; носовые, желудочно-кишечные, маточные кровотечения). Кровоизлияния в жизненно важные органы (ЦНС, надпочечники, гипофиз) могут стать причиной летального исхода. Объективно у больных отмечают бледность лица, пастозность век, одутловатость лица; брадикардию, гипотензию, сменяемую к концу периода гипертензией; проявляются симптомы бронхита (у курильщиков). При пальпации живота определяется болезненность в проекции почек, гепатомегалия, положительный симптом поколачивания по поясничной области. При выявлении последнего симптома следует проявлять особую осторожность из-за возможности разрыва капсулы почки.

*Полиурический период* (с 9–13-го дня болезни) отличается развитием полиурии (до 5 л/сут и более), никтурии с гипоизостенурией; прекращением рвоты, исчезновением болей в пояснице, восстановлением сна и аппетита. В то же время сохраняется слабость, сухость во рту, усиливается жажда. Иногда в первые дни полиурии ещё нарастает азотемия, возможно развитие дегидратации, гипонатриемии, гипокалиемии.

В *период реконвалесценции* восстанавливается суточный диурез, приходят к норме показатели мочевины и креатинина, улучшается общее состояние больного. Длительность выздоровления зависит от скорости восстановления почечных функций и продолжается от 3 нед до 2–3 лет. Оценка тяжести заболевания соответствует степени выраженности основных клинических синдромов, прежде всего ОПН, и развитию осложнений.

### Осложнения

Осложнения делят на специфические и неспецифические.

- Специфические:
  - ✦ ИТШ;
  - ✦ ДВС-синдром;

- ✧ азотемическая уремия;
- ✧ отёк лёгких и головного мозга;
- ✧ кровоизлияния в гипофиз, надпочечники, миокард, головной мозг;
- ✧ эклампсия;
- ✧ острая сердечно-сосудистая недостаточность;
- ✧ профузные кровотечения;
- ✧ надрыв или разрыв капсулы почки;
- ✧ инфекционный миокардит;
- ✧ геморрагический менингоэнцефалит,
- ✧ парез кишечника;
- ✧ вирусная пневмония и др.
- Неспецифические:
  - ✧ пиелонефрит;
  - ✧ восходящий пиелит;
  - ✧ гнойный отит;
  - ✧ абсцессы;
  - ✧ флегмоны;
  - ✧ пневмонии;
  - ✧ паротит;
  - ✧ сепсис и др.

### Летальность и причины смерти

Летальность составляет 0,7–3,5% и наступает от развития ИТШ, ОПН, кровоизлияний в жизненно важные органы, разрыва почек.

## ДИАГНОСТИКА

### Клиническая

Характерно сочетание острого начала болезни с появлением лихорадки и симптомов интоксикации, поражения почек с развитием ОПН и геморрагическим синдромом.

#### Эпидемиологический анамнез

Пребывание в эндемичном очаге, характер профессиональной деятельности.

#### Сезонность

Цикличность течения с закономерной сменой инфекционно-токсических симптомов начального периода (лихорадка, головная боль, слабость, гиперемия лица, шеи, верхней трети груди, слизистых оболочек, инъекция сосудов склер) признаками нарастающей почечной недостаточности олигурического периода (боли в пояснице, животе; рвота, не связанная с приёмом пищи; снижение остроты зрения на фоне сильной головной боли, сухости во рту, жажды; выраженный геморрагический синдром, снижение диуреза до менее 500 мл/сут).

#### Критерии тяжести

- Лёгкое течение:
  - ✧ лихорадка (до 38,0 °C);
  - ✧ олигурия (до 900 мл/сут);
  - ✧ микропротеинурия;
  - ✧ микрогематурия;
  - ✧ концентрация мочевины сыворотки крови в норме, повышение уровня креатинина до 130 мкмоль/л.
- Среднетяжёлое течение:
  - ✧ лихорадка (до 39,5 °C);
  - ✧ головная боль, частая рвота;
  - ✧ интенсивная боль в области поясницы, боли в животе;
  - ✧ геморрагическая сыпь;

- ◇ олигурия (300–900 мл/сут);
- ◇ умеренная азотемия (мочевина в плазме крови до 18 ммоль/л, креатинин до 300 мкмоль/л).
- Тяжёлое течение:
  - ◇ осложнения в виде ИТШ и острой сосудистой недостаточности;
  - ◇ геморрагический синдром;
  - ◇ олигурия (менее 300 мл/сут) или анурия;
  - ◇ уремия (концентрация мочевины выше 18,5 ммоль/л, креатинина — выше 300 мкмоль/л).
- Предвестники развития тяжёлой формы (на 2–4-й день болезни):
  - ◇ сильная боль в пояснице и животе;
  - ◇ резкое снижение остроты зрения на фоне сильной головной боли, сухости во рту и жажды;
  - ◇ многократная рвота, не связанная с приёмом пищи;
  - ◇ выраженный геморрагический синдром;
  - ◇ олигурия (менее 500 мл/сут);
  - ◇ лейкоцитоз;
  - ◇ массивная протеинурия (3,3 г/л и более);
  - ◇ резкий подъём концентрации мочевины и креатинина с 3-го дня болезни.

### Неспецифическая лабораторная диагностика

Информативность лабораторных неспецифических (общеклинических, биохимических, коагулопатических, электролитных, иммунологических) и инструментальных (ЭГДС, УЗИ, КТ, ЭКГ, рентгенографии ОГК и др.) показателей относительно, так как они отражают выраженность неспецифических патофизиологических синдромов — ОПН, ДВС и других, их следует оценивать с учётом периода болезни.

**Клинический анализ крови:** в начальном периоде — лейкопения, увеличение числа эритроцитов, гемоглобина, снижение СОЭ, тромбоцитопения; в разгар болезни — лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, увеличение СОЭ до 40 мм/ч.

**Общий анализ мочи:** протеинурия (от 0,3 до 30,0 г/л и выше), микро- и макрогематурия, цилиндрурия, клетки Дунаевского.

**Проба Зимницкого:** гипоизостенурия.

**Биохимический анализ крови:** повышение концентрации мочевины, креатинина, гиперкалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия.

**Коагулограмма:** в зависимости от периода заболевания признаки гиперкоагуляции (укорочение тромбинового времени до 10–15 с, времени свёртывания крови, повышение концентрации фибриногена до 4,5–8 г/л, протромбинового индекса до 100–120%) либо гипокоагуляции (удлинение тромбинового времени до 25–50 с, удлинение времени свёртывания, снижение концентрации фибриногена до 1–2 г/л, протромбинового индекса до 30–60%).

### Специфическая лабораторная диагностика

РНИФ: исследования проводят в парных сыворотках, взятых с интервалом 5–7 сут. Диагностически значимым считают нарастание титра антител в 4 раза и более. Метод высокоэффективен, подтверждаемость диагноза достигает 96–98%. Для повышения эффективности серодиагностики ГЛПС рекомендуют проводить забор первой сыворотки до 4–7-го дня болезни, а второй — не позже 15-го дня заболевания. Также используют твёрдофазный ИФА, который позволяет определить концентрацию IgM-антител. С целью ранней диагностики применяют ПЦР для обнаружения фрагментов вирусной РНК в крови.

### Инструментальные методы

УЗИ почек, ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки.

## Дифференциальная диагностика

ГЛПС следует дифференцировать с другими ГЛ, однако ареал их распространения не совпадает с ареалом распространения ГЛПС, кроме ОГЛ. В начальном периоде болезни проводят дифференциальную диагностику с гриппом, риккетсиозами, клещевым энцефалитом, в дальнейшем с болезнями, характеризующимися триадой симптомов: лихорадка, поражение почек, геморрагический синдром. Актуальна дифференциальная диагностика с острыми хирургическими заболеваниями брюшной полости (табл. 18-38).

## Показания к консультации других специалистов

Консультация хирурга для исключения острых хирургических заболеваний органов брюшной полости, при подозрении на разрыв почки. Консультация реаниматолога в случае развития ИТШ при ОПН для решения вопроса о проведении гемодиализа.

## Пример формулировки диагноза

A98.5. ГЛПС, олигурический период, тяжёлая форма. Осложнение: ИТШ-1 (РНИФ — положительная).

## Показания к госпитализации

Больные ГЛПС подлежат обязательной ранней госпитализации в инфекционные или терапевтические стационары, независимо от тяжести и периода заболевания. Амбулаторное наблюдение и лечение больных с подозрением на ГЛПС недопустимо. Транспортировка пациента должна быть максимально щадящей, с исключением толчков и тряски.

**Таблица 18-38.** Дифференциальная диагностика

Нозоформы	Общие симптомы	Различия
ОГЛ	Острое начало, лихорадка, геморрагический синдром	Лихорадка двухволновая, геморрагический синдром выражен слабо, протеинурия невысокая, ОПН не развивается. Боли в животе и пояснице отсутствуют или незначительные. Характерно поражение ЦНС и лёгких. Обнаруживают специфические антитела в РСК и РН
Риккетсиозы из группы пятнистых лихорадок	Острое начало, лихорадка, геморрагический синдром, поражение почек	Лихорадка длительная, доминирует поражение ЦНС и сердечно-сосудистой системы. Первичный аффект, сыпь обильная, преимущественно розеозно-пятнисто-папулёзная, со вторичными петехиями, увеличение селезёнки, полиаденопатия. В тяжёлых случаях — носовые кровотечения. Поражение почек ограничивается протеинурией. Обнаруживают в РИФ и РСК специфические антитела
Лептоспироз	Острое начало, лихорадка, геморрагическая сыпь, поражение почек	Начало бурное, лихорадка длительная, резко выражена миалгия, часто менингит, желтуха, с первого дня высокий лейкоцитоз, протеинурия, умеренная или невысокая. Анемия. Обнаружение лептоспир в мазках крови, мочи, СМЖ. Реакция микронеutralизации и РАЛ — положительные
Менингококкемия	Острое начало, лихорадка, геморрагический синдром, поражение почек с развитием ОПН	В течение первых суток появляется геморрагическая сыпь, ОПН, геморрагический синдром только на фоне ИТШ, который развивается в первые сутки болезни. У большинства больных (90%) развивается гнойный менингит. Отмечают лейкоцитоз. В крови и СМЖ бактериоскопически и бактериологически обнаруживают менингококк, положительная РЛА

Острые хирургические заболевания органов брюшной полости	Боль в животе и болезненность при пальпации, симптом раздражения брюшины, лихорадка, лейкоцитоз	Болевой синдром предшествует лихорадке, другим симптомам. Боли и признаки раздражения брюшины вначале носят локализованный характер. Геморрагический синдром и поражение почек не характерны. Нейтрофильный нарастающий лейкоцитоз в крови с первых часов болезни
Острый диффузный гломеруло-нефрит	Лихорадка, поражение почек с олигурией, возможны ОПН, геморрагический синдром	Лихорадка, ангина, ОРЗ предшествуют поражению почек в сроки от 3 сут до 2 нед. Характерны бледность кожи, отёки, стойкое повышение АД. Геморрагический синдром возможен на фоне азотемии, проявляется положительным симптомом жгута, новыми кровотечениями

## ЛЕЧЕНИЕ

### Режим. Диета

Необходимо соблюдение строгого постельного режима вплоть до прекращения полиурии.

Рекомендуют полноценное питание без ограничения поваренной соли, дробное, в тёплом виде. В олигурический период исключают продукты, богатые калием (овощи, фрукты) и белком (бобовые, рыба, мясо). В полиурии, наоборот, показано употребление этих продуктов. Питьевой режим должен быть дозированным, с учётом количества выделенной жидкости.

### Медикаментозная терапия

Проводят в начальном периоде, в первые 3–5 дней: рибавирин по 0,2 г 4 раза в сутки 5–7 дней, йодофеназон — по схеме: по 0,3 г 3 раза в сутки в течение первых 2 дней, по 0,2 г 3 раза в сутки следующие 2 дня и по 0,1 г 3 раза в сутки в течение последующих 5 дней, тилорон — 0,25 мг 2 раза в сутки в 1-й день, далее по 0,125 мг 2 дня; донорский специфический иммуноглобулин против ГЛПС по 6 мл 2 раза в сутки внутримышечно (курсовая доза 12 мл), комплексный иммуноглобулиновый препарат, препараты интерферонов в свечах (виферон\*) и парентерально (реаферон\*, лейкинферон\*). При невозможности приёма капсулированного рибавирина (неукротимая рвота, кома) с учётом противопоказаний рекомендуют внутривенное введение рибавирина с начальной нагрузочной дозой 33 мг/кг; через 6 ч — по 16 мг/кг через каждые 6 ч в течение 4 дней (всего 16 доз); через 8 ч после введения последней из этих доз — по 8 мг/кг каждые 8 ч в течение 3 дней (9 доз). Лечение рибавирином в данной дозе может быть продолжено в зависимости от состояния больного и мнения лечащего врача, но не должно превышать 7 дней. При возможности перорального приёма рибавирина необходимо прекратить внутривенное введение рибавирина и перейти на капсулированные формы в соответствии со схемой лечения, приведённой выше.

### Патогенетическая терапия

- **Дезинтоксикационная терапия.** Внутривенно вводят 5–10% растворы глюкозы\*, полионные растворы, кокарбоксилазу.
- **Профилактика ДВС-синдрома.** Используют дезагреганты [пентоксифиллин, ксантинола никотинат, дипиридамо́л], в начальном периоде показан гепарин\* до 5000 ЕД/сут внутривенно капельно или подкожно, надрупарин кальция по 0,3 мл/сут, эноксапарин натрия по 0,2 мл/сут.
- ✦ **Ангиопротекторы.** Кальция глюконат, этамзилат, рутин\*.
- ✦ **Свежезамороженная плазма.**
- ✦ **Ингибиторы протеаз** (апротинин).
- ✦ **Антиоксидантная терапия.** Витамин Е, убихинон\*.

В олигурический период для борьбы с уремической интоксикацией проводят промывание желудка и кишечника 2% раствором пищевой соды, внутривенные инфузии 4% раствора натрия гидрокарбоната, объём введения рассчитывают в миллилитрах по формуле:  $0,6 \times \text{масса тела больного (кг)} \times \text{ВЕ (ммоль/л)}$ .

Назначают энтеросорбенты (полифепан\*, энтеросорб\*), стимулируют диурез фuroсемидом в режиме ударных доз (по 100–200 мг одномоментно). При анурии (менее 50 мл мочи в сутки) использование фуросемида противопоказано. При неэффективности проводимой терапии рекомендуют проведение экстракорпорального гемодиализа. Выделяют следующие показания.

- **Клинические:** анурия более 3–4 дней; начинающийся на фоне олигоанурии отёк лёгких; токсическая энцефалопатия с явлениями начинающегося отёка головного мозга и судорожным синдромом.
- **Лабораторные:** гиперкалиемия (6,0 ммоль/л и более), мочевины 26–30 ммоль/л и выше, креатинин более 700–800 мкмоль/л, pH 7,25 и ниже, ВЕ 6 ммоль/л и выше.

Противопоказания к гемодиализу:

- ✦ ИТШ;
- ✦ массивные кровотечения;
- ✦ спонтанный разрыв почки;
- ✦ геморрагический инсульт, геморрагический инфаркт гипofиза.

В полиурическом периоде проводят восполнение воды и солей приёмом внутрь растворов регидрон\*, цитраглюкосолан\*, минеральной воды, внутривенное введение солевых растворов (ацесоль\*, хлосоль\* и др.), приём препаратов калия (панангин\*, аспаркам\*, 4% раствор калия хлорида по 20–60 мл/сут). Для лечения воспалительных заболеваний органов мочевыводящей системы (восходящие пиелиты, пиелонефриты) назначают *уросептики* нитроксолин, налидиксовую кислоту, норфлоксацин, нитрофураны (нитрофурантоин, фуразидин). *Общеукрепляющая терапия* включает поливитамины, рибоксин\*, кокарбоксиллазу, аденозинтрифосфат натрия\*. Важный компонент терапии — купирование болевого синдрома *анальгетиками* после исключения хирургической патологии (метамизол, спазмалгон\*, баралгин\*, спазган\*, трамадол, тримеперидин) и *десенсибилизирующими препаратами* (дифенгидрамин, прометазин, хлоропирамин); купирование судорожного синдрома — диазепам, хлорпромазин, дроперидол, натрия оксидат; артериальной гипертензии — аминофиллин, дибазол\*, блокаторы медленных кальциевых каналов (нифедипин, верапамил); гиперпирексии (39–41 °C) — парацетамол; упорной рвоты и икоты — прокаин внутрь, метоклопрамид внутримышечно.

В случае развития ИТШ (чаще всего на 4–6-й день болезни) необходима интенсивная противошоковая терапия в условиях ОРИТ, которая включает введение коллоидных (реополиглюкин\*, альбумин, свежемороженая плазма) и кристаллоидных растворов (дисоль\*, ацесоль\*) в соотношении 2:1, глюкокортикоидов (в расчёте на преднизолон) — при ИТШ I стадии — 3–5 мг/кг в сутки, II стадии — 5–10 мг/кг в сутки, III стадии — 10–20 мг/кг в сутки. При отсутствии вазопрессивного эффекта от глюкокортикоидов показано введение допамина.

## Прогноз

Зависит от качества медицинской помощи, штамма возбудителя. Летальность от 1 до 10% и выше. Функция почек восстанавливается медленно, но хроническая почечная недостаточность не развивается.

## Примерные сроки нетрудоспособности

Зависят от клинической формы и составляют от 3 нед до 2–3 мес.



## Правила выписки

Выписку больных производят при удовлетворительном состоянии больного, нормализации диуреза, лабораторных показателей (мочевины, креатинина, гемограммы) за исключением гипоизостенурии, которая сохраняется в течение длительного времени после перенесённой инфекции. Вопрос о нетрудоспособности решают индивидуально. Срок освобождения от работы после выписки составляет при лёгкой форме 7–10 дней, среднетяжёлой — 10–14 дней, тяжёлой — 15–30 дней.

## Диспансеризация

Диспансерному наблюдению подлежат все реконвалесценты ГЛПС. Срок наблюдения для переболевших лёгкой формой ГЛПС — 3 мес, среднетяжёлой и тяжёлой — 12 мес. Наблюдение проводит врач-инфекционист, при его отсутствии — участковый терапевт. Первое контрольное обследование осуществляют через 1 мес после выписки из стационара с исследованием мочи, уровня мочевины, креатинина, АД, далее — через 3, 6, 9, 12 мес.

## ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Рекомендовано полноценное питание с исключением раздражающей острой пищи, спиртных напитков, обильное питьё (настой шиповника, щёлочные минеральные воды, отвары трав с мочегонными свойствами), соблюдение режима физической нагрузки (противопоказана тяжёлая физическая работа, переохлаждение, посещение бани, сауны, занятия спортом в течение 6–12 мес), показан приём общеукрепляющих средств, поливитаминов, ЛФК.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Алексеев О.А., Суздальцев А.А., Ефратова Е.С. Иммунные механизмы в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Тер. арх. — 1998. — № 11. — С. 39–42.
- Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом / Под ред. Р.Ш. Магазова. — Уфа, 2006. — 240 с.
- Гермаш Е.И. и др. Патогенетическая терапия больных с тяжёлой формой геморрагической лихорадки и острой почечной недостаточностью // Тер. арх. — 1997. — № 11. — С. 26–30.
- Колпачихин Ф.Б. и др. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) в Среднем Поволжье. — Казань: КИБ КФАН, 1989. — 327 с.
- Налоев А.А., Ибрагимова С.Х., Молева Л.А. Специфическая лабораторная диагностика ГЛПС // Эпидемиология и инфекц. болезни. — 2002. — № 2. — С. 48.
- Руководство по инфекционным болезням / Под общ. ред. Ю.В. Лобзина. — СПб.: Фолиант, 2003. — 1036 с.
- Сиротин Б.З., Жарский С.Л., Ткаченко Е.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: последствия, их диагностика и классификация, диспансеризация переболевших. — Хабаровск, 2002. — 128 с.
- Сомов Г.П., Беседнова Н.Н. Геморрагические лихорадки. — М.: Медицина, 1981. — 200 с.
- Ткаченко Е.А. Эпидемиологические аспекты изучения геморрагической лихорадки с почечным синдромом в России // Инфекционные болезни на рубеже XXI века. — М., 2000. — Ч. 2. — С. 58.
- Фазлыева Р.М., Хунафина Д.Х., Камилов Ф.Х. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Республике Башкортостан. — Уфа, 1995. — 245 с.
- Юшук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. — М.: Медицина, 2007. — 1032 с.
- Cossgriff T.M. Mechanisms of disease in Hantavirus infection: Pathophysiology of hemorrhagic fever with renal syndrome // Rev. Infect. Dis. — 1991. — Vol. 36, N 1. — P. 55–61.
- Huggins J.W., Hsiang C.M., Cosgriff T.M. et al. Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome // J. Infect. Dis. — 1991. — Vol. 6, N 164. — P. 119–127.

Murphy M.E., Kariwa H., Mizutani T. et al. Characterization of in vitro and in vivo antiviral activity of lactoferrin and ribavirin upon hantavirus // J. Vet. Med. Sci. — 2001. — Vol. 6, N 63. — P. 637–645.

## Крымская геморрагическая лихорадка

КГЛ (геморрагическая лихорадка Крым–Конго–Хазер, среднеазиатская геморрагическая лихорадка, острый инфекционный капилляротоксикоз, Крымско-Конголезская лихорадка) — острая вирусная природно-очаговая инфекционная болезнь с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя, характеризующаяся лихорадкой, общей интоксикацией, выраженным геморрагическим синдромом и тяжёлым течением. КГЛ относят к опасным инфекционным болезням.

### КОД ПО МКБ-10

A98.0. Крымская геморрагическая лихорадка (вызванная вирусом Конго).

### ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель — арбовирус семейства *Bunyaviridae*, рода *Nairovirus*; сферической или эллипсоидной формы, размером 90–105 нм; покрыт липидосодержащей оболочкой с шипами. Геном вируса содержит 3 фрагмента (L-, M-, S-) одноцепочечной кольцевой «минус»-цепи РНК, кодирующих транскриптазу, нуклеокапсидный белок (N) и оболочечные гликопротеины (G1 и G2). Гемагглютинирующую способность возбудителя КГЛ обеспечивает один из поверхностных гликопротеинов. Возбудитель КГЛ способен размножаться в клетках мозга и брюшной полости новорождённых белых мышей, в новорождённых белых крысах и в культуре перевиваемых клеток почек поросят. После пассажа через живой организм вирус усиливает вирулентность. Возбудителя КГЛ можно инактивировать дезинфицирующими растворами, жирорастворителями (эфиром, параформальдегидом, спиртом). При 45 °С вирус погибает в течение 2 ч, при кипячении — мгновенно. Хорошо сохраняется в замороженном состоянии.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Основной природный резервуар возбудителя КГЛ — клещи рода *Hyalomma* (*H. pl. plumbeum*, *H. scupens*, *H. marginatus*), *Rhipicephalus* (*Rh. rossicus*), *Dermacentor* (*D. marginatus* и *D. reticulatus*) и *Boophilus* (*B. annulatus*); а также дикие (зайцы, африканские ежи) и домашние (овцы, козы, коровы) животные. Заражение человека происходит трансмиссивным (через укус клещом), контактным (при попадании на повреждённую кожу и слизистые оболочки крови и кровянистых выделений больного КГЛ и при раздавливании клещей) и аэрогенным (в лабораторных условиях) путями. Восприимчивость к КГЛ высокая независимо от возраста, но чаще болеют мужчины в возрасте 20–50 лет (охотники, пастухи, ветеринары, животноводы, полеводы), а также доярки, медицинские работники и лица, привлекаемые к уходу за больными; лаборанты, работающие с кровью; члены их семей. Постинфекционный иммунитет стойкий. Природные очаги расположены в полупустынных, степных, лесостепных и пойменных ландшафтах с тёплым климатом. Эта территория непригодна для земледелия и используется в основном для выпаса скота, являющегося хозяином взрослых стадий клещей рода *Hyalomma*. Очаги выявлены на территории Болгарии, Югославии, Венгрии, Франции (на границе с Испанией), Греции, Ирака, Саудовской Аравии, в странах Азии (Иран, Индия, Пакистан) и Африки (Заир, Нигерия, Сенегал, Уганда, Кения), Азербайджане, Молдавии, Таджикистане, Турции и на территории Украины (в Крыму, Донецкой области) и России: Дагестане, Калмыкии, Астраханской, Волгоградской, Ростовской областях, Краснодарском и Ставропольском краях. Сезонность — весенне-летняя (апрель–сентябрь) с пиком в июне–июле.

## МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Инактивированная формалином мозговая очищенная протаминсульфатом вакцина (полная эпидемическая оценка её эффективности ещё не получена).

Уничтожение клещей — переносчиков возбудителя (дезинсекция); при выезде на природу — ношение специальной защитной одежды, очистка территорий вокруг палаток от кустарника и травы; соблюдение правил предосторожности (использование резиновых перчаток, защитных очков) медицинским персоналом при работе с больными КГЛ.

## ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез изучен недостаточно. После проникновения в организм человека вирус размножается в эндотелии сосудов, эпителиальных клетках печени, почек и в ретикулэндотелиальной системе, вызывая васкулит с преимущественным поражением сосудов микроциркуляторного русла. Затем развивается вирусемия, что соответствует начальному периоду заболевания. По данным ПЦР, вирусемия длится 5–9 сут. Её интенсивность коррелирует с тяжестью течения заболевания. В результате непосредственного вазотропного действия вируса, поражения надпочечников и гипоталамуса происходит повышение проницаемости сосудов и нарастание нарушений в системе гемостаза, что клинически выражается симптомами геморрагического диатеза.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Длительность инкубационного периода 2–14 сут (в среднем — 3–5).

### Классификация

Выделяют три клинические формы заболевания:

- ✦ КГЛ с геморрагическим синдромом;
- ✦ КГЛ без геморрагического синдрома;
- ✦ инаппарантная форма.

### Основные симптомы и динамика их развития

КГЛ без геморрагического синдрома может протекать в лёгкой и среднетяжёлой формах; с геморрагическим синдромом — в лёгкой, среднетяжёлой и тяжёлой формах. Течение заболевания циклическое и включает следующие периоды:

- ✦ начальный период (предгеморрагический);
- ✦ период разгара (геморрагических проявлений);
- ✦ период реконвалесценции и отдалённых последствий (резидуальный).

**Начальный период** длится 3–4 сут; характеризуется острым началом заболевания без продромальных явлений, внезапным подъёмом температуры, сильной головной болью, ломотой и болями во всём теле (особенно в пояснице), резкой слабостью, отсутствием аппетита, тошнотой, а также рвотой, не связанной с приёмом пищи; при тяжёлом течении — головокружением и нарушением сознания. Выявляют также гипотензию и брадикардию.

**В период разгара** (2–4-е сутки течения заболевания) выявляют кратковременное снижение температуры тела (в течение 24–36 ч), а затем она вновь повышается и на 6–7-е сутки начинает литический снижаться («двугорбая» температурная кривая); развивается геморрагический синдром в виде петехиальной сыпи на боковых поверхностях грудной клетки и живота, кровоизлияний в местах инъекций, гематом, кровоточивости дёсен, кровавистых выделений из глаз и ушей, а также носовых, лёгочных, желудочно-кишечных и маточных кровотечений. Состояние больного резко ухудшается: выражены симптомы интоксикации, приглушённость сердечных тонов, артериальная гипотензия, брадикардия сменяется тахикардией, печень увеличивается. Выявляют вялость, адинамию, иногда оглушённость и спутанность сознания, реже — возбуждение, галлюцинации, бред. Часто выражены

менингеальные симптомы (ригидность затылочных мышц, симптом Кёрнига), выявляют переходящую анизокорию, пирамидные знаки, нарушение конвергенции. Больные имеют характерный внешний вид: зев, лицо, шея и верхняя часть грудной клетки гиперемированы; склеры инъецированы; на мягком нёбе и слизистой оболочке ротовой полости выражена энантема; редко возникает желтуха. Тяжесть и исход заболевания обусловлены выраженностью геморрагического синдрома. Желтушность в сочетании с другими проявлениями поражения печени — плохие прогностические признаки. Доминирование гепатита в клинической картине может привести к летальному исходу.

**Период реконвалесценции** длительный (от 1–2 мес до 1–2 лет и более); начинается с нормализации температуры тела, прекращения проявлений геморрагического синдрома. Для этого периода характерны астеновегетативные расстройства: слабость, повышенная утомляемость, головокружение, головные и боли в сердце, инъекция сосудов склер, гиперемия слизистой оболочки ротоглотки, гипотензия и лабильность пульса (сохраняются в течение 2–3 нед).

### Осложнения

Специфические: ИТШ и геморрагический шок; ДВС-синдром; очаговая пневмония; отёк лёгкого; острая сердечно-сосудистая, почечная и печёночная недостаточность; постгеморрагическая анемия.

Неспецифические: пневмонии, отит, паротит, флегмоны, абсцессы мягких тканей в местах инъекций, миокардит, ангины, перитонит, тромбоз, сепсис.

### Летальность и причины смерти

Летальность высокая; при трансмиссивном пути передачи возбудителя составляет 25%; при контактном от больного человека — до 50% и более.

## ДИАГНОСТИКА

### Клиническая диагностика

Клинические признаки.

- Острое начало заболевания с высокой температурой, гиперемия лица и видимых слизистых оболочек, спонтанные мышечные и суставные боли, интенсивная головная боль, тошнота, рвота, кровоточивость дёсен, геморрагическая энантема на слизистых оболочках, петехиальная сыпь с типичной локализацией; гепатомегалия; брадикардия; гипотензия; носовые, лёгочные, желудочно-кишечные, маточные кровотечения; двухволновая температурная кривая.
- Наличие на теле следов укусов клещей.
- Эпидемиологический анамнез (пребывание в эндемичном для КГЛ регионе, контакт с больным КГЛ).
- Сезонность.

### Специфическая и неспецифическая лабораторная диагностика

Неспецифическая лабораторная диагностика.

- Определение группы крови и резус-фактора.
- Клинический анализ крови. Характерны: выраженная лейкопения, лимфоцитоз с нейтрофильным сдвигом влево до палочкоядерных, тромбоцитопения, умеренная анемия, повышение СОЭ.
- Общий анализ мочи. В начальном периоде выявляют: незначительную альбуминурию, микрогематурию, цилиндрурию; в период разгара — гематурию.
- Коагулограмма. Для КГЛ характерны признаки гиперкоагуляции (укорочение тромбинового времени до 10–15 с и времени свёртывания крови; повышение содержания фибриногена в плазме крови до 4,5–8 г/л, увеличение протромбинового индекса до 100–120%) или гипокоагуляции (удлинение тромбино-

вого времени до 25–50 с, времени свёртывания крови; снижение содержания фибриногена в плазме крови до 1–2 г/л, а протромбинового индекса до 30–60%).

- Биохимический анализ крови. Выявляют уменьшение содержания общего белка в сыворотке крови (при профузных кровотечениях), гипоальбуминемию, гипербилирубинемию, повышение активности аламинотрансферазы и аспарагиновой аминотрансферазы.
  - Анализ кала для выявления внутрикишечного кровотечения.
- Специфическая лабораторная диагностика.
- ИФА.
  - Методы флуоресцирующих антител (в парных сыворотках).
  - ПЦР.

### **Инструментальные методы**

- УЗИ почек, печени, органов брюшной полости.
- ЭКГ.
- Рентгенография органов грудной клетки.
- КТ головного мозга.

### **Дифференциальная диагностика**

КГЛ дифференцируют от других ГЛ, гриппа, лептоспироза, менингококкемии, брюшного тифа, хирургических заболеваний с синдромом «острого живота»; а также от тромбоцитопенической пурпуры (болезнь Верльгофа) с характерными подострым началом, отсутствием температурной реакции, геморрагической сыпью от мелких петехий до крупных экхимозов на сгибательных поверхностях конечностей, туловище, частыми носовыми и другими кровотечениями, гипохромной анемией, лейкоцитозом, тромбоцитопенией и отсутствием изменений со стороны сердечно-сосудистой системы. КГЛ дифференцируют также от геморрагического васкулита (болезнь Шёнлайн–Геноха) с острым началом, симметричной эритематозной, геморрагической сыпью на разгибательных поверхностях конечностей и около суставов, тахикардией, геморрагическим нефритом, кишечными кровотечениями, отсутствием носовых кровотечений и тромбоцитопенией.

### **Показания к консультации других специалистов**

При доминировании синдрома менингоэнцефалита — консультация невролога; при сердечно-сосудистой недостаточности, шоке — реаниматолога; симптомов миокардита — кардиолога; при подозрении на перитонит — хирурга; при метроррагии — гинеколога.

### **Пример формулировки диагноза**

Крымская геморрагическая лихорадка с геморрагическим синдромом, период разгара, тяжёлое течение. Осложнение: ДВС-синдром. ИТШ II степени.

### **Показания к госпитализации**

Больные КГЛ подлежат скорейшей госпитализации в инфекционный стационар, независимо от тяжести и периода течения заболевания, с максимально щадящей транспортировкой, исключением толчков и тряски. Транспортировка пациента противопоказана в период кровотечений. Пациента с КГЛ нужно размещать в боксе с соблюдением правил противозидемического режима для возбудителей I группы патогенности. Немедленно подают экстренное извещение в ГЦСЭН (учётная форма № 58).

## ЛЕЧЕНИЕ

### Режим. Диета

Необходимо соблюдение строгого постельного режима; круглосуточное медицинское наблюдение.

Рекомендовано щадящее питание. В период кровотечений следует принимать жидкую холодную пищу (супы-пюре, кисели); мясные отвары, соки противопоказаны (вводят в рацион после прекращения кровотечений). В период реконвалесценции показано употребление продуктов, богатых белком.

### Медикаментозное лечение

Включает специфическое, патогенетическое и симптоматическое лечение. Следует избегать необоснованного назначения медицинских манипуляций, сопровождающихся травматизацией кожного и слизистого покровов. Лечение необходимо проводить под ежедневным контролем коагулограммы и количества тромбоцитов (2 раза в сутки).

#### Этиотропное лечение

Для специфического лечения ранее использовали гипериммунный специфический лошадиный  $\gamma$ -глобулин. Недостатки, присущие гетерогенному иммуноглобулину по отношению к человеческой сыворотке, и отсутствие серийной технологии приготовления данного препарата в России ограничивают его применение. В настоящее время накоплен определённый опыт применения рибавирина у больных вирусными ГЛ. В Ставропольском крае внедрена в клиническую практику схема лечения рибавирином больных КГЛ в соответствии с рекомендациями Центра по контролю и предупреждению заболеваний США. Предпочтительно назначать препарат в первые 4 сут от начала заболевания (период максимальной вирусемии). При назначении учитывают противопоказания к применению и используют препарат только для лечения больных ГЛПС старше 18 лет, исключая беременных. Используют рибавирин в форме капсул по 200 мг, разрешённых к применению Фармакологическим комитетом Минздравсоцразвития России. Рекомендуемая «ударная» доза рибавирина составляет 2000 мг однократно (10 капсул) — 30 мг/кг на средний вес больного 70 кг, с последующим переходом на дозу 1200 мг/сут в 2 приёма (если вес больного больше 75 кг) или 1000 мг/сут в 2 приёма (если вес больного меньше 75 кг). Рибавирин принимают внутрь, не разжёвывая и запивая водой одновременно с приёмом пищи.

#### Патогенетическое лечение

Включает:

- ✧ дезинтоксикационное лечение (внутривенно вводят 5–10% растворы глюкозы, изотонический раствор натрия хлорида с аскорбиновой кислотой и кокарбоксилазой);
  - ✧ профилактику ДВС-синдрома с использованием ангиопротекторов (кальция глюконат, этамзилат, рутозид, кальция добезилат), свежезамороженной плазмы, ингибиторов протеаз (апротинин);
  - ✧ антиоксидантное лечение (витамин Е, убихинон композитум\*).
- Лечение синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания:
- ✧ при гиперкоагуляции назначают гепарин натрия до 10 000–15 000 ЕД/сут, при гипокоагуляции — до 5000 ЕД/сут внутривенно (противопоказано введение гепарина натрия без крови и плазмы);
  - ✧ применяют инфузию свежезамороженной плазмы крови до 600–800 мл/сут внутривенно капельно;
  - ✧ используют ингибиторы протеаз (апротинин до 1000 ЕД/кг в сутки) и ангиопротекторы (этамзилат до 6–8 мл/сут);
  - ✧ проводят регуляцию клеточной мембранной проницаемости (глюкокортикоиды по 60–90 мг/сут внутривенно);
  - ✧ при выраженной тромбоцитопении назначают концентрат тромбоцитов.

Восстановление объёма циркулирующих эритроцитов осуществляют введением эритроцитарной массы при потере 25–30% объёма циркулирующей крови, снижении содержания гемоглобина ниже 70–80 г/л и гематокрита ниже 25%, возникновении циркуляторных нарушений, коррекции VIII фактора свёртывания крови и фибриногена введением криопреципитата. Противопоказано переливание консервированной крови со сроком хранения более 3 сут. При желудочно-кишечных кровотечениях показан приём внутрь охлаждённой аминокaproновой кислоты, антацидов (алгелдрат + магнезия гидроксид), циметидина. При развитии сердечно-сосудистой недостаточности применяют оксигенотерапию, сердечные гликозиды и кардиотоники (строфантин-К, ландыша травы гликозид, никетамид) внутривенно. Лечение ИТШ проводят аналогично лечению ГЛПС. При осложнениях проводят антибактериальное лечение. В периоде реконвалесценции назначают общеукрепляющие ЛС, витамины, а также проводят коррекцию анемии.

### **Прогноз**

Зависит от соблюдения принципов госпитализации, ухода за больными, проведения своевременного и комплексного медикаментозного лечения, профилактики развития осложнений. Поздняя госпитализация и диагностика, поздно начатое лечение, неправильная или противопоказанная транспортировка больных в период выраженных кровотечений могут привести к летальному исходу.

### **Примерные сроки нетрудоспособности**

Правила выписки: выписку больных проводят не ранее 21 сут от начала заболевания при удовлетворительном состоянии больного, нормализации температуры тела и лабораторных показателей (гемограммы, коагулограммы, количества тромбоцитов), отсутствии осложнений. Примерные сроки нетрудоспособности после выписки составляют: при лёгкой форме — 7–10 сут; среднетяжёлой — 10–14 сут; тяжёлой — 15–30 сут.

### **Диспансеризация**

Диспансерному наблюдению подлежат все реконвалесценты КГЛ. Срок наблюдения для переболевших лёгкой формой КГЛ — 3 мес, среднетяжёлой и тяжёлой — 12 мес. Наблюдение проводит инфекционист, а при его отсутствии — участковый терапевт. Первое контрольное обследование с клиническим определением гемограммы, уровня мочевины, креатинина, билирубина, общего белка и альбумина, активности АЛТ и АСТ проводят через 1 мес после выписки из стационара; последующие обследования — через 3, 6, 9 и 12 мес.

### **ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТА**

Рекомендовано полноценное питание с исключением раздражающей острой пищи, спиртных напитков; обильное питьё (настой шиповника, щёлочные минеральные воды, отвары трав с мочегонными свойствами); соблюдение физического режима (противопоказаны: тяжёлая физическая работа, переохлаждение, посещение бани, сауны, занятия спортом в течение 6–12 мес). Назначают приём общеукрепляющих ЛС, адаптогенов, поливитаминов.

### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- Ершов Ф.И. Антивирусные препараты. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 312 с.  
Лазарев В.Н. Клиника Крым–Конго геморрагической лихорадки // Рос. мед. журн. — 1997. — № 3. — С. 33–38.  
Малеев В.В., Галимзянов Х.М., Бутенко А.М., Черенов И.В. Крымская геморрагическая лихорадка. — М.: Астрахань, 2003. — 120 с.  
Онищенко Г.Г., Ефременко В.И., Бейер А.П. Крымская геморрагическая лихорадка. — М.: ГОУ ВУНМЦ, 2005. — 269 с.



Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням: В 2 т. — М.: Медицина, 1999. — 544 с.

Fisher-Hoch S.P., Khan J.A., Rehman S. et al. Crimean Congo-hemorrhagic fever with oral ribavirin // Lancet. — 1995. — Vol. 346. — P. 472–475.

## Омская геморрагическая лихорадка

Омская геморрагическая лихорадка (ОГЛ) — острая вирусная зоонозная природно-очаговая болезнь с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя, характеризующаяся волнообразной лихорадкой, общей интоксикацией, развитием геморрагического синдрома и вегетосудистой дистонии, а также поражением ЦНС, лёгких, почек и относительно доброкачественным течением.

### КОД ПО МКБ-10

A98.1. Омская геморрагическая лихорадка.

### ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель — арбовирус семейства *Flaviviridae*, рода *Flavivirus*. Геном представлен однонитевой РНК; по антигенной структуре близок к геному вируса клещевого энцефалита. По данным электронной микроскопии, размеры вириона составляют до 40 нм; он имеет сферическую форму, кубическую симметрию; покрыт двуслойной оболочкой, содержащей липиды и белки, имеющие антигенные свойства и определяющие групповые и видоспецифические детерминанты. Размножается вирус ОГЛ в цитоплазме на мембранах комплекса Гольджи. Высокопатогенен для белых мышей, ондатры и узкочерепных полёвок; вызывает паралитические явления у некоторых видов обезьян после внутримозгового инфицирования. Хорошо культивируется в клеточных культурах эмбриональной ткани мышей, кур, хомячков, обезьян и человека, но выраженный цитопатогенный эффект даёт только в культурах тканей эмбриона свиньи. Вирус ОГЛ становится высоковирулентным при пассаже на белых мышах и ондатрах; представляет опасность внутрилабораторного заражения сотрудников, работающих с инфицированными животными. Вирус инактивируется дезинфицирующими растворами (3% раствором карболовой кислоты, 3% раствором лизола, 1% раствором хлорамина); при температуре 70–80 °С погибает через 10 мин, при кипячении — мгновенно; при 4 °С инактивируется через 29 сут; в 50% глицерине сохраняется до 7 мес; в высушенном состоянии — до 4 лет.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Основной источник и резервуар вируса — иксодовые клещи *Dermacentor pictus* и *Dermacentor marginatus* (вирус передаётся трансовариально и в процессе метаморфоза). Кроме того, в природных очагах обнаруживают грызунов, инфицированных вирусом ОГЛ (полёвки, мыши, крысы, бурузубки, ондатры, бурундуки, водяные крысы и другие грызуны). Заражение людей происходит в основном через укус клещами, а также воздушно-пылевым путём от грызунов, контактным — при разделке туши животных и алиментарным — при употреблении сырой озёрной воды. Естественная восприимчивость людей высокая; вирус поражает все возрастные группы населения, но преимущественно заболевают лица в возрасте 20–40 лет (в основном промысловые рабочие и люди, занятые на полевых работах в лесостепных районах). Природные очаги ОГЛ известны в Омской, Тюменской, Оренбургской, Курганской, Новосибирской областях, а также на севере Казахстана. Чётко выражена сезонность заболеваемости: первый подъём наблюдают в весенне-летние месяцы (май–июнь) — период активности клещей (трансмиссивный путь передачи); второй — в осенние месяцы (сентябрь–октябрь) в период отлова ондатры (нетрансмиссивный путь передачи).

## МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

### Специфические

В очагах используют вакцину против клещевого энцефалита (вследствие схожести антигенных характеристик возбудителей развивается стойкий иммунитет против обоих заболеваний), а также применяют убитую формолвакцину из мозга белых мышей, инфицированных вирусом ОГЛ. При аварийных случаях в лабораториях проводят пассивную иммунопрофилактику сывороткой крови реконвалесцентов (по 30–50 мл внутримышечно).

### Неспецифические

Проводят уничтожение клещей в природе, борьбу с грызунами; необходимо соблюдение индивидуальных мер безопасности (использование защитной одежды, инсектицидов, при работе в запылённых помещениях — респираторов).

## ПАТОГЕНЕЗ

Изучен недостаточно. Внедряясь в организм человека через повреждённую кожу, слизистые оболочки дыхательных путей и органов пищеварения, вирус с током крови распространяется по всему организму и поражает преимущественно эндотелий сосудов микроциркуляторного русла, надпочечники, вегетативную нервную систему и селезёнку. Поражение мелких кровеносных сосудов в различных органах и тканях обуславливает развитие геморрагического синдрома.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период составляет 2–10 сут (в среднем 5–7).

### Классификация

В зависимости от наличия и выраженности основных симптомов выделяют:

- ✦ типичные формы заболевания (геморрагические);
- ✦ атипичные формы заболевания (без геморрагических проявлений).

По степени тяжести заболевания выделяют:

- ✦ лёгкое течение;
- ✦ среднетяжёлое течение;
- ✦ тяжёлое течение.

По характеру клинических проявлений выделяют:

- ✦ острое течение (без рецидива);
- ✦ острое рецидивирующее течение (с повторной температурной волной).

### Основные симптомы и динамика их развития

Начало заболевания острое, внезапное, с высокой лихорадкой, ознобом, резкой головной болью, головокружением, выраженной слабостью, мышечными болями в конечностях и спине, тошнотой и носовыми кровотечениями. Температура тела с первых суток заболевания достигает высоких значений (39–40 °C), держится в течение 3–4 сут, а затем на 7–15-е сутки заболевания литический спад. Почти у 50% больных в период реконвалесценции (на 2–3-й неделе течения заболевания) выявляют повторную волну лихорадки, во время которой возобновляются симптомы интоксикации с ухудшением состояния. Вторая волна заболевания продолжается 4–14 сут, но протекает легче. На фоне лихорадки больные вялые, лежат неподвижно с откинутой назад головой, заторможены, неохотно отвечают на вопросы. Возникает одутловатость и гиперемия лица, шеи; инъекция сосудов склер и конъюнктив; яркая окраска мягкого и твёрдого нёба, дёсен с развитием на них мелких и крупных кровоизлияний. С 3–4-х суток течения заболевания развиваются геморрагические симптомы, наиболее ранний из которых — появление геморрагической сыпи на передней и боковых поверхностях груди, разгибательных поверх-

ностях рук и ног; положительные симптомы жгута и щипка. Возможны носовые, лёгочные, желудочно-кишечные и маточные кровотечения, чаще необильные, но повторяющиеся на протяжении заболевания несколько раз. В период обострения иногда выявляют общемозговые и менингеальные симптомы, переходящие очаговые клинические проявления. Часто выявляют поражения органов дыхания в форме бронхита и мелкоочаговой пневмонии, что представляет характерную особенность клинической картины ОГЛ (в отличие от других ГЛ). Диурез снижен, но развития почечной недостаточности не выявляют. Вовлечение органов пищеварительной системы выражается тошнотой, рвотой, горечью и сухостью во рту, гепатомегалией, болями в эпигастрии. Характерны обратимые изменения сердечно-сосудистой системы в виде брадикардии, расширения границ сердца влево, глухости сердечных тонов и артериальной гипотензии. Течение периода реконвалесценции зависит от наличия повторной лихорадочной волны и осложнений.

### Осложнения

Осложнения возникают редко. К ним относят отит или паротит (нередко гнойного характера), пиелит, поздние очаговые пневмонии. У большинства больных ОГЛ заканчивается полным выздоровлением. В неосложнённых случаях прогноз благоприятный.

### Летальность и причины смерти

При тяжёлом течении смерть может наступить в ранние сроки в результате интоксикации или кровотечения и на 30–45-е сутки течения заболевания от септических осложнений. Летальность не превышает 1%.

## ДИАГНОСТИКА

### Клиническая диагностика

Клинические признаки.

- Острое начало с резким подъёмом температуры тела, миалгией; часто возникают бронхит и пневмония; развитие геморрагического (петехиальная сыпь, кровоизлияния в склеру, кровохарканье; носовые, желудочно-кишечные, лёгочные и маточные кровотечения) и менингеального синдромов при отсутствии выраженных проявлений почечной недостаточности.
- Повторное повышение температуры тела в период реконвалесценции.
- Эпидемиологический анамнез (пребывание в эндемичных для ОГЛ районах, укусы клещей, особенности профессиональной деятельности).
- Сезонность.

### Специфическая и неспецифическая лабораторная диагностика

Неспецифическая лабораторная диагностика.

- Клинический анализ крови. Выявляют повышение содержания гемоглобина и числа эритроцитов, лейкопению, умеренный нейтрофилёз со сдвигом влево, тромбоцитопению, уменьшение СОЭ до 3–7 мм/ч.
- Общий анализ мочи. Характерны: протеинурия, микрогематурия, цилиндрурия, наличие в осадке мочи уже со 2-х суток течения заболевания зернистых клеток почечного эпителия и эпителия мочевыводящих путей (до 20–30 в поле зрения).

Специфическая лабораторная диагностика.

- Метод флюоресцирующих антител (в парных сыворотках).
- ПЦР.

### Инструментальные методы

При рентгенографии органов грудной клетки выявляют картину интерстициальной пневмонии.

На электрокардиограмме выявляют обратимые диффузные изменения миокарда в виде деформации и расширения комплекса QRS, а также изменения вольтажа зубцов R и T.

Проводят УЗИ почек.

### **Дифференциальная диагностика**

ОГЛ дифференцируют от других ГЛ, клещевого энцефалита, лептоспироза.

### **Пример формулировки диагноза**

Омская геморрагическая лихорадка, период реконвалесценции, среднетяжёлое течение.

### **Показания к госпитализации**

Больные ОГЛ подлежат обязательной госпитализации в инфекционный стационар независимо от тяжести и периода заболевания. Амбулаторное наблюдение и лечение больных с подозрением на ОГЛ недопустимо. Транспортировка пациента должна быть максимально щадящей с исключением толчков и тряски.

## **ЛЕЧЕНИЕ**

### **Режим. Диета**

Необходимо соблюдение постельного режима.

Рекомендовано щадящее питание — дробное, в тёплом виде, с переходом на общий стол (№ 15) в период реконвалесценции.

### **Медикаментозное лечение**

Включает патогенетическое и симптоматическое лечение.

#### **Этиотропное лечение**

Не разработано.

#### **Патогенетическое лечение**

Дезинтоксикационное лечение — внутривенное введение 5–10% растворов глюкозы\*, изотонического раствора натрия хлорида с аскорбиновой кислотой и кокарбоксилазой. Применяют дезагреганты (пентоксифиллин), ксантинола никотинат, дипиридамол, ангиопротекторы (кальция глюконат, этамзилат, рутозид, кальция добезилат); свежезамороженную плазму, ингибиторы протеаз (апротинин); антиоксиданты (витамин Е, убихинон композитум\*), энтеросорбенты (лигнин гидролизный, повидон).

При осложнениях воспалительного характера назначают антибиотики: пенициллины, цефалоспорины, хлорамфеникол, офлоксацин, ципрофлоксацин.

### **Прогноз**

В сравнении с ГЛПС и КГЛ прогноз при ОГЛ достаточно благоприятный и зависит от соблюдения принципов госпитализации, ухода за больными, проведения своевременного и комплексного медикаментозного лечения, профилактики развития осложнений.

### **Примерные сроки нетрудоспособности**

Выписку больных проводят при удовлетворительном состоянии пациента и нормализации лабораторных показателей (клинических анализов крови и мочи). Сроки нетрудоспособности определяют индивидуально. Срок освобождения от работы после выписки составляет: при лёгкой форме заболевания — 7–10 сут, среднетяжёлой — 10–14 сут, тяжёлой — 15–30 сут.

### **Диспансеризация**

Диспансеризации подлежат все реконвалесценты ОГЛ. Срок наблюдения для переболевших лёгкой формой ОГЛ — 3 мес, среднетяжёлой и тяжёлой — 12 мес.

Наблюдение проводит инфекционист, а при его отсутствии — участковый терапевт. Первое контрольное обследование осуществляют через 1 мес после выписки из стационара (исследуют мочу и кровь), последующие — через 3, 6, 9 и 12 мес.

### ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Рекомендуется полноценное питание с исключением раздражающей острой пищи, спиртных напитков; соблюдение физического режима (противопоказаны: тяжёлая физическая работа, переохлаждение, посещение бани, сауны, занятия спортом в течение 6–12 мес). Назначают приём общеукрепляющих ЛС, поливитаминов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Ахрем-Ахремович Р.М. Клиника, патогенез и лечение омской геморрагической лихорадки // Сборник трудов научной конференции омских вузов и научных учреждений. — Омск, 1949. — С. 201–214.

Мусабаев И.К., Мецкан Т.И. Омская геморрагическая лихорадка // Малоизвестные инфекционные заболевания. — Ташкент, 1960. — С. 24–28.

Руководство по инфекционным болезням / Под общ. ред. Ю.В. Лобзина. — СПб.: Фолиант, 2003. — 1036 с.

Юшук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. — М.: Медицина, 2007. — 1032 с.

## Жёлтая лихорадка

Жёлтая лихорадка — острое природно-очаговое трансмиссивное вирусное заболевание, характеризующееся поражением печени, геморрагическим синдромом, тяжёлым циклическим течением.

Жёлтую лихорадку относят к карантинным заболеваниям (особо опасные), подлежащим международной регистрации.

### КОДЫ ПО МКБ-10

A95. Жёлтая лихорадка.

A95.0. Лесная жёлтая лихорадка.

A95.1. Городская жёлтая лихорадка.

A95.9. Жёлтая лихорадка неуточнённая.

### ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель — РНК-содержащий вирус *Viceronhilus tropicus* рода *Flavivirus* семейства *Flaviviridae*, относящийся к группе арбовирусов. Капсид имеет сферическую форму; размеры около 40 нм. В окружающей среде малоустойчив: быстро инактивируется при низких значениях рН, воздействию высокой температуры и обычных дезинфицирующих средств. Длительно сохраняется при низких температурах (в жидком азоте до 12 лет). Установлено антигенное родство с вирусами денге и японского энцефалита. Вирус жёлтой лихорадки агглютинирует эритроциты гусей, вызывает цитопатический эффект в клетках линий Hela, KB, Детройт-6.

Вирус культивируют на куриных эмбрионах и в культурах клеток теплокровных животных. Возможно также использование клеток некоторых членистоногих, в частности комаров *Aedes aegypti*.

Показано, что при длительных пассажах в культуре клеток и куриных эмбрионах патогенность вируса для обезьян существенно снижается, что используют для приготовления вакцин.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В настоящее время различают два эпидемиологических типа жёлтой лихорадки:

- ✧ эндемическая жёлтая лихорадка (джунглевая, или зоонозная);
- ✧ эпидемическая жёлтая лихорадка (городская, или антропонозная).

На американском континенте к переносчикам возбудителя этого заболевания относят комаров родов *Haemagogus* и *Aedes*, а в Африке — ряд видов рода *Aedes*, среди которых основную роль играют *A. africanus* и *A. simpsoni*. Основным источником возбудителя — обезьяны, однако могут быть также грызуны и ежи. *A. africanus* во время сухого сезона сохраняет активность в кронах деревьев и тем самым постоянно обеспечивает циркуляцию вируса. Обычно заражаются люди, по роду своей деятельности часто посещающие леса. Инфицированный человек, в свою очередь, представляет источник вируса для комара *A. aegypti*, обитающего рядом с жилищем человека. Для размножения комары используют декоративные водоёмы, бочки с водой и другие временные вместилища воды; часто нападают на человека. В организме комара возбудитель сохраняется в течение всей жизни насекомого, однако трансвариальной передачи возбудителя не происходит. При температуре окружающей среды 25 °С комар становится способным передать возбудителя человеку через 10–12 сут после заражения, а при 37 °С — 4 сут. Попавший в комара вирус сначала размножается в тканях средней кишки, затем через гемолимфу попадает практически во все органы насекомого, в том числе слюнные железы; при этом количество вируса возрастает в тысячи раз по сравнению с исходным уровнем. Патологические изменения у комаров происходят на клеточном уровне, однако не влияют на физиологические показатели и продолжительность жизни насекомого.

На развитие возбудителя в комаре влияет объём поглощённой им крови и количество полученного при этом вируса (заражение комара происходит только при попадании в него определённого минимального количества вирионов). Если циркуляция вируса происходит по цепочке «человек–комар–человек», то жёлтая лихорадка становится типичным антропонозом. Вирусемия у больного развивается в конце инкубационного периода и в первые 3 сут течения заболевания. Вирус, передаваемый комарами, поражает людей любого возраста и пола. В эндемических очагах взрослые болеют реже детей.

Заболевание периодически регистрируют в ряде стран тропической Африки, в Южной Америке и Мексике. Однако вспышки этого заболевания могут возникать практически на любых территориях, где есть переносчики вируса: от 42° северной — до 40° южной широты. Вирус распространяется из эндемичных очагов при помощи инфицированных людей и переносчиков. При наличии условий для распространения возбудителя (вирусоносители, большое количество переносчиков и восприимчивых людей) жёлтая лихорадка может принять вид эпидемии. Больной в отсутствие переносчика эпидемиологически не опасен. Комар *A. aegypti* обитает в субтропических районах России, но случаев жёлтой лихорадки в нашей стране выявлено не было. Врождённым иммунитетом к жёлтой лихорадке человек не обладает. У переболевших развивается пожизненный иммунитет. Восприимчивость людей к вирусу очень высокая, при этом в эндемичных районах часто происходит латентная иммунизация местного населения малыми дозами вируса.

## МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

### Специфические

Для профилактики жёлтой лихорадки большое практическое значение имеет иммунизация населения. С этой целью используют две живые вакцины, в частности вакцину на основе штамма 17Д, полученного при длительном пассировании вируса в культуре клеток. Меньшее распространение получила вакцина, созданная на основе адаптированного серийными пассажами на мышах штамма Дакар. У этого штамма выражена остаточная вирулентность, поэтому при проведении прививки сначала вводят иммунную сыворотку человека.

Вакцина на основе штамма 17Д весьма эффективна. Ревакцинацию следует проводить 1 раз в 10 лет.

Для предупреждения распространения жёлтой лихорадки по существующим Международным санитарным правилам необходимо обязательно учитывать все случаи заболевания.

Лицам, направляющимся в зону, эндемичную для данного заболевания, необходимо сделать прививку. Это обязательно и для лиц, выезжающих из такой зоны.

Для предупреждения распространения комаров самолёты и корабли, посещающие эндемичные для жёлтой лихорадки местности или места распространения *A. aegypti*, подвергают обязательной дезинсекции. Большое значение имеет выявление первых случаев заболевания. По рекомендации ВОЗ его следует предполагать при выявлении случаев острой лихорадки с развитием желтухи в течение 2 нед после начала заболевания, сопровождающейся кровотечениями или смертью в течение 3 нед.

### Неспецифические

Для полной ликвидации вспышек заболевания жёлтой лихорадкой необходима научно обоснованная и настойчивая борьба с переносчиками возбудителя — комарами. Как показал опыт практической работы в эндемичных очагах, в большинстве случаев достаточно существенно снизить численность популяции переносчиков — существует так называемая их критическая плотность, при которой цикл передачи возбудителей полностью прерывается. Полную ликвидацию переносчиков в определённых районах не проводят не только из-за экономической нецелесообразности и административных проблем, но и по причине опасности возникновения необратимых изменений существующих биоценологических связей.

Тем не менее достаточно убедителен пример полной ликвидации *A. aegypti* в городских условиях ряда стран Центральной и Южной Америки и особенно в США. Сложнее бороться с комарами в сельской местности и лесных районах, в частности вне жилища человека или в лесу.

Для достижения быстрого эффекта уничтожения взрослых особей насекомых используют химические инсектициды. Наибольшее распространение получили фосфорорганические соединения, в частности малатион. Не менее успешным может быть уничтожение комаров с помощью различных препаратов группы пиретроидов. Их эффективность по сравнению с фосфорорганическими инсектицидами выше примерно на два порядка.

В последние годы получили распространение препараты, приготовленные на основе культур *Bac. thuringiensis*, применяемые для уничтожения комаров на личиночной стадии развития.

Существуют специальные методы защиты человека от укусов комарами — сетки, закрывающие обнажённые участки тела (особенно голову и шею) или кровать. Сетки, одежду и отдельные участки тела следует обрабатывать репеллентами.

Для предупреждения распространения возбудителя необходимо принимать меры по предотвращению контакта больного человека с переносчиками.

### ПАТОГЕНЕЗ

Заражение происходит при укусе инфицированным комаром. При заражении вирус по лимфатическим сосудам проникает в регионарные лимфатические узлы, в которых происходит его репликация во время инкубационного периода. По прошествии нескольких дней он поступает в кровь и распространяется по всему организму. Длительность периода вирусемии 3–6 сут. В это время вирус попадает главным образом в эндотелий сосудов, печень, почки, селезёнку, костный и головной мозг. При развитии заболевания выявляют выраженный тропизм возбудителя к кровеносной системе этих органов. В результате возникает повышенная проницаемость сосудов, особенно капилляров, прекапилляров и венул. Развиваются дистрофия и некроз гепатоцитов, поражение клубочковой и канальцевой систем



почек. Развитие тромбгеморрагического синдрома обусловлено как поражением сосудов и микроциркуляторным расстройством, так и нарушением синтеза в печени плазменных факторов гемостаза.

Кожные покровы умерших людей обычно окрашены в жёлтый цвет, часто багровые из-за венозной гиперемии. На коже и слизистых оболочках выявляют геморрагическую сыпь. Характерны дегенеративные изменения печени, почек, сердца. Печень и почки значительно увеличены, с мелкоточечными кровоизлияниями, жировой дистрофией, очагами некроза (в тяжёлых случаях субтотального). Выявляют характерные изменения в печени, при этом обнаруживают тельца Каунсилмена. Кроме изменений цитоплазмы, в ядрах клеток печени обнаруживают ацидофильные включения (тельца Торреса). Они возникают вследствие размножения вируса в клетках и изменений в их ядрах. Несмотря на существенные изменения в печени, после выздоровления наблюдают восстановление её функций без развития цирроза.

В ряде случаев причина смерти — поражение почек, характеризующееся набуханием и жировой дистрофией почечных канальцев вплоть до некроза. В канальцах скапливаются коллоидные массы, кровяные цилиндры. Изменения в клубочках почек часто незначительны. Селезёнка переполнена кровью, ретикулярные клетки фолликул гиперплазированы. Дегенеративные изменения происходят в мышце сердца; в перикарде выявляют кровоизлияния. Характерны множественные кровоизлияния в желудке, кишке, лёгких, плевре, а также периваскулярные инфильтраты в головном мозге.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период обычно составляет 3–6 сут (редко до 10 сут).

## Классификация

По тяжести течения выделяют следующие формы заболевания:

- ✧ лёгкую;
- ✧ среднетяжёлую;
- ✧ тяжёлую;
- ✧ молниеносную.

## Основные симптомы и динамика их развития

В типичных случаях заболевание имеет двухволновое течение с тремя периодами:

- ✧ начальный лихорадочный (период гиперемии);
- ✧ период ремиссии со снижением температуры тела;
- ✧ период венозного стаза (реактивный).

Заболевание начинается, как правило, остро без продромальных явлений. Высокая лихорадка развивается уже в течение первых суток. Подъём температуры сопровождается ознобом, болями в мышцах спины и конечностей и сильной головной болью. Возникают тошнота, рвота.

Обычно температура тела снижается до нормальных значений к исходу 3-х суток, но при тяжёлом течении лихорадка может длиться 8–10 сут. Затем температура вновь повышается, обычно не достигая первоначальных высоких значений. В начале заболевания возникает гиперемия лица, шеи и верхней части туловища, выраженная инъекция сосудов склер, отёчность век, припухлость губ, одутловатость лица («амарильная маска»). Характерны светобоязнь и слёзотечение. Слизистая оболочка рта и язык ярко красного цвета. Больные страдают бессонницей. Появляются тошнота, рвота с примесью жёлчи. Пульс достигает 100–130 ударов в минуту, хорошего наполнения; в дальнейшем развивается брадикардия. АД в норме, тоны сердца слегка приглушены. Выявляют увеличение

печени и селезёнки, возможна болезненность их при пальпации. В общем анализе крови выявляют нейтропению и лимфопению, СОЭ не увеличена. Характерна протенинурия.

С началом желтушного окрашивания склер, конъюнктив и мягкого нёба снижается АД и появляется цианоз. Состояние больных значительно ухудшается. Возможны носовые кровотечения, кровоточивость дёсен, в рвотных массах выявляют кровь. При тяжёлом течении заболевания в этот период больной может умереть. При более лёгком течении наступает стадия ремиссии, при этом температура тела снижается до нормальных значений, общее состояние улучшается, прекращаются тошнота и рвота, лицо бледнеет, исчезает одутловатость. Однако уже через несколько часов вновь происходит резкое ухудшение состояния больных, температура тела быстро повышается. Эти признаки свидетельствуют о переходе заболевания в наиболее тяжёлый период — венозного стаза, наблюдаемый примерно у 15% больных и характеризующийся развитием желтухи, геморрагического диатеза и ОПН. Выявляют кровоточивость дёсен, а также носовые, маточные и кишечные кровотечения. На фоне полиморфной сыпи на коже возникают геморрагии. Нередко появляется рвота цвета кофейной гущи. АД падает; тоны сердца приглушены; пульс слабого наполнения до 40 в минуту. Состояние больного часто обостряется поражением почек; выявляют снижение диуреза. Олигурия может смениться анурией; возможно развитие азотемии. Количество белка в моче возрастает до 10 г/л и больше, появляются зернистые и гиалиновые цилиндры. В крови нарастает уровень мочевины и креатинина. Печень несколько увеличена, болезненная. Возрастает количество связанного и свободного билирубина, выявляют повышение активности альдолазы и аминотрансфераз. Содержание лейкоцитов снижается до  $1,5-2,5 \times 10^9$  в литре крови; возникают нейтропения и лимфопения. Замедляется свёртывание крови, возрастает СОЭ. Указанные изменения наиболее выражены на 6–7-е сутки заболевания — критический период для больного.

При благоприятном течении заболевания с 8–9-х суток общее состояние больных постепенно улучшается. Происходит нормализация клинических и лабораторных показателей. Астения сохраняется в течение недели.

Возможны также субклинические формы течения заболевания. Диагноз устанавливают ретроспективно с использованием серологических методов исследования.

### Осложнения

К специфическим осложнениям относят ИТШ, органическое поражение мозга, миокардит, гангрену мягких тканей и конечностей. В случаях присоединения вторичной инфекции возможно развитие пневмонии, паротита, сепсиса.

### Летальность и причины смерти

Молниеносная форма приводит к смерти на 3–4-е сутки течения заболевания. При тяжёлой форме летальные исходы диагностировали на 6–7-е сутки.

Смерть наступает при развитии острой почечной, печёночной и сердечно-сосудистой недостаточности. Часто выявляют симптомы токсической энцефалопатии.

## ДИАГНОСТИКА

### Клиническая диагностика

Диагностику у большинства больных основывают на характерных клинических проявлениях (типичная седловидная температурная кривая, выраженные симптомы геморрагического диатеза, поражение почек, желтуха, увеличение печени и селезёнки, брадикардия и др.). При этом учитывают наличие эндемического

очага; видовой состав и численность, активность нападения на человека и другие характеристики переносчиков; а также данные лабораторного исследования (лейкопению, нейтропению, лимфоцитопению, значительную альбуминурию, гематурию, билирубинемия, азотемию, значительное повышение активности аминотрансфераз).

### **Специфическая и неспецифическая лабораторная диагностика**

Специфическую диагностику основывают на постановке реакции связывания комплемента, РПГА, неспецифической РИФ, ИФА и РТГА в парных сыворотках. Результат считают положительным при четырёхкратном повышении титра антител. Рекомендуются вирусологические тесты: РН вируса и выделение вируса. Возбудитель выделяют из крови больного в течение первых 3 сут течения заболевания путём заражения белых мышей и обезьян, поэтому при летальных исходах забор секционного материала необходимо проводить как можно быстрее. Обычно берут пробу печени, из которой готовят суспензию и после обработки антибиотиками немедленно вводят мышам в мозг или обезьянам парентерально. Если у мышей не выявили клинических проявлений заболевания, проводят один слепой пассаж. С появлением признаков заболевания у мышей проводят несколько (3–5) дополнительных пассажей, после чего из мозгового вещества инфицированных животных готовят антиген, с помощью которого проводят идентификацию выделенного вируса в серологических реакциях (РТГА, РСК) или РН со специфической антисывороткой.

При летальном исходе исследуют ткани печени, где выявляют очаги субмассивного или массивного некроза печёчных долек и ацидофильные тельца Каунсилмена.

### **Алгоритм постановки диагноза**

Этап 1. Проводят эпидемиологический анамнез (больной пребывал в тропических зонах Южной Америки или Африки). (При положительных результатах исследование продолжают.)

Этап 2. Изучают течение заболевания. Начало острое, выражены интоксикация и высокая лихорадка. (При положительных результатах исследование продолжают.)

Этап 3. Выявляют боль в животе, рвоту, тошноту, жидкий стул, головную боль, миалгию, возбуждение. (При положительных результатах исследование продолжают.)

Этап 4. Выявляют наличие геморрагического синдрома (носовые кровотечения, кровоточивость дёсен, примесь крови в рвотных массах), субиктеричность или иктеричность кожи и склер. (При положительных результатах исследование продолжают.)

Этап 5. Диагностируют увеличение печени и селезёнки, одутловатость лица (с багово-синеватым оттенком). Конец исследования.

Диагноз: жёлтая лихорадка (следует провести серологическую диагностику для исключения других ГЛ).

### **Дифференциальная диагностика**

Жёлтую лихорадку дифференциально диагностируют с тропической малярией, желтушной формой лептоспироза, вирусными гепатитами, менингококкемией, а также с ГЛ Ласса, Марбург и Эбола и ГЛПС (табл. 18-39).

Таблица 18-39. Дифференциальная диагностика жёлтой лихорадки

Заболевание	Сходства	Различия
Лептоспироз	Острое начало заболевания, высокая лихорадка, головные боли, миалгия, геморрагические проявления, олигоурия, конъюнктивит, склерит, возможна желтуха	Для жёлтой лихорадки не характерны боли в икроножных мышцах; миалгия менее выражена. В крови выявляют лейкопению. Чаще происходит поражение почек, развивается альбуминурия, светобоязнь, слёзотечение. Реже возникают менингеальные симптомы, отсутствуют изменения в СМЖ
Малярия	Головные боли, подъём температуры до высоких значений, ощущение ломоты в теле, увеличение печени и селезёнки. Желтуха, олигоурия	При малярии не бывает увеличения периферических лимфатических узлов, но в отличие от жёлтой лихорадки возникают потливость, бледность, правильный циклический характер изменения температуры. Геморрагический синдром при малярии выявляют реже и он слабее выражен
ГЛПС	Острое начало заболевания, высокая лихорадка, мышечные и головные боли, геморрагический синдром, склерит, олигоурия	Для жёлтой лихорадки характерны: седловидная температурная кривая, выраженные признаки геморрагического диатеза, поражение почек, желтуха, увеличение печени и селезёнки. При ГЛПС в первые сутки течения заболевания выявляют резкую сухость и жажду, а олигоурия развивается на фоне субфебрильной или нормальной температуры со второй недели течения

### Показания к консультации других специалистов

В ряде случаев необходима консультация невролога, кардиолога, хирурга.

### Пример формулировки диагноза

А95. Жёлтая лихорадка средней тяжести.

### Показания к госпитализации

На территории РФ не регистрируется. Показания зависят от медицинских правил разных стран.

## ЛЕЧЕНИЕ

### Медикаментозное лечение

Специфического лечения не разработано. Применение сыворотки крови переболевших людей и естественно иммунизированных обезьян оказалось неэффективным. Все лечебные мероприятия сводят к использованию патогенетических ЛС.

При лёгкой и среднетяжёлой формах заболевания назначают строгий постельный режим, тщательный уход, щадящую диету, обильное питьё; по показаниям — различные химиопрепараты. Больным с тяжёлой формой заболевания проводят интенсивное лечение. Назначают кардиотропные ЛС, переливание крови и кровезаменяющих жидкостей. При поражении почек показан гемодиализ. Рекомендации по применению гепарина и кортикостероидов основывают только на теоретических данных; контролируемых исследований не проводили.

### Прогноз

Прогноз благоприятный при лёгкой и среднетяжёлой формах заболевания. При тяжёлых формах летальность достигает 25%. Даже при тяжёлых формах после 12-го дня заболевания наступает выздоровление. Пожилые люди плохо переносят заболевание. Наименьшая летальность среди детей. Даже во время тяжёлых эпидемий она не превышает 3–5%.

### Примерные сроки нетрудоспособности

Определяют на основе тяжести течения заболевания и наличия осложнений. Сроки нетрудоспособности составляют от 1 мес (при среднетяжёлом течении) до 12 мес (при тяжёлом течении и наличии осложнений).

### Диспансеризация

Срок диспансерного наблюдения определяют исходя из тяжести перенесённого заболевания: при лёгкой форме он составляет 3 мес, при среднетяжёлой и тяжёлой — 12 мес. Через 1 мес после выписки проводят первое обследование в стационаре или КИЗ. Лицам с выявленными нарушениями или ухудшением показана повторная госпитализация.

### ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТА

После выписки из стационара больные должны соблюдать диету в течение 6 мес (такую же, как при вирусных гепатитах). Необходимо ограничить физические нагрузки на 3–6 мес. Рекомендации врач определяет индивидуально в зависимости от тяжести течения заболевания и наличия осложнений.

## Лихорадка денге

Лихорадка денге — острая зооантропонозная арбовирусная инфекционная болезнь с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя, распространённая в странах тропического и субтропического пояса. Различают две клинические формы болезни: классическую и геморрагическую (шоковый синдром денге).

Классическая лихорадка денге (синонимы — денге, костоломная лихорадка) характеризуется двухволновой лихорадкой, артралгией, миалгией, экзантемой, полиаденизмом, лейкопенией и доброкачественным течением болезни.

Геморрагическая лихорадка денге (ГЛД, *ferbis hemorrhagica dengue*, синоним — шоковый синдром денге) характеризуется развитием тромбогеморрагического синдрома, шока и высокой летальностью.

### КОДЫ ПО МКБ-10

A90. Классическая лихорадка денге.

A91. Геморрагическая лихорадка денге.

### ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель денге относится к арбовирусам, роду *Flavivirus*, семейству *Feaviviridae*. Геном представлен однонитевой РНК. Размеры вириона 40–45 нм. Имеет дополнительную суперкапсидную оболочку, с которой связаны антигенные и гемагглютинирующие свойства. Устойчивость в окружающей среде средняя, хорошо сохраняется при низких температурах (–70 °С) и в высушенном состоянии; чувствителен к формалину и эфиру, инактивируется при обработке протеолитическими ферментами и при нагревании до 60 °С. Известны четыре антигенных серотипа вируса денге: *DEN I*, *DEN II*, *DEN III*, *DEN IV*. Вирус денге передаётся человеку через укусы комаров и поэтому входит в экологическую группу арбовирусов. Выраженной зависимости клинической картины от серотипа вируса не установлено. Вирус обладает слабой цитопатической активностью. Его репликация происходит в цитоплазме поражённых клеток. У обезьян он вызывает бессимптомную инфекцию с формированием прочного иммунитета. Вирус патогенен для новорождённых белых мышей при заражении в мозг или внутрибрюшинно. Вирус размножается в культурах тканей почек обезьян, хомячков, яичек обезьян, а также на линиях клеток HeLa, KB и кожи человека.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источник возбудителя инфекции — больной человек и обезьяны, у которых заболевание может протекать латентно.

В эндемичных регионах существуют природные очаги болезни, в которых циркуляция вируса происходит между обезьянами, лемурами, белками, летучими мышами и, возможно, другими млекопитающими. Переносчики — комары рода *Aedes* (*A. aegypti*, *A. albopictus*, *A. cutellaris*, *A. polinesiensis*), возможно, определённая роль принадлежит комарам родов *Anopheles* и *Culex*.

Комары рода *Aedes* после кровососания становятся заразными через 8–12 дней в зависимости от температурных условий. Их способность к заражению сохраняется в течение жизни, т.е. 1–3 мес, однако при температуре воздуха ниже 22 °С размножения вируса в организме комара не происходит, поэтому ареал денге меньше ареала комаров-переносчиков и ограничивается 42° северной и 40° южной долготы.

Заражение человека в эндемичных регионах привело к формированию стойких антропоургических очагов инфекции независимо от природных условий. В этих очагах источник возбудителя — больной человек, который становится заразным почти за сутки до начала болезни и остаётся заразным в течение первых 3–5 дней болезни.

Основной переносчик возбудителя в человеческой популяции — комар *A. aegypti*, обитающий в жилище человека. Самка комара кусает человека днём. Комар наиболее активен при температуре 25–28 °С, при этой же температуре его численность достигает максимума, а сроки заразительности после кровососания минимальны. Человек высоковосприимчив к лихорадке денге, заражение происходит даже при однократном укусе комаром. У человека каждый из четырёх типов вируса способен вызывать классическую форму лихорадки денге и ГЛД. Иммуитет после перенесённой болезни кратковременный, длится несколько лет, типоспецифический, поэтому после перенесённой болезни человек остаётся восприимчивым к другим серотипам вируса. Крупные эпидемии всегда связаны с заносом типа вируса, не свойственного данному региону или в регионы (страны), где отсутствует эндемическая заболеваемость. Эпидемиология классической лихорадки денге и ГЛД существенно различается. Классическую денге наблюдают среди местных жителей, преимущественно детей и приезжих любого возраста, а ГЛД заболевают главным образом дети. Пики заболеваемости приходятся на две возрастные группы: до 1 года, имеющие пассивный иммунитет против вируса другого типа, и дети 3-летнего возраста, переболевшие классической денге. В первой группе формируется иммунный ответ по типу первичного, во второй — по типу вторичного. Тяжёлая форма ГЛД — шоковый синдром денге чаще всего развивается при заражении вторым типом вируса при инфицировании детей, перенёсших в прошлом денге, вызванную вирусами I, III или IV типа. Так, во время эпидемии на Кубе в 1981 г. было установлено, что у более 98% больных тяжёлое течение болезни и шоковый синдром денге были связаны с заражением вирусом II типа при наличии антител к вирусу I типа.

## МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Профилактические мероприятия включают уничтожение комаров и обезвреживание мест локализации их потомства. Используют индивидуальные средства защиты от комаров. Засетчивание оконных и дверных проёмов. В случаях экстренной профилактики применяют специфический иммуноглобулин или иммуноглобулин из плазмы доноров, проживающих в эндемичных районах.

## ПАТОГЕНЕЗ

Заражение происходит при укусе инфицированным комаром. Первичная репликация вируса происходит в регионарных лимфатических узлах и клетках эндо-

теля сосудов. В конце инкубационного периода развивается вирусемия, сопровождающаяся развитием лихорадки и интоксикацией. В результате вирусемии поражаются различные органы и ткани. Именно с органными поражениями связывают повторную волну лихорадки. Выздоровление связано с накоплением в крови комплементсвязывающих и вируснейтрализующих антител, которые сохраняются в течение нескольких лет. Подобная схема патогенеза характерна для классической денге, которая развивается при отсутствии предшествующего активного или пассивного иммунитета.

При ГЛД помимо клеток эндотелия поражаются клетки макрофагально-моноцитарной системы [моноциты, гистиоциты, звездчатые ретикулоэндотелиоциты (купферовские клетки)]. Это связано с феноменом иммунологического усиления, сущность которого состоит в том, что у лиц, имеющих антитела против вируса денге (чаще I, III или IV типов) в результате пассивного (дети до 1 года) или активного иммунитета (инфицированных другим типом вируса, чаще II), образуются циркулирующие иммунные комплексы «антиденге иммуноглобулин–вирус денге», которые связываются с Fc-рецепторами моноцитов. Вследствие этого происходит резкая активация его репликации, уровень вирусемии, по экспериментальным данным, возрастает более чем в 50 раз. Развивается генерализованная воспалительная реакция, сопровождающаяся активацией комплемента, резким повышением проницаемости сосудов микроциркуляторного русла, приводящим к плазморею со снижением объёма циркулирующей крови, поступлением в кровоток тканевых факторов гемостаза, активацией системы гемостаза, потреблением факторов гемостаза, развитием коагулопатии потребления, расстройствами микроциркуляции. Клинически эти процессы манифестируют геморрагическим синдромом и СПД.

### **КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА**

Инфицирование вирусом денге может быть бессимптомным, а также протекать как недифференцируемая лихорадка, лихорадка денге или ГЛД (рис. 18-12).

В клинически выраженных случаях инкубационный период длится от 3 до 15 дней, чаще 5–8 дней. Различают классическую, атипичную ГЛД (без шокового синдрома денге и сопровождающегося им).

Классическая лихорадка денге начинается с кратковременного продромального периода. Во время него отмечают недомогание, конъюнктивит и ринит. Однако чаще продромальный период отсутствует. Болезнь начинается с озноба, быстрого повышения температуры до 38–41 °С, сохраняющейся в течение 3–4 дней (начальный период болезни). Больные жалуются на сильную головную боль, боли в глазных яблоках, особенно при движении, мышцах, крупных суставах, позвоночнике, нижних конечностях. Это приводит к затруднению при любом движении, обездвиживает больного (название болезни происходит от английского «dandy» — медицинские носилки). При тяжёлом течении болезни наряду с сильной головной болью возможны рвота, бред, потеря сознания. Нарушается сон, ухудшается аппетит, во рту появляется горечь, резко выражена слабость и общее недомогание.

Уже с первого дня болезни изменяется внешний вид больного: лицо ярко гиперемировано, выражена инъекция сосудов склер, гиперемия конъюнктивы. Часто на мягком нёбе появляется энантема. Язык обложен. Глаза прикрыты из-за светобоязни. Отмечают увеличение печени, однако желтухи не наблюдают. Характерно увеличение периферических лимфатических узлов. К концу 3-х суток или на 4-е сутки температура критически снижается до нормальной. Период апиреksии длится обычно 1–3 дня, затем температура повышается вновь до высоких цифр. У некоторых больных периода апиреksии в разгар болезни не наблюдают. Характерный симптом — экзантема. Сыпь появляется обычно на 5–6-й день болезни, иногда раньше, сначала на грудной клетке, внутренней поверхности



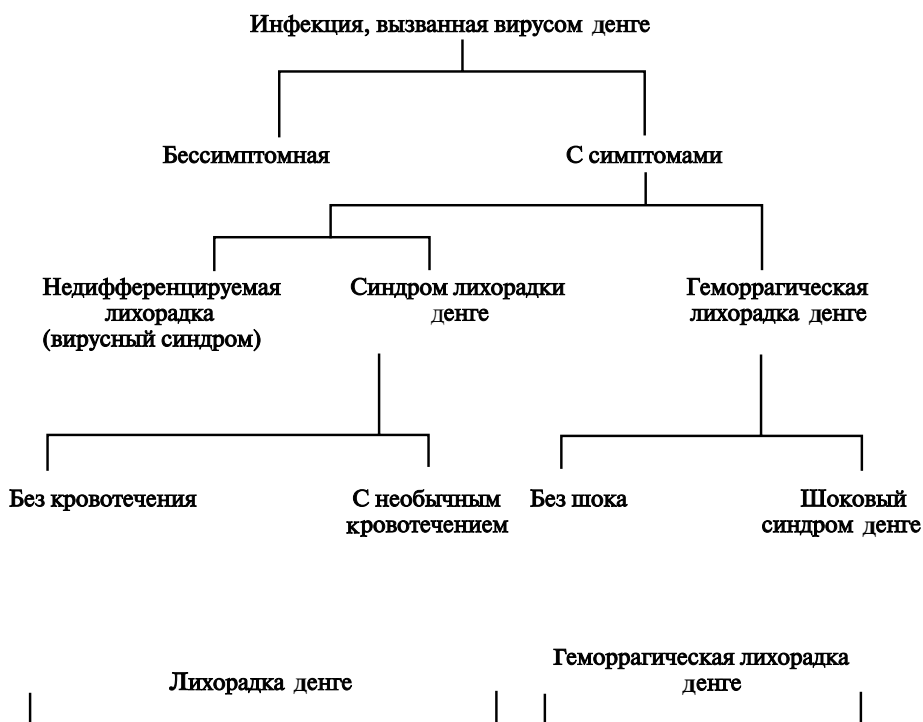


Рис. 18-12. Клинические проявления лихорадки денге.

плеч, затем распространяется на туловище и конечности. Характерна пятнисто-папулёзная сыпь, которая часто сопровождается зудом, оставляет после себя шелушение.

Общая продолжительность лихорадки — 5–9 дней. В гемограмме в начальном периоде — умеренный лейкоцитоз и нейтрофилёз, позже — лейкопения, лимфоцитоз. Возможна протеинурия.

При атипичной лихорадке денге наблюдают лихорадку, анорексию, головную боль, миалгию, эфемерную сыпь, полиаденопатия отсутствует. Длительность болезни не превышает 3 сут.

#### **Клиника геморрагической лихорадки денге**

Типичные случаи ГЛД характеризуются четырьмя главными клиническими признаками: высокой температурой, геморрагиями, гепатомегалией и недостаточностью кровообращения.

Болезнь начинается с внезапного повышения температуры тела до 39–40 °С, сильного озноба, головной боли, кашля, явлений фарингита. В отличие от классической денге миалгию и артралгию наблюдают редко. В тяжёлых случаях быстро развивается протрация. Характерна выраженная гиперемия и одутловатость лица, блеск глаз, гиперемия всех видимых оболочек. Нередко отмечают scarlatinopodobnoe покраснение всего тела, на фоне которого появляется точечная сыпь, в основном на разгибательных поверхностях локтевых и коленных суставов. В последующие 3–5 дней болезни появляется кореподобная пятнисто-папулёзная или scarlatinopodobnaya сыпь на туловище, а затем — на конечностях и лице. Отмечают боли в эпигастриальной области или по всему животу, сопровождающиеся многократной рвотой. Печень болезненна, увеличена.

Через 2–7 дней температура тела часто снижается до нормального или пониженного уровня, проявления болезни могут регрессировать, наступает выздо-

ровление. При тяжёлом течении состояние пациента ухудшается. Самый частый геморрагический признак — положительный тест со жгутом (у большинства больных возникают кровоподтеки в местах инъекций). На коже появляются петехии, подкожные кровоизлияния, кровотечения. Значительно снижается количество тромбоцитов, показатель гематокрита повышается на 20% и более. Характерно развитие гиповолемического шока.

ВОЗ предлагает следующую классификацию ГЛД (табл. 18-40).

Таблица 18-40. Классификация геморрагической лихорадки денге

Степень			Клинические признаки
ГЛД	—	I	Лихорадка, сопровождающаяся неспецифическими симптомами. Единственное проявление геморрагии — положительный результат теста со жгутом (турникетная проба)
		II	Симптомы I степени + спонтанные кровотечения (внутрикожные, из десён, желудочно-кишечные)
	Шоковый синдром денге	III	Симптомы II степени + циркуляторная недостаточность, выраженная частым и слабым пульсом, уменьшением пульсового давления или гипотензией, холодной и влажной кожей и возбуждением
		IV	Симптомы III степени + глубокий шок, при котором невозможно определить АД (АД — 0).

В тяжёлых случаях после нескольких дней высокой температуры состояние больного внезапно ухудшается. Во время падения температуры (между 3 и 7-м днём болезни) появляются признаки нарушения кровообращения: кожа становится холодной, одутливой, покрывается пятнами, часто отмечают цианоз кожи вокруг рта и учащение пульса.

Пульс частый, больные беспокойны, жалуются на боль в животе. Некоторые больные заторможены, однако затем у них развивается возбуждение, после чего наступает критическая стадия шока. Состояние прогрессивно ухудшается. В области лба и дистальных отделов конечностей появляется петехиальная сыпь, АД резко снижается, уменьшается его амплитуда, пульс нитевидный, усиливаются тахикардия и одышка. Кожа холодная, влажная, нарастает цианоз. На 5–6-й день возникает кровавая рвота, мелена, судороги. Продолжительность шока невелика. Больной может умереть в течение 12–24 ч или быстро выздоравливает после соответствующих протившоковых мероприятий. Выздоровление при ГЛД с шоком или без шока наступает быстро и протекает без осложнений. Благоприятный прогностический признак — восстановление аппетита.

При исследовании крови выявляют тромбоцитопению, высокий показатель гематокрита, удлинение протромбинового (у одной трети пациентов) и тромбопластинового времени (у половины больных), гемофибриногению, появление в крови продуктов деградации фибрина, метаболический ацидоз. Почти всегда отмечают гемоконцентрацию (свидетельствует о потере плазмы), даже у больных без шока. Число лейкоцитов варьирует от лейкопении до небольшого лейкоцитоза. Часто выявляют лимфоцитоз с атипичными лимфоцитами.

У некоторых больных лихорадкой денге и ГЛД наблюдают признаки поражения ЦНС, такие, как судороги, спазмы и длительное (более 8 ч) нарушение сознания.

К числу осложнений относят шок, пневмонию, энцефалит, менингит, психоз, полиневрит.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз геморрагической формы денге по критериям ВОЗ устанавливают при наличии следующих симптомов:

- ✧ быстрое повышение температуры до 39–40 °С, сохраняющееся в течение 2–7 дней;
- ✧ появление признаков тромбгеморрагического синдрома (петехии, пурпура, кровоизлияния, кровотечения);
- ✧ увеличение печени;
- ✧ тромбоцитопения (менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ ), повышение гематокрита на 20% и более;
- ✧ развитие шока.

Первые два клинических критерия в сочетании с тромбоцитопенией и гемоконцентрацией или повышенным уровнем гематокрита достаточны для постановки диагноза ГЛД.

Необходимо также учитывать эпидемиологический анамнез (пребывание в эндемичной местности).

Классическую форму денге диагностируют при наличии характерных симптомов: боль в суставах и мышцах, двухволновая лихорадка, сыпь, лимфаденопатия, околоорбитальная и головная боль.

При классической лихорадке денге могут возникать слабовыраженные проявления геморрагического диатеза, не отвечающие критериям ВОЗ. В этих случаях диагностируют лихорадку денге с геморрагическим синдромом, но не ГЛД.

Окончательный диагноз лихорадки денге устанавливают на основании вирусологического и серологического исследований. Существует два основных метода диагностики лихорадки денге: выделение вируса и обнаружение повышения титра антител к вирусу денге (в парных сыворотках крови в РСК, РТГА, РН-вирусов). Выделение вируса дает более точные результаты, но для подобного рода исследований требуется специально оборудованная лаборатория. Серологические тесты значительно проще, и на их постановку уходит меньше времени. Однако возможны перекрёстные реакции с другими вирусами. Это может быть причиной ложноположительных результатов.

### Дифференциальная диагностика

Классическую форму денге дифференцируют от гриппа, кори, флеботомной лихорадки.

Геморрагическую форму денге дифференцируют от менингококкемии, сепсиса, тропической малярии, лихорадки Чикунгунья и других ГЛ.

### Показания к консультации других специалистов

При развитии шока — консультация реаниматолога, неврологических осложнениях (расстройства сознания, судороги) — невролога.

### Пример формулировки диагноза

А91. Геморрагическая лихорадка денге II степени.

### ЛЕЧЕНИЕ

Этиотропных средств нет. Высокая температура и рвота вызывают жажду и обезвоживание организма, поэтому больные должны пить как можно больше жидкости. При ГЛД без шока проводят регидратационную терапию, преимущественно пероральную. За больными необходимо тщательно наблюдать для выявления ранних признаков шока.

Больных немедленно следует госпитализировать при наличии любого из приведенных ниже признаков и симптомов шока:

- ✧ возбуждение или заторможенность;
- ✧ холодные конечности и цианоз вокруг рта;
- ✧ учащённый слабый пульс;
- ✧ снижение пульсового давления или гипотензия;
- ✧ резкое увеличение гематокрита.

Повышение гематокрита, развитие ацидоза — показания к парентеральному введению щелочных и полиионных растворов. При шоке показано введение плазмы или плазмозаменителей. В большинстве случаев необходимо вводить не более 20–30 мл плазмы на 1 кг массы тела. Введение жидкости следует продолжать с постоянной скоростью (10–20 мл/кг в ч) до явного улучшения дыхания, пульса и температуры. В качестве заменителя плазмы эффективен декстран 40. Показана оксигенотерапия. Эффективность глюкокортикоидов, гепарина сомнительна. Заместительную терапию прекращают при снижении гематокрита до 40%. Переливание крови не показано. Антибиотики назначают в случае присоединения бактериальных осложнений. При благоприятных условиях наступает полное выздоровление.

### Прогноз

При классической лихорадке денге прогноз обычно благоприятный, летальность при ГЛД — до 40%, при адекватной терапии — 5–10%. Наиболее высокая летальность у детей до 1 года.

### Примерные сроки нетрудоспособности

Определяют индивидуально в зависимости от клинической картины, наличия осложнений.

### Диспансеризация

Диспансерное наблюдение за переболевшими не регламентировано.

## Геморрагическая лихорадка Эбола

Геморрагическая лихорадка Эбола — острое вирусное особо опасное инфекционное заболевание, характеризующееся тяжёлым течением, выраженным геморрагическим синдромом и высоким уровнем летальности. Синоним — лихорадка Эбола.

### код по МКБ-10

A98.4. Болезнь, вызванная вирусом Эбола.

### этиология

Возбудитель — *Ebolavirus* рода *Marburgvirus* семейства *Filoviridae* — один из самых крупных вирусов. Вирион имеет различную форму — нитевидную, ветвящуюся, паукообразную, длина его достигает 12 000 нм. Геном представлен односпиральной негативной РНК, окружённой 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 (Gp) 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). Манифестные случаи заболевания Ebola-Reston virus (EBO-R), высокопатогенного для обезьян, у человека не выявлены.

Вирус отличается высокой изменчивостью. Пассируют в культуре клеток морских свинок и Vero со слабо выраженным цитопатическим эффектом.

*Ebolavirus* обладает средним уровнем устойчивости к повреждающим факторам внешней среды (рН среды, влажность, инсоляция и т.д.).

### эпидемиология

Резервуар вируса — грызуны, обитающие возле жилья человека. Описаны случаи заражения при вскрытии трупов диких шимпанзе и при употреблении в пищу

мозга обезьян. Больной человек представляет большую опасность для окружающих. Механизмы передачи возбудителя: аспирационный, контактный, искусственный. Пути передачи: воздушно-капельный, контактный, инъекционный. Вирус обнаруживают в крови, слюне, носоглоточной слизи, моче, сперме. Заражение людей происходит при уходе за больными; в бытовых условиях через руки и предметы обихода, загрязнённые кровью и мочой больного; через медицинские инструменты и, возможно, половым путём. Риск внутрисемейного заражения составляет 3–17%, при нозокомиальной форме — более 50%. Описана передача вируса от человека к человеку в 5 поколениях, причём в первых поколениях летальность достигает 100%.

Восприимчивость людей к вирусу Эбола высокая; не зависит от возраста и пола. Постинфекционный иммунитет относительно устойчивый. Повторные случаи заболевания редки (выявлено не более 5% реконвалесцентов). В эндемичных районах у 7–10% населения выявляют антитела к вирусу Эбола, что свидетельствует о возможности развития субклинических или стёртых форм заболевания.

Ареал распространения вируса — Центральная и Западная Африка (Судан, Заир, Нигерия, Либерия, Габон, Сенегал, Камерун, Эфиопия, Центрально-Африканская Республика). Вспышки возникают в основном весной и летом.

## МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

### Специфические

Специфическая профилактика не разработана.

### Неспецифические

Неспецифическая профилактика заключается в изоляции больных в специальных отделениях или палатах-изоляторах, желательно в специальных пластиковых или стеклянно-металлических изоляционных кабинках с автономным жизнеобеспечением. Для перевозки больных используют специальные транспортные изоляторы. Медицинский персонал должен работать в индивидуальных средствах защиты (респираторы или марлевые маски, перчатки, очки, защитный костюм). Необходимо строгое соблюдение стерилизации шприцев, игл, инструментария в медицинских учреждениях.

Для экстренной профилактики лихорадки Эбола применяют специфический иммуноглобулин, полученный из сыворотки иммунизированных лошадей (метод разработан в Вирусологическом центре Научно-исследовательского института микробиологии).

В очагах всех больных изолируют, устанавливают медицинское наблюдение и контроль за контактировавшими.

Важнейшее профилактическое мероприятие, препятствующее заносу ГЛ из эндемичных районов, — осуществление Международной системы эпидемиологического надзора.

## ПАТОГЕНЕЗ

Входные ворота для возбудителя — слизистые оболочки и кожа. Вирус проникает в лимфатические узлы и селезёнку, где происходит его репликация с развитием интенсивной вирусемии в остром периоде заболевания с полиорганной диссеминацией. В результате прямого воздействия вируса и аутоиммунных реакций происходит уменьшение продукции тромбоцитов, поражение эндотелия сосудов и внутренних органов с очагами некрозов и кровоизлияний. Наибольшие изменения происходят в печени, селезёнке, лимфоидных образованиях, почках, железах внутренней секреции, головном мозге.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период длится 2–16 сут (в среднем 7 сут).

Начало заболевания внезапное с быстрым подъёмом температуры тела до 39–40 °С, интенсивной головной болью, слабостью. Характерны выраженная сухость и першение в горле (ощущение «верёвки» в горле), боли в грудной клетке, сухой кашель. На 2–3-и сутки появляются боли в животе, рвота, диарея с кровью (мелена), приводящие к обезвоживанию. С первых дней течения заболевания характерны амимичность лица и запавшие глаза. На 3–4-е сутки появляются кишечные, желудочные, маточные кровотечения, кровоточивость слизистых оболочек, геморрагии в местах инъекций и повреждений кожи, кровоизлияния в конъюнктивы. Геморрагический синдром быстро прогрессирует. На 5–7-е сутки у части больных (50%) появляется кореподобная сыпь, после которой происходит шелушение кожи. Выявляют заторможенность, сонливость, спутанность сознания, в некоторых случаях — психомоторное возбуждение. Смерть наступает на 8–9-е сутки от массивной кровопотери и шока. При благоприятном исходе лихорадочный период длится 10–12 сут; выздоровление медленное в течение 2–3 мес. В период реконвалесценции наблюдают выраженную астенизацию, анорексию, кахексию, выпадение волос, трофические нарушения, психические расстройства.

### **Осложнения**

ИТШ, геморрагический и гиповолемический шок.

### **Летальность и причины смерти**

Летальность составляет 50–90%. Причины смерти: ИТШ, гиповолемический шок, ДВС-синдром.

## **ДИАГНОСТИКА**

### **Клиническая диагностика**

Специфические признаки, позволяющие диагностировать заболевание по клиническим проявлениям, отсутствуют. Лихорадку Эбола следует предполагать в случаях острого развития лихорадочного заболевания с полиорганными поражениями, диареей, неврологическими и выраженными геморрагическими проявлениями у пациента, находившегося в эндемичной местности или контактировавшего с подобными больными.

### **Специфическая и неспецифическая лабораторная диагностика**

Специфическую лабораторную диагностику осуществляют вирусологическими и серологическими методами. Выделение вируса из крови больных, носоглоточной слизи и мочи проводят путём заражения клеточных культур; при электронно-микроскопическом исследовании биоптатов кожи или внутренних органов. Применяют ПЦР, ИФА, РНИФ, РН, РСК и др. Все исследования проводят в специальных лабораториях с IV уровнем биологической безопасности.

Неспецифическая лабораторная диагностика включает проведение общего анализа крови (характерны: анемия; лейкопения, сменяющаяся лейкоцитозом с нейтрофильным сдвигом; наличие атипичных лимфоцитов; тромбоцитопения; пониженная СОЭ); биохимического анализа крови (выявляют повышение активности трансфераз, амилазы, азотемия); определение коагулограммы (характерна гипокоагуляция) и кислотно-основного состояния крови (выявляют признаки метаболического ацидоза); проведение общего анализа мочи (выражена протеинурия).

### **Инструментальные методы**

Рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ, УЗИ.

### **Дифференциальная диагностика**

Дифференциальная диагностика лихорадки Эбола крайне затруднена, поскольку в эпидемических очагах сходные клинические проявления выявляют у больных

лихорадкой Марбург, Ласса, жёлтой лихорадкой, а также у пациентов с септициемией, малярией, тифом и другими заболеваниями. В связи с этим диагностическое значение имеют данные вирусологических, электронно-микроскопических и серологических исследований; отрицательные результаты обычных бактериологических и паразитологических исследований, а также отсутствие эффекта от применения антибиотиков, противомаларийных и других химиотерапевтических препаратов.

Для клинической картины жёлтой лихорадки также характерны острое начало, выраженная интоксикация с развитием тромбогеморрагического синдрома. При дифференциальной диагностике лихорадки Эбола учитывают следующие данные: пребывание в эндемичной местности не больше чем за 6 сут до развития заболевания; наличие двухволновой лихорадки, бессонницы; отёчность век, одутловатость лица («амарильная маска»); в крови — нейтропения, лимфопения.

Лихорадку Эбола дифференцируют от ряда инфекционных болезней с геморрагическим синдромом. В первые 1–3 сут заболевания до развития геморрагических проявлений клиническая картина лихорадки сходна с тяжёлой формой гриппа с острым началом, головной болью, высокой лихорадкой, инъекцией сосудов склер и лейкопенией в крови. Однако при лихорадке Эбола 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 Эбола, так и для лептоспироза, однако для него не характерны кашель, боль в грудной клетке и животе, рвота, диарея, лейкопения.

Не вызывает затруднений дифференциальная диагностика лихорадки Эбола с «неинфекционным» геморрагическим заболеванием — гемофилией, отличающейся резкой кровоточивостью, проявляющейся наружными и внутренними кровотечениями при незначительных травмах, кровоизлияниях в суставы, отсутствии тромбоцитопении.

### **Показания к консультации других специалистов**

Показаны консультации гематолога, невролога, гастроэнтеролога и других врачей при проведении дифференциальной диагностики с заболеваниями, протекающими со сходной клинической картиной или усугубляющими течение геморрагической лихорадки.

### **Пример формулировки диагноза**

Геморрагическая лихорадка Эбола, тяжёлое течение. ИТШ, полиорганная недостаточность, РДС, геморрагический синдром.

### **Показания к госпитализации**

Больные лихорадкой Эбола подлежат экстренной госпитализации и строгой изоляции в отдельном боксе.

## **ЛЕЧЕНИЕ**

### **Режим. Диета**

Больной нуждается в строгом постельном режиме и круглосуточном медицинском наблюдении.

Диета соответствует столу № 4 по Певзнеру.

### **Медикаментозное лечение**

#### **Этиотропное лечение**

Не разработано.

#### **Патогенетическое лечение**

В эпидемическом очаге рекомендовано использование плазмы реконвалесцентов. Основные лечебные мероприятия состоят в применении патогенетических и



симптоматических ЛС. Борьбу с интоксикацией, обезвоживанием, кровотечением, шоком проводят общепринятыми методами.

### Прогноз

Прогноз при лихорадке Эбола серьёзный. При заболеваниях, вызванных ЕВО-S и ЕВО-CI, летальность достигает 50%, ЕВО-Z — 90%. При благоприятном исходе выздоровление длительное.

### Примерные сроки нетрудоспособности

С учётом тяжести заболевания реконвалесцентов считают нетрудоспособными в течение 3 мес после выписки из стационара.

### Диспансеризация

Диспансерное наблюдение за переболевшими не регламентировано.

### ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Рекомендовано полноценное питание с использованием легкоусвояемых продуктов, без особых ограничений; соблюдение физического режима.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Богомолов Б.П. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней. — М.: ДизайнПресс, 2000. — 232 с.

Руководство по инфекционным болезням / Под общ. ред. Ю.В. Лобзина. — СПб.: Фолиант, 2003. — 1036 с.

Санитарная охрана территорий: Методические указания МУ 3.4.1028-01 Минздрава России. — М., 2002.

Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Инфекционные болезни. — М.: Медицина, 2003. — 544 с.

Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. — М.: Медицина, 2007. — 1032 с.

Chlibek R., Smetana J., Vackova M. Ebola and Marburg fever — outbreaks of viral haemorrhagic fever // Klin. Microbiol. Infekc. Lec. — 2006. — Vol. 12. — P. 217–223.

Encyclopedia of Infectious Diseases / Carol Turkington, Bonnie Ashby. — 1998. — P. 172–173.

Jeffs B. A clinical guide to viral haemorrhagic fevers: Ebola, Marburg and Lassa // Trop. Doct. — 2006. — Vol. 36. — P. 1–4.

Российская Федерация. Департамент здравоохранения г. Москвы. Об усилении мероприятий по санитарной охране территории г. Москвы от заноса и распространения инфекционных заболеваний, представляющих опасность для населения г. Москвы. Приказ руководителя Департамента здравоохранения г. Москвы № 488, 05.11.2004 г.

## Геморрагическая лихорадка Ласса

Геморрагическая лихорадка Ласса — острое зоонозное природно-очаговое вирусное заболевание, характеризующееся развитием геморрагического синдрома, язвенно-некротического фарингита, пневмонии, миокардита, поражением почек и высоким уровнем летальности. Синоним — Ласса лихорадка.

### КОД ПО МКБ-10

A96.2. Лихорадка Ласса.

### ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель — *Lassa virus* рода *Arenavirus* семейства *Arenaviridae*; относят к комплексу аренавирусов Старого Света LChM/Lassa. Имеет антигенное родство с другими аренавирусами (возбудителями лимфоцитарного хориоменингита и ГЛ Южной Америки). Вирус имеет капсид сферической формы, с диаметром частиц 50–300 нм, покрыт липидной оболочкой, включающей гликопротеины (G1 и G2). Нуклеокапсид состоит из белка (N) и РНК, два фрагмента которой (L и S) кодиру-

ют синтез компонентов вириона в инфицированной клетке; гемагглютининов нет. Патогенен для некоторых видов обезьян, белых мышей, морских свинок. В культуре клеток Vero репликация вируса сопровождается цитопатическим эффектом. Устойчив к воздействию факторов окружающей среды. Инфекционность вируса в сыворотке крови и слизистых секретах без специальной обработки не снижается в течение длительного времени. Вирус можно инактивировать жировыми растворителями (эфир, хлороформ и др.).

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источник и резервуар возбудителя — крыса *Mastomys natalensis*, обитающая в большинстве стран Африки вблизи жилья человека. Вирус также выделен и от других африканских грызунов (*M. erythroleucus*, *M. huberti*). Животные выделяют вирус в окружающую среду с экскретами и слюной.

Механизмы передачи возбудителя: аэрозольный, фекально-оральный, контактный. Пути передачи: воздушно-капельный, пищевой, водный, контактный. Факторы передачи: пищевые продукты, вода, а также предметы, загрязнённые мочой грызунов. Заражение людей в природных очагах может происходить при вдыхании аэрозоля, содержащего экскреты грызунов; употреблении воды из инфицированных источников; недостаточно термически обработанного мяса заражённых животных.

Больной человек представляет большую опасность для окружающих. Основной фактор передачи — кровь, однако вирус содержится и в экскретах больного. Заражение при этом происходит воздушно-капельным, контактным и половым путями. Выделение вируса больными может продолжаться до месяца и более. Заражение происходит через микротравмы при попадании на кожу крови или выделений больного. Зарегистрированы случаи заболеваний медицинского персонала при использовании инструментов, контаминированных возбудителем, проведении хирургических операций и вскрытии трупов.

Восприимчивость высокая. К возбудителю чувствительны все группы населения независимо от возраста и пола.

Постинфекционный иммунитет напряжённый и длительный, повторные случаи заболевания не описаны. В эндемичных районах антитела выявляют у 10–15% населения, что свидетельствует о возможности бессимптомного или лёгкого течения заболевания.

Особенность эпидемического процесса в том, что передача возбудителя от человека человеку аэрогенным путём ведёт к появлению вторичных внутрисемейных вспышек, а также к возникновению нозокомиальных вспышек, сопровождающихся высокой летальностью. Кроме того, возможен завоз лихорадки Ласса в эндемичные страны и возникновения там очага заболевания при контактной передаче возбудителя. Лихорадка Ласса распространена в странах Западной и Центральной Африки, южнее Сахары (Нигерия, Сьерра-Леоне, Гвинея, Либерия, Мозамбик, Сенегал, Мали и др.).

Сезонность не выражена, заболеваемость постоянная.

## МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Специфическая профилактика не разработана.

Неспецифическая профилактика состоит в защите помещений от проникновения грызунов и дератизационных мероприятиях в природных очагах. Медицинский персонал должен быть обучен уходу за контагиозными больными и обязан работать в защитной одежде, респираторах или марлевых масках, перчатках, очках. Рекомендована строгая изоляция больных (желательно в специальные пластиковые или стеклянно-металлические кабины с автономным жизнеобеспечением) на срок не менее 30 сут от начала заболевания. Наблюдение за лицами, контак-

тировавшими с больными, продолжают в течение 17 сут. Проводят заключительную дезинфекцию. Для экстренной профилактики лихорадки Ласса применяют рибавирин (внутрь по 0,2 г 4 раза в сутки в течение 10 сут). Проводят карантинные мероприятия в отношении лихорадящих больных, прибывших из стран Центральной и Западной Африки.

## **ПАТОГЕНЕЗ**

Входные ворота для возбудителя — слизистые оболочки органов дыхания и пищеварения, повреждённая кожа. В месте внедрения вируса после его первичной репликации в лимфоидных элементах развивается вирусемия с гематогенной диссеминацией возбудителя, поражением многих органов и систем. Вирус обладает тропностью к различным системам органов человека и вызывает некротические изменения в клетках печени, миокарда, почек, эндотелия мелких сосудов, что и определяет течение заболевания. В тяжёлых случаях вследствие цитопатического эффекта вируса и клеточных иммунных реакций повреждение эндотелиальных клеток в сочетании с нарушением функций тромбоцитов приводит к повышенной «ломкости» и проницаемости сосудистой стенки. Возникают глубокие расстройства гемостаза с развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания и коагулопатии потребления.

## **КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА**

Инкубационный период длится 3–20 сут, чаще 7–14 сут.

Общепринятой классификации не существует. Выделяют: лёгкое, среднетяжёлое и тяжёлое течение заболевания.

## **Основные симптомы и динамика их развития**

Начало заболевания подострое или постепенное. Выявляют общее недомогание, умеренные мышечные и головные боли, невысокую лихорадку, конъюнктивит. В этот период у большинства больных (80%) возникает характерное поражение зева в виде язвенно-некротического фарингита, а также увеличение шейных лимфатических узлов. К концу первой недели течения заболевания температура тела достигает 39–40 °С; нарастают симптомы интоксикации; присоединяются тошнота, рвота, боли в грудной клетке и животе; развивается диарея, приводящая к дегидратации. Со второй недели возможно появление пятнисто-папулёзной сыпи; выявляют геморрагические проявления (подкожные кровоизлияния, носовые, лёгочные, маточные и другие кровотечения). Возникает брадикардия, артериальная гипотензия; возможно снижение слуха, появление судорог и очаговых неврологических клинических проявлений. При неблагоприятном течении заболевания возникает отёчность лица и шеи, выявляют свободную жидкость в плевральной и брюшной полостях, нарастает геморрагический синдром. В тяжёлых случаях смерть наступает на 7–14-е сутки. У выживших больных через 2–4 нед температура тела литически снижается. Выздоровление медленное. В течение нескольких недель сохраняется общая слабость, в ряде случаев происходит выпадение волос и развивается глухота; возможны рецидивы заболевания.

## **Осложнения**

Пневмония, миокардит, ОПН, шок, острый психоз.

## **Летальность и причины смерти**

Летальность составляет 30–50% и выше (особенно высока у беременных в III триместре). Причины смерти: ИТШ и гиповолемический шок, ОПН, геморрагический синдром.

## ДИАГНОСТИКА

### Клиническая диагностика

Ранняя клиническая диагностика лихорадки Ласса затруднена из-за отсутствия специфических симптомов заболевания. Из клинических проявлений наибольшее диагностическое значение имеют: подострое начало; сочетание лихорадки, язвенного фарингита, геморрагического синдрома и почечной недостаточности. Большое значение имеют эпидемиологические данные (пребывание в эпидемическом очаге) в совокупности с результатами вирусологических и серологических исследований.

### Специфическая и неспецифическая лабораторная диагностика

Подтверждение диагноза лихорадки Ласса проводят вирусологическими и серологическими методами в специальных лабораториях с IV уровнем биологической безопасности. Абсолютный диагностический признак заболевания — выделение вируса из крови, смыва с зева, слюны, мочи и экссудатов (плевральных, перикардиальных, перитонеальных) больного; а также от умерших — из проб внутренних органов. Эффективные методы диагностики: ИФА и РНИФ. Диагноз подтверждают серологически (при возрастании титров антител к вирусу Ласса в 4 раза и больше). Постановка реакции связывания комплемента имеет ретроспективное значение.

Неспецифическая лабораторная диагностика включает проведение общего анализа крови (выявляют лейкопению со сменой на лейкоцитоз, сдвиг нейтрофильной формулы влево, тромбоцитопению, повышенную СОЭ); биохимического анализа крови (характерна гипопроотеинемия; повышение активности аминотрансфераз, азотемия); определение коагулограммы (характерна гипокоагуляция) и кислотно-основного состояния крови (выражены признаки декомпенсированного ацидоза); общего анализа мочи (выявляют протеинурию, гематурию, цилиндрурию).

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с заболеваниями, протекающими с длительной лихорадкой (брюшной и сыпной тиф, сепсис, малярия), диареей (вирусные диареи), геморрагическим синдромом (другие ГЛ), лептоспирозом, герпангиной, стрептококковым фарингитом, дифтерией, пневмонией (табл. 18-41).

**Таблица 18-41.** Дифференциальная диагностика лихорадки Ласса

Заболевания	Сходства	Различия
Малярия	Головная боль, подъём температуры до высоких значений, ломота в теле и мышцах. Возможны желтуха и олигурия	При малярии не бывает язвенно-некротического стоматита, увеличения периферических лимфатических узлов, но в отличие от геморрагической лихорадки для неё характерны потливость, бледность, неправильный характер лихорадки (при тропической малярии). Геморрагический синдром при малярии развивается редко и выражен в меньшей степени, чем при лихорадке Ласса
ГЛПС	Мышечные и головные боли, высокая лихорадка, геморрагический синдром, склерит, конъюнктивит, олигурия	При ГЛПС не возникает фарингита, диареи, многократной рвоты. В отличие от лихорадки Ласса олигурия при ГЛПС развивается со второй недели заболевания на фоне нормальной температуры. Кроме того, при ГЛПС с первых дней заболевания возникает резкая слабость, сухость во рту и жажда
Лептоспироз	Высокая лихорадка, головные боли, миалгии, геморрагические проявления, олигурия, конъюнктивит, склерит. Возможна желтуха	Для лептоспироза не характерны язвенно-некротический фарингит, боли в животе, рвота, понос, кашель, боли в грудной клетке, относительная брадикардия, лейкопения, часто выявляемые при лихорадке Ласса

### **Показания к консультации других специалистов**

При наличии оснований для проведения дифференциальной диагностики с заболеваниями, протекающими со сходной клинической картиной или усугубляющими течение геморрагической лихорадки, необходимы консультации соответствующих специалистов: пульмонолога, гастроэнтеролога, нефролога, невролога и др.

### **Пример формулировки диагноза**

Геморрагическая лихорадка Ласса, тяжёлое течение. ИТШ, геморрагический синдром.

### **Показания к госпитализации**

Все больные подлежат госпитализации и строгой изоляции в инфекционных специализированных отделениях госпиталей.

## **ЛЕЧЕНИЕ**

### **Режим. Диета**

Больной нуждается в строгом постельном режиме и круглосуточном медицинском наблюдении.

Предпочтительна диета из полужидкой легкоусвояемой пищи без ограничения количества белков и поваренной соли, что соответствует столу № 4 по Певзнеру.

### **Медикаментозное лечение**

Противовирусное лечение проводят внутривенным введением рибавирина в течение 10 сут (начальная доза препарата — 2 г, затем вводят по 1 г каждые 6 ч в течение 4 сут и по 0,5 г каждые 8 ч в последующие 6 сут). В ранние сроки течения заболевания в ряде эндемичных регионов применяют плазму реконвалесцентов.

Патогенетическое лечение направлено на борьбу с шоком, геморрагическим синдромом, сердечной и ДН, а также на проведение дезинтоксикационных мероприятий и инфузионной регидратации солевыми растворами. Антибиотики применяют при бактериальных осложнениях.

### **Прогноз**

Прогноз серьёзный. При тяжёлом течении заболевания летальность высокая (до 50% и выше). Снижается при проведении своевременного комплексного лечения. При лёгком и среднетяжёлом течении прогноз благоприятный. Период реконвалесценции затяжной.

### **Примерные сроки нетрудоспособности**

В случае благоприятного исхода выздоровление длительное. С учётом тяжести заболевания реконвалесцентов считают нетрудоспособными в течение 4–6 нед после выписки из стационара.

### **Диспансеризация**

Диспансерное наблюдение за переболевшими не регламентировано.

## **ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТА**

Рекомендуется полноценное питание с использованием легкоусвояемых продуктов, без особых ограничений; соблюдение физического режима.

## **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

Богомолов Б.П. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней. — М.: ДизайнПресс, 2000. — 232 с.

Руководство по инфекционным болезням / Под общ. ред. Ю.В. Лобзина. — СПб.: Фолиант, 2003. — 1036 с.

Санитарная охрана территорий: Методические указания МУ 3.4.1028-01 Минздрава России. — М., 2002.

Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Инфекционные болезни. — М.: Медицина, 2003. — 544 с.

Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. — М.: Медицина, 2007. — 1032 с.

Encyclopedia of Infectious Diseases / Carol Turkington, Bonnie Ashby. — 1998. — P. 172–173.

Jeffs B. A clinical guide to viral haemorrhagic fevers: Ebola, Marburg and Lassa // Trop. Doct. — 2006. — Vol. 36. — P. 1–4.

Российская Федерация. Департамент здравоохранения г. Москвы. Приказ руководителя № 488 от 05.11.2004 г.

## Геморрагическая лихорадка Марбург

Геморрагическая лихорадка Марбург — острое зоонозное высоколетальное вирусное заболевание, проявляющееся интоксикацией, выраженными явлениями универсального капилляротоксикоза. Синонимы: лихорадка геморрагическая церкопитековая, болезнь зелёных мартышек, болезнь Марбург-вирусная, геморрагическая лихорадка Мариди.

### КОД ПО МКБ-10

A98.3. Болезнь, вызванная вирусом Марбург.

### ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель — *Marburgvirus* рода *Marburgvirus* семейства *Filoviridae*. Вирусные частицы полиморфные (нитевидной, спиралевидной или округлой формы) длиной в среднем 790 нм и диаметром 80 нм. Содержат негативную однонитевую РНК, липопротеин. В состав вириона входит 7 белков. Белковый состав вируса Марбург близок к родственному ему филовирусу Эбола, но имеет некоторые отличия. Считают, что штаммоспецифические антигены сосредоточены в области белка Gp, а группоспецифический антиген — в области белка Np. Гемагглютининов и гемолизинов не выявлено. Вирус выделяют и пассируют *in vitro* в перевиваемых культурах клеток почки зелёных мартышки (Vero) и *in vivo* на морских свинках. Репликация происходит в цитоплазме поражённых клеток. Вирус обладает средней устойчивостью к факторам внешней среды.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Резервуар вируса Марбург в настоящее время достоверно не установлен. Источник возбудителя — обезьяны, в частности африканские мартышки *Cercopithecus aethiops*. Механизмы передачи возбудителя: аэрозольный, контактный, искусственный. Пути передачи: воздушно-капельный, контактный, инъекционный. Вирус содержится в крови, носоглоточной слизи, моче и сперме (до 3 мес). Заражение людей происходит при прямом контакте с кровью и органами обезьян, также через повреждённую кожу (при уколах, порезах), при попадании вируса на конъюнктивы. Больной человек контагиозен для окружающих. Описан случай передачи возбудителя половым путём.

Восприимчивость людей к вирусу Марбург высокая. Постинфекционный иммунитет длительный. Сведения о повторных заболеваниях отсутствуют.

Ареал распространения вируса — центральная и западная территории Экваториальной Африки, а также юг континента (Центрально-Африканская республика, Габон, Судан, Заир, Либерия, Кения, Родезия, Гвинея, Южно-Африканская Республика). Сезонность и периодичность вспышек не выявлены.

### МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

#### Специфические

Не разработаны.

## Неспецифические

Профилактика состоит в выявлении больных и изоляции их в боксах, перевозке больных в транспортных изоляторах, использовании индивидуальных средств личной защиты от заражения при работе с больными, выполнении рекомендаций ВОЗ по завозу обезьян и работе с ними. Для экстренной профилактики развития лихорадки Марбург применяют специфический иммуноглобулин.

## ПАТОГЕНЕЗ

Входные ворота — повреждённая кожа, слизистые оболочки ротовой полости и глаз. Первичная репликация вируса происходит в клетках моноцитарно-макрофагальной линии. Затем развивается вирусемия, сопровождаемая подавлением функций иммунной системы и генерализованными нарушениями микроциркуляции, что приводит к возникновению синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания и полиорганных поражений. В лёгких, миокарде, почках, печени, селезёнке, надпочечниках и других органах обнаруживают очаги некрозов и кровоизлияний.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период 3–16 сут.

### Основные симптомы и динамика их развития

Начало заболевания острое: высокая лихорадка в течение 2 нед, выраженная интоксикация, головная боль, миалгии, боли в пояснично-крестцовой области. При осмотре выявляют конъюнктивит, энантему, везикулёзно-эрозивные изменения слизистой оболочки ротовой полости, брадикардию. Тонус мышц повышен, пальпация их болезненна. С 3–4-х суток течения заболевания возникают рвота и водянистая диарея, приводящие к быстрому обезвоживанию организма. На 5–6-е сутки возможно появление макулопапулёзной сыпи с последующим шелушением кожи. С 6–7-х суток выявляют геморрагические проявления в виде кожных геморрагий, носовых, желудочно-кишечных и других кровотечений, а также признаки гепатита, миокардит, поражение почек. Для поражения ЦНС характерны адинамия, заторможенность и менингизм. В конце первой недели выявляют признаки ИТШ, дегидратации. Ухудшение состояния больных наступает на 8–10-е сутки и на 15–17-е сутки течения заболевания (иногда заканчивающееся летально).

В период реконвалесценции, продолжающейся 3–4 нед, возможно появление длительной диареи, выраженной астенизации, психических расстройств и облысения.

## Осложнения

Гепатит, миокардит, орхит с атрофией яичка, шок, поперечный миелит, увеит; реже — пневмония и психозы.

## Летальность и причины смерти

В среднем 25%, но может достигать 50%. Причины смерти: отёк лёгких и мозга, гиповолемический шок, ОПН, развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания.

## ДИАГНОСТИКА

### Клиническая диагностика

Клиническая диагностика лихорадки Марбург затруднена из-за отсутствия патогномичных симптомов. Основное значение имеют эпидемиологические



данные (пребывание в местностях с природными очагами лихорадки Марбург, работа с тканями африканских марышек, контакт с больными) и результаты серологических, вирусологических, электронно-микроскопических исследований.

### **Специфическая и неспецифическая лабораторная диагностика**

Специфическую лабораторную диагностику осуществляют с использованием тех же вирусологических и серологических методов (выделение культуры вируса, ПЦР, РНИФ, ИФА, РН, РСК и др.), что и при лихорадке Эбола. У умерших вирус обнаруживают при электронной микроскопии или с помощью РНИФ. Все исследования проводят в лаборатории с максимальным уровнем защиты.

Неспецифическая лабораторная диагностика включает общий анализ крови (выявляют анемию, анизоцитоз, пойкилоцитоз, базофильную зернистость эритроцитов, лейкопению, сдвиг нейтрофильной формулы влево, атипичные лимфоциты, тромбоцитопению); биохимический анализ крови (повышена активность трансфераз, амилазы, азотемия); определение коагулограммы (выражена гипокоагуляция) и кислотно-основного состояния крови (обнаруживают признаки декомпенсированного метаболического ацидоза); общий анализ мочи (характерна протеинурия).

### **Инструментальные методы**

Рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ, УЗИ.

### **Дифференциальная диагностика**

Лихорадку Марбург дифференцируют от тех же заболеваний, что и при лихорадке Эбола (других ГЛ, тифопаратифозных заболеваний, малярии, септицемии, кори, менингококкового инфекционного заболевания).

### **Показания к консультации других специалистов**

При проведении дифференциальной диагностики с заболеваниями, протекающими со сходной клинической картиной или усугубляющими течение геморрагической лихорадки, необходимы консультации соответствующих специалистов: гастроэнтеролога, нефролога, невролога, гематолога.

### **Пример формулировки диагноза**

Геморрагическая лихорадка Марбург, тяжёлое течение. Гиповолемический шок, синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания.

### **Показания к госпитализации**

Больные лихорадкой Марбург подлежат обязательной немедленной госпитализации и строгой изоляции в отдельном боксе.

## **ЛЕЧЕНИЕ**

### **Режим. Диета**

Больной нуждается в строгом постельном режиме и круглосуточном медицинском наблюдении.

Диета соответствует столу № 4 по Певзнеру без ограничения количества белков и поваренной соли (NaCl).

### **Медикаментозное лечение**

#### **Этиотропное лечение**

Не разработано.

#### **Патогенетическое лечение**

Имеет основное значение. Направлено на борьбу с обезвоживанием, ИТШ, геморрагическим синдромом. Есть данные об эффективности сыворотки реконвалесцентов, плазмафереза и больших доз интерферона.

## Прогноз

Прогноз серьезный. Летальность — 25%, смерть наступает обычно на 8–17-е сутки течения заболевания. Период реконвалесценции затяжной.

## Примерные сроки нетрудоспособности

С учётом тяжести заболевания реконвалесцентов считают нетрудоспособными в течение нескольких месяцев после выписки из стационара.

## Диспансеризация

Диспансерное наблюдение за переболевшими не регламентировано.

## ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Рекомендуется полноценное питание с использованием легкоусвояемых продуктов без особых ограничений; соблюдение физического режима.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Богомолов Б.П. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней. — М.: ДизайнПресс, 2000. — 232 с.

Руководство по инфекционным болезням / Под общ. ред. Ю.В. Лобзина. — СПб.: Фолиант, 2003. — 1036 с.

Санитарная охрана территорий: Методические указания МУ 3.4.1028-01 Минздрава России. — М., 2002.

Юшук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Инфекционные болезни. — М.: Медицина, 2003. — 544 с.

Юшук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. — М.: Медицина, 2007. — 1032 с.

Chlibek R., Smetana J., Vackova M. Ebola and Marburg fever — outbreaks of viral haemorrhagic fever // Klin. Microbiol. Infekc. Lec. — 2006. — Vol. 12. — P. 217–223.

Encyclopedia of Infectious Diseases / Carol Turkington, Bonnie Ashby. — 1998. — P. 172–173.

Jeffs B. A clinical guide to viral haemorrhagic fevers: Ebola, Marburg and Lassa // Trop. Doct. — 2006. — Vol. 36. — P. 1–4.

Российская Федерация. Департамент здравоохранения г. Москвы. Об усилении мероприятий по санитарной охране территории г. Москвы от заноса и распространения инфекционных заболеваний, представляющих опасность для населения г. Москвы. Приказ руководителя Департамента здравоохранения г. Москвы № 488, 05.11.2004 г.

## ЛИХОРАДКА ЗАПАДНОГО НИЛА

ЛЗН (энцефалит Западного Нила) — острая вирусная зоонозная природно-очаговая болезнь с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя. Характеризуется острым началом, выраженным лихорадочно-интоксикационным синдромом и поражением ЦНС.

## КОД ПО МКБ-10

A92.3.

## ЭТИОЛОГИЯ

Вирус ЛЗН принадлежит роду *Flavivirus* семейства *Flaviviridae*. Геном представлен однонитевой РНК.

Репликация вируса происходит в цитоплазме поражённых клеток. Вирус ЛЗН обладает значительной способностью к изменчивости, что обусловлено несовершенством механизма копирования генетической информации. Наибольшая изменчивость характерна для генов, кодирующих белки оболочки, ответственные за антигенные свойства вируса и его взаимодействие с мембранами тканевых клеток. Штаммы вируса ЛЗН, выделенные в различных странах и в различные годы, не имеют генетического сходства и обладают различной вирулентностью. Группа

«старых» штаммов ЛЗН, выделявшихся, в основном, до 1990 г., не связана с тяжёлыми поражениями ЦНС. Группа «новых» штаммов (Израиль–1998/Нью-Йорк–1999, штаммов Сенегал–1993/Румыния–1996/Кения–1998/Волгоград–1999/Израиль–2000), связана с массовыми и тяжёлыми заболеваниями человека.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Резервуар вируса в природе — птицы водно-околоводного комплекса, переносчик — комары, в первую очередь орнитофильные комары рода *Culex*. Между ними происходит циркуляция вируса в природе, они определяют возможный ареал распространения ЛЗН — от экваториальной зоны до регионов с умеренным климатом. В настоящее время вирус ЛЗН выделен более чем от 40 видов комаров, входящих не только в род *Culex*, но и в роды *Aedes*, *Anopheles* и др. Значение конкретных видов комаров в эпидемическом процессе, протекающем на определённой территории, не выяснено. Работами российских ученых установлена заражённость аргасовых и иксодовых клещей в природных очагах ЛЗН.

Дополнительную роль в сохранении и распространении вируса могут играть синантропные птицы. Вспышка ЛЗН в 1999 г. в Нью-Йорке сопровождалась массовым падежом ворон и гибелью экзотических птиц в зоопарке; в 2000–2005 гг. эпизоотия распространилась на всю территорию США. Эпидемии в Израиле в 2000 г. предшествовала эпизоотия в 1998–2000 гг. среди гусей на фермах. Около 40% домашних птиц в районе Бухареста осенью 1996 г. имели антитела к вирусу ЛЗН. Вместе с «городскими» орнитофильными и антропофильными комарами домашние и городские птицы могут формировать так называемый городской, или антропоургический очаг ЛЗН.

Описаны заболевания млекопитающих, в частности эпизоотии лошадей (от десятков до сотен случаев).

В связи с высоким уровнем заболеваемости ЛЗН в США в 2002–2005 гг. отмечали случаи заражения ЛЗН реципиентов крови и органов.

В странах с умеренным климатом болезнь имеет выраженную сезонность, обусловленную активностью комаров-переносчиков. В северном полушарии заболеваемость отмечается с конца июля, достигает максимума в конце августа — начале сентября и прекращается с наступлением холодов к октябрю — ноябрю.

Восприимчивость человека к ЛЗН, по-видимому, высокая, преобладает субклиническое течение инфекции. Перенесённая болезнь оставляет после себя выраженный иммунитет. Об этом свидетельствует тот факт, что в гиперэндемичных регионах (Египет) болеют дети младших возрастных групп, а антитела обнаруживают более чем у 50% населения, в то время как в странах из гипоэндемичных областей уровень популяционного иммунитета ниже 10% и болеют преимущественно взрослые, в частности, в южных регионах России (Волгоградская и Астраханская области, Краснодарский и Ставропольский край).

## ПРОФИЛАКТИКА

Мероприятия по общей профилактике ЛЗН направлены на снижение численности комаров, что достигается проведением противокomarиных обработок мест выплода комаров в городской черте и на прилегающих территориях, а также на территориях вблизи загородных баз отдыха, профилакториев, детских лагерей. Подлежат дезинсекционной обработке подвалы жилых и общественных зданий в городской и сельской местности. Обработку можно проводить и вне эпидемического сезона для уничтожения комаров, зимующих в стадии имаго. Рекомендуется снижение плотности популяций синантропных птиц (вороны, галки, воробьи, голуби, чайки и др.). Мероприятия по общественной профилактике ЛЗН проводят по эпидемиологическим показаниям на основе регулярного эпидемиологического надзора и обследования территории.

Меры неспецифической индивидуальной профилактики сводятся к применению в эпидемический период (июнь–октябрь) репеллентов и одежды, защищающей от укусов комаров, минимизации времени, проводимого на открытом воздухе во время максимальной активности комаров (вечером и утром), засечиванию окон, выбору для отдыха мест с наименьшей численностью комаров. В эндемичных регионах важное значение имеет санитарно-просветительская работа среди местного населения и приезжих.

## ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез ЛЗН изучен мало. Предполагают, что вирус распространяется гематогенно, вызывая поражение эндотелия сосудов и микроциркуляторные расстройства, в части случаев — развитие тромбгеморрагического синдрома. Установлено, что вирусемия кратковременная и неинтенсивная. Ведущее в патогенезе болезни — поражение оболочек и вещества мозга, приводящее к развитию менингеального и общемозгового синдромов, очаговой симптоматики. Смерть наступает, как правило, на 7–28-й день болезни вследствие нарушения жизненно важных функций из-за отёка-набухания вещества мозга с дислокацией стволовых структур, некрозом нейронитов, кровоизлияниями в ствол мозга.

На аутопсии обнаруживают отёк и полнокровие оболочек мозга, мелкоочаговые периваскулярные кровоизлияния, крупные геморрагии (до 3–4 см в диаметре), расширение желудочков мозга, полнокровие сосудистого сплетения, множественные очаги размягчения в полушариях мозга, мелкоочаговые кровоизлияния в дно IV желудочка, у 30% умерших — дислокацию ствола мозга. При микроскопическом исследовании определяют васкулиты и периваскулиты оболочек мозга, очаговый энцефалит с образованием мононуклеарных инфильтратов. В сосудах головного мозга — картина полнокровия и стаза, фибриноидное набухание и некроз сосудистой стенки. В ганглиозных клетках — выраженные дистрофические изменения вплоть до некроза, выраженный периваскулярный и перицеллюлярный отёк.

Существенные изменения обнаруживают со стороны сердца: дряблость мышцы, стромальный отёк, дистрофия миоцитов, участки фрагментации мышечных волокон и миолиза. В почках — дистрофические изменения. У части больных определяют признаки генерализованного тромбгеморрагического синдрома.

Вирус обнаруживают методом ПЦР в СМЖ, тканях головного мозга, почках, сердце, в меньшей степени — в селезёнке, лимфатических узлах, печени.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период продолжается от 2 дней до 3 нед, чаще 3–8 дней. Болезнь начинается остро с повышения температуры тела до 38–40 °С, а иногда и выше в течение нескольких часов. Повышение температуры сопровождается выраженным ознобом, интенсивной головной болью, болью в глазных яблоках, иногда рвотой, болями в мышцах, пояснице, суставах, резкой общей слабостью. Интоксикационный синдром выражен даже в случаях, протекающих с кратковременной лихорадкой, причём после нормализации температуры длительно сохраняется астения. Наиболее характерные симптомы ЛЗН, вызванной «старыми» штаммами вируса, помимо перечисленных, — склерит, конъюнктивит, фарингит, полиаденопатия, сыпь, гепатолиенальный синдром. Нередки диспепсические расстройства (энтерит без болевого синдрома). Поражение ЦНС в виде менингита и энцефалита встречается редко. В целом течение болезни доброкачественное.

Картина болезни, вызванной «новыми» штаммами вируса, существенно отличается от вышеописанной. Ю.Я. Венгеровым и А.Е. Платоновым (2000) на основании наблюдений и серологических исследований предложена клиническая классификация ЛЗН (табл. 18-42). Субклиническую инфекцию диагностируют при скрининговых исследованиях населения по наличию антител класса IgM

или нарастанию титра антител класса IgG в четыре и более раз. Гриппоподобная форма не имеет клинической специфики. Она наименее изучена, так как часто, в связи с кратковременностью расстройства здоровья, больные не обращаются к врачам или же их заболевание расценивают на уровне поликлиники как грипп, ОРВИ.

**Таблица 18-42.** Клиническая классификация лихорадки Западного Нила

Форма	Степень тяжести	Диагностика	Исход
Субклиническая	–	Скрининг на наличие антител класса IgM или нарастание титра антител класса IgG	–
Гриппоподобная	Лёгкая	Эпидемиологическая, серологическая	Выздоровление
Гриппоподобная с нейротоксикозом	Средне-тяжёлая	Эпидемиологическая, клиническая, ПЦР, серологическая	Выздоровление
Менингеальная	Средне-тяжёлая, тяжёлая	Эпидемиологическая, клиническая, ликворологическая, ПЦР, серологическая	Выздоровление
Менингоэнцефалическая	Тяжёлая, очень тяжёлая	Эпидемиологическая, клиническая, ликворологическая, ПЦР, серологическая	Летальность до 50%

При гриппоподобной форме с нейротоксикозом на 3–5-й день болезни происходит резкое ухудшение состояния, что выражается усилением головной боли, появлением тошноты, рвоты, мышечного тремора, атаксии, головокружения и других симптомов поражения ЦНС. Лихорадка в этих случаях высокая, длительностью 5–10 сут. Классическую симптоматику — склерит, конъюнктивит, диарею, сыпь — наблюдают в единичных случаях. Доминируют симптомы поражения ЦНС: интенсивная головная боль диффузного характера, тошнота, у половины больных — рвота. Частые симптомы — головокружение, адинамия, заторможенность, корешковые боли, гиперестезия кожи. Более чем у половины больных определяют менингеальный синдром, в части случаев — повышение АД. При исследовании СМЖ, помимо повышения ЛД, другой патологии нет.

У пациентов с менингеальной формой болезни менингеальные симптомы нарастают в течение 2–3 дней; наиболее резко выражена ригидность мышц затылка. По сравнению с гриппоподобной формой с нейротоксикозом также выражена общемозговая симптоматика, отмечают преходящие очаговые симптомы. Наиболее характерны: ступор, мышечный тремор, анизорефлексия, нистагм, пирамидные знаки.

При проведении спинномозговой пункции прозрачная или опалесцирующая СМЖ вытекает под повышенным давлением. Цитоз варьирует в широких пределах — от 15 до 1000 клеток в 1 мкл (в большинстве случаев 200–300 клеток в 1 мкл) и носит чаще смешанный характер. При исследовании в первые 3–5 дней болезни у части больных цитоз нейтрофильный (до 90% нейтрофилов). Смешанный цитоз сохраняется нередко до 2–3 нед, что, по-видимому, связано с наличием некроза значительной части нейроцитов. Этим объясняется и более медленная санация ликвора, нередко затягивающаяся до 3–4-й нед болезни. Количество белка в пределах 0,45–1,0 г/л, содержание глюкозы — у верхних границ нормы или повышено, осадочные пробы слабоположительные. Течение болезни доброкачественное, продолжительность лихорадки 12 сут, менингеальные симптомы регрессируют в течение 3–10 сут. После нормализации температуры сохраняется слабость, повышенная утомляемость.

Менингоэнцефалическая форма болезни протекает наиболее тяжело. Начало болезни бурное, гипертермия и интоксикация с первых дней болезни. Менингеальные симптомы выражены слабо или умеренно. С 3–4-го дня нарастают общемозговые симптомы: спутанность сознания, возбуждение, бред, сопор, в части случаев переходящий в кому. Часто отмечают судороги, парезы черепных нервов, нистагм, реже — парезы конечностей, в наиболее тяжёлых случаях доминируют дыхательные расстройства, центральные нарушения гемодинамики. Летальность до 50%. У выздоровевших нередко сохраняются парезы, мышечный тремор, длительная астения. Плеоцитоз СМЖ от 10 до 300 клеток в 1 мкл, содержание белка достигает 0,6–2,0 г/л.

Картина крови при ЛЗН характеризуется особенностями, свойственными для тяжёлых вирусных инфекций: преобладает тенденция к лейкоцитозу, нейтрофилёз, отмечается лимфопения, увеличение СОЭ. Несмотря на отсутствие клинической симптоматики, в моче — протеинурия, цилиндрурия, лейкоцитурия.

Летальность среди госпитализированных больных составляет около 4–5%, что позволяет отнести ЛЗН к тяжёлым (опасным) вирусным нейроинфекциям.

## ДИАГНОСТИКА

Клиническая диагностика sporadических случаев ЛЗН проблематична. В эндемичном для ЛЗН регионе всякий случай гриппоподобного заболевания или нейроинфекции в июне–октябре подозрителен на ЛЗН, но может быть диагностирован только с использованием лабораторных тестов. Во время вспышек диагноз может быть поставлен со значительной степенью достоверности на основании клинико-эпидемиологических данных: связи заболевания с укусами комаров, выездами за город, проживанием вблизи открытых водоёмов; отсутствия повторных случаев заболеваний в очаге и связи заболевания с употреблением пищевых продуктов, воды из открытых водоёмов; роста заболеваемости нейроинфекциями в регионе в тёплое время года.

Вирус ЛЗН может быть выделен из проб крови и, реже, СМЖ, взятых у больных в острый период болезни, как правило, до пятого дня от начала заболевания. Лабораторными моделями для выделения вируса могут быть новорождённые и молодые мыши и различные виды клеточных культур.

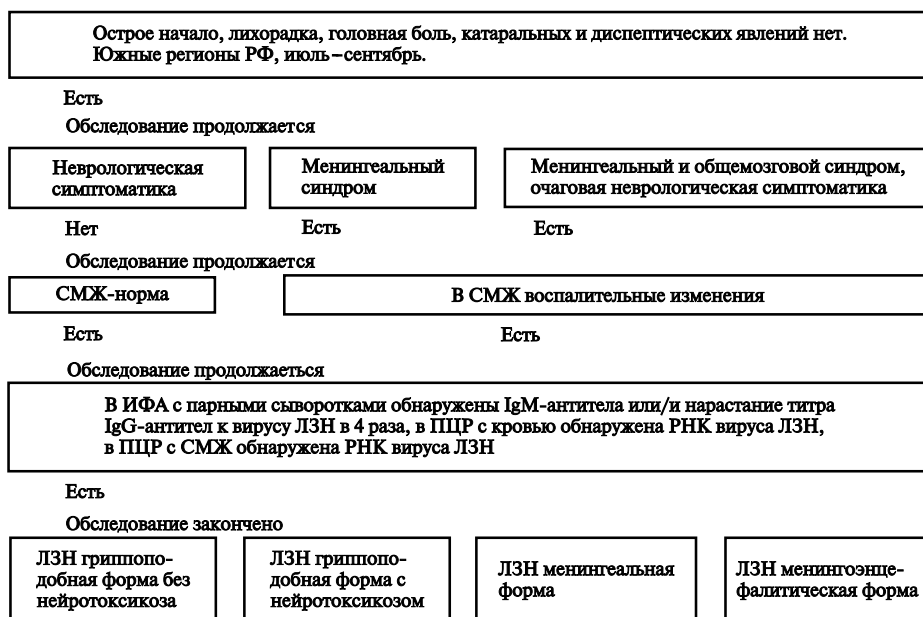
В те же сроки возможно обнаружение РНК вируса ЛЗН с помощью ПЦР. Материал для обследования методом ПЦР (плазма и/или сыворотка крови, СМЖ) необходимо забирать с использованием только одноразовых пробирок и медицинского инструментария с соблюдением правил асептики и хранить при температуре –70 °С или в жидком азоте до момента проведения исследования.

Серологическая диагностика ЛЗН возможна с использованием методов РТГА, РСК, РН. В настоящее время в практике наибольшее применение получил ИФА, позволяющий обнаружить антитела к вирусу класса IgM и IgG. Ранние антитела класса IgM определяют в первые дни болезни, и их титры достигают очень высокого уровня через 1–2 нед от начала заболевания.

Для серологической диагностики необходимо взять две пробы крови: первая проба — в острый период болезни до 7-го дня от начала заболевания; вторая проба — через 2–3 нед после взятия первой.

Диагноз ЛЗН может быть поставлен по результату обнаружения антител к вирусу класса IgM в одной пробе крови, взятой в острый период болезни, а также на основании определения уменьшения или увеличения содержания IgM в парных сыворотках крови.

Примерная схема диагностики ЛЗН представлена на рис. 18-13.

**Дифференциальная диагностика****Рис. 18-13.** Диагностический алгоритм при лихорадке Западного Нила.

Дифференциальную диагностику проводят в зависимости от клинической формы ЛЗН. В отличие от гриппа при ЛЗН отсутствуют признаки ларинготрахеита, продолжительность лихорадки часто превышает 4–5 сут. От ОРВИ ЛЗН отличается отсутствием катаральных явлений со стороны верхних дыхательных путей, высокой лихорадкой и выраженной интоксикацией.

От менингитов другой этиологии, прежде всего энтеровирусной, менингеальная форма ЛЗН отличается высокой и длительной лихорадкой, резкой интоксикацией, смешанным плеоцитозом, медленной санацией СМЖ. При энтеровирусных менингитах нейтрофильный и смешанный плеоцитоз возможен при первом исследовании СМЖ в ранние сроки, а через 1–2 сут становится лимфоцитарным (более 90%).

Наиболее сложна дифференциальная диагностика с герпетическим энцефалитом. При его наличии, чаще на фоне лихорадки, наблюдают внезапный приступ генерализованных судорог с последующей комой, однако дифференциальная диагностика возможна только на основании исследований крови и СМЖ с использованием полного комплекса иммунологических методов и ПЦР, а также КТ или МРТ головного мозга.

В отличие от бактериальных менингитов при менингеальном и менингоэнцефалитическом вариантах течения ЛЗН СМЖ прозрачная или опалесцирующая, существует явное несоответствие между тяжёлой картиной болезни и слабо выраженной воспалительной реакцией СМЖ, с повышенным или нормальным уровнем глюкозы в ней. Даже при наличии лейкоцитоза крови отсутствует нейтрофильный сдвиг влево.

От туберкулёзного менингита симптомы поражения ЦНС у больных ЛЗН отличаются тем, что появляются раньше и нарастают уже в первые 3–5 дней болезни (при туберкулёзном менингите — на 2-й нед), лихорадка и интоксикация в первые



дни болезни более выражены, на 2–3-й нед происходит улучшение состояния, уменьшается лихорадка, регистрируется неврологическая симптоматика, на фоне снижающегося цитоза СМЖ уровень глюкозы не меняется.

В отличие от риккетсиозов при ЛЗН отсутствует первичный аффект, характерная сыпь, гепатолиенальный синдром, воспалительные изменения СМЖ наблюдаются с большим постоянством, РСК и другие серологические тесты с риккетсиозными антигенами — отрицательные. Ареал распространения, сезонность ЛЗН могут совпадать с ареалом КГЛ, однако при КГЛ выявляют геморрагический синдром, воспалительные изменения СМЖ отсутствуют. При исследовании крови с 3–5-го дня болезни обнаруживают лейко- и нейтропению, тромбоцитопению.

В отличие от малярии лихорадка у больных ЛЗН ремиттирующая, нет апирексий между приступами, повторных ознобов и гипергидроза, нет желтухи, гепатолиенальный синдром, анемии.

Дифференциальная диагностика ЛЗН с наиболее актуальными нозоформами представлена в табл. 18-43 и 18-44.

**Таблица 18-43.** Дифференциальная диагностика лихорадки Западного Нила с другими заболеваниями без поражения центральной нервной системы

Показатель	ЛЗН	ОРВИ	Грипп	Энтеровирусная инфекция
Сезонность	Июль–сентябрь	Осенне-зимне-весенняя	Осенне-зимняя	Летне-осенняя
Лихорадка	До 5–7 сут 37,5–38,5 °C	2–3 дня 37,1–38,0 °C	До 5 сут 38,0–40,0 °C	2–3 дня до 38,5 °C
Головная боль	Выражена	Слабая, умеренная	Резко выражена	Выражена
Рвота	Возможна	Не характерна	Возможна	Возможна
Озноб	Возможен	Не наблюдается	Возможен	Не характерен
Миалгии	Характерны	Не характерны	Характерны	Возможны
Кашель	Не характерен	Характерен	Характерен	Не характерен
Насморк	Не характерен	Характерен	Характерен	Не характерен
Гиперемия зева	Не характерна	Характерна	Характерна	Возможна
Гиперемия лица	Возможна	Не характерна	Характерна	Характерна
Иньекция склер и конъюнктив	Возможна	Возможна	Характерна	Характерна
Шейный лимфаденит	Не характерен	Возможен	Не наблюдается	Возможен
Сыпь	Возможна	Не наблюдается	Не наблюдается	Возможна
Увеличение селезенки	Не наблюдается	Не характерно	Не наблюдается	Возможно
Диарея	Не характерна	Не характерна	Не наблюдается	Возможна
Число лейкоцитов в крови	Возможен лейкоцитоз	Чаще лейкопения	Чаще лейкопения	Чаще лейкоцитоз

**Таблица 18-44.** Дифференциальная диагностика лихорадки Западного Нила с нозологическими формами с поражением центральной нервной системы

Показатель	ЛЗН	Энтеровирусный менингит	Бактериальный гнойный менингит	Герпетический энцефалит	Туберкулёзный менингит
Начало	Острое	Острое	Очень острое	Острое	Постоянное, подострое
Озноб	Часто	Не характерен	Часто	Возможен	Не характерен
Миалгии	Характерны	Часто	Часто	Возможны	Не характерны
Головная боль	Постоянно, интенсивная	Постоянно, интенсивная	Постоянно, интенсивная	Умеренная	С 3–4-го дня болезни, интенсивная
Рвота	Часто	Часто	Часто	Возможна	Часто с конца 1-й нед
Катаральные явления	Не характерны	Возможны	Возможны	Возможны	Не характерны
Диарея	Не характерна	Возможна	Не характерна	Не наблюдается	Не наблюдается
Сыпь	Возможна	Возможна	Часто	Не наблюдается	Не характерна
Менингеальный синдром					
Сроки появления (дни болезни)	2–4	2–7	1–2	2–5	4–7
Выраженность	Умеренная	Умеренная	Резкая	Слабая, умеренная	Резкая, постоянная
Нарушение сознания					
Частота	Часто	Редко	Часто	Постоянно	Постоянно
Сроки (дни болезни)	3–5	3–5	1–4	2–5	5–8
Выраженность	Ступор–кома	Ступор–кома	Ступор–кома	Сопор–кома	Сопор–кома
Судороги	Возможны	Редко	Возможны	Часто	Редко
Мышечный тремор	Возможен	Не характерен	Возможен	Возможен	Возможен
Атаксия, скандированная речь	Возможны	Не характерны	Не характерны	Возможны	Не характерны
Парезы, параличи	Возможны	Редко	Возможны	Часто	Часто
СМЖ, цитоз в 1 мкл	20–1000	20–400	1000–10 000	20–200	50–400
Нейтрофилёз, %	20–90	До 10 (в первые 2 сут до 90)	Более 70	10–70	До 1 (в первые дни до 80)
Белок, г/л	0,3–1,2	0,1–1,0	0,3–20,0	0,6–3,0	0,6–3,0

Глюкоза, ммоль/л	2,0–4,8	2,2–4,0	0,0–2,0	2,0–4,0	Меньше 2,0
Ксантохромия	Возможна	Не наблюдается	Возможна	Возможна	Возможна
Сроки санации	До 1 мес	До 2 нед	До 2 нед (при адекватном лечении)	До 1 мес и более	2–3 мес при адекватном лечении
Лейкоцитоз крови	Возможен нейтрофильный без сдвига влево	Возможен нейтрофильный без сдвига влево	Нейтрофильный со сдвигом влево	Возможен	Не характерен
СОЭ, мм/ч	До 30	Норма	До 40–50	До 30	До 20

### Пример формулировки диагноза

Код по МКБ-10 — А92.3.

Лихорадка Западного Нила. Менингеальная форма. Тяжёлое течение болезни (ИФА на 7-й день болезни: IgM-Ат в титре 1:320, IgG-Ат — 1:20; на 18-й день болезни IgM-Ат в титре 1:1280, IgG-Ат — 1:640).

### Показания к госпитализации

Госпитализация производится по клиническим показаниям: гипертермия 40 °С и выше, наличие менингеальной, общемозговой и очаговой неврологической симптоматики.

## ЛЕЧЕНИЕ

### Режим. Диета

В остром периоде болезни режим постельный.

Специальной диеты не требуется. При расстройствах сознания, бульбарных нарушениях показано зондовое или зондово-парентеральное питание.

### Медикаментозная терапия

Эффективность противовирусных препаратов для лечения ЛЗН не доказана, поэтому рекомендуют синдромальную терапию. Для борьбы с церебральной гипертензией применяют фуросемид взрослым 20–60 мг в сутки, поддерживают нормальный объём циркулирующей крови. При нарастании симптомов отёка–набухания мозга назначают маннитол в дозе 0,5 г/кг массы тела в 10% растворе, вводить быстро в течение 10 мин, с последующим введением 20–40 мг фуросемида внутривенно. В тяжёлых случаях (кома, нарушения дыхания, генерализованные судороги) назначают дополнительно дексаметазон (дексазон\*) в дозе 0,25–0,5 мг/кг в сутки в течение 2–4 сут. Дезинтоксикацию и компенсацию потерь жидкости осуществляют путём внутривенных инфузий полиионных растворов (раствор «трисоль»\*), полиризующей смеси и коллоидных растворов (10% раствор альбумина, криоплазма, реополиглюкин\*, реоглюман\*) в соотношении 2:1. Оптимальный суточный объём вводимой жидкости, включая пероральное и зондовое введение, — 3–4 л для взрослых и 100 мл/кг массы тела для детей.

Для борьбы с гипоксией используют ингаляции кислорода через назальные катетеры. Больных переводят на ИВЛ по следующим показаниям — чрезмерная одышка (ЧД в два раза и более выше нормы), стойкая гипоксемия (РаО<sub>2</sub> менее 70 мм рт.ст.), гипокапния (РаСО<sub>2</sub> менее 25 мм рт.ст.) или гиперкапния (РаСО<sub>2</sub> более 45 мм рт.ст.), кома, генерализованные судороги. Проводят коррекцию электролитных нарушений и осмолярности крови.

По индивидуальным показаниям назначают противосудорожные, седативные препараты, антиоксиданты, средства, улучшающие мозговой кровоток (пентоксифиллин), при наличии вторичных бактериальных осложнений — антибиотики.

Больным необходимо сбалансированное энтерально-парентеральное питание, включающее комплекс витаминов и микроэлементов, полноценный уход (профилактика гипостатической пневмонии, пролежней, контроль стула и диуреза).

Выписку больных осуществляют после стойкой нормализации температуры, регресса неврологических нарушений и санации СМЖ. Минимальная продолжительность стационарного лечения для больных с нейротоксикозом — 10 сут, менингитом — 20 сут, менингоэнцефалитом — 30 сут. После выписки из стационара больные с неврологическими нарушениями нуждаются в диспансерном наблюдении неврологом до полного восстановления трудоспособности и регресса неврологической симптоматики.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Бутенко А.М., Лещинская Е.В., Львов Д.К. Лихорадка Западного Нила // Эволюция инфекционных болезней в России в XX веке. — М.: Медицина, 2003. — С. 404–411.

Венгеров Ю.Я., Платонов А.Е. Лихорадка Западного Нила // Леч. врач. — 2000. — № 10. — С. 56–60.

Малеев В.В., Венгеров Ю.Я., Платонов А.Е. и др. Система оказания медицинской помощи больным лихорадкой Западного Нила // Методические рекомендации. Минсоцздрава РФ. — 2005. — С. 20.

## БЕШЕНСТВО

Бешенство (гидрофобия, *hydrophobia*, лат. — *rabies*, греч. — *lyssa*) — вирусная зоонозная природно-очаговая и антропургическая инфекционная болезнь с контактным механизмом передачи возбудителя через слюну заражённого животного, характеризующаяся тяжёлым поражением ЦНС со смертельным исходом.

### КОДЫ ПО МКБ-10

A82. Бешенство.

A82.0. Лесное бешенство.

A82.1. Городское бешенство.

A82.9. Бешенство неуточнённое.

### ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель бешенства — РНК-содержащий вирус семейства *Rhabdoviridae*, рода *Lyssavirus*. Существует семь генотипов вируса. Классические штаммы вируса бешенства (генотип 1) высокопатогенны для всех теплокровных животных. Вирион имеет форму пули, диаметр его 60–80 нм, состоит из сердцевины (связанная с белком РНК), окружённая липопротеиновой оболочкой с гликопротеиновыми шипами. Гликопротеин G отвечает за адсорбцию и внедрение вируса в клетку, обладает антигенным (типоспецифический антиген) и иммуногенным свойствами. Антигены к нему нейтрализуют вирус, их определяют в РН. Различают дикий (уличный) и фиксированный штаммы вируса бешенства. Дикая форма вируса циркулирует среди животных и патогенна для человека. Фиксированный штамм получен Пастером путём многократного пассирования дикого вируса через мозг кроликов, в результате чего вирус приобрёл новые свойства: утратил патогенность для человека, перестал выделяться со слюной, инкубационный период сократился с 15–20 до 7 дней и в последующем не изменялся. Полученный вирус с постоянным инкубационным периодом Пастер назвал фиксированным и использовал его в качестве антирабической вакцины. Оба вируса идентичны по антигенам. Вирус бешенства неустойчив, быстро погибает под действием солнечных и ультрафиолетовых лучей, при нагревании до 60 °С. Чувствителен к дезинфицирующим

веществам, жирорастворителям, щёлочам. Сохраняется при низких температурах (до  $-70^{\circ}\text{C}$ ). Вирус культивируют путём внутримозгового заражения лабораторных животных (кроликов, белых мышей, крыс, хомячков, морских свинок, овец и др.) и в культуре клеток почек хомячка, нейробластомы мыши, фибробластов человека и куриного эмбриона.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Основной резервуар бешенства в природе — дикие млекопитающие, различные в разных регионах мира. Выделяют две эпидемические формы заболевания:

- городское бешенство (антропургические очаги), основной резервуар — домашние собаки и кошки;
- лесное бешенство, резервуар — различные дикие животные.

В природных очагах России основные распространители болезни — лисица (90%), волк, енотовидная собака, корсак, песец (в тундровой зоне). В связи с интенсивной циркуляцией вируса в эпизоотические очаги всё чаще вовлекаются дикие животные других семейств. В последние годы зарегистрированы случаи бешенства у барсуков, хорьков, куниц, бобров, лосей, рысей, диких кошек, серых крыс, домовых мышей. Выявлены случаи заболевания белки, хомяка, ондатры, нутрии, медведя. Домашнее животное обычно заражается бешенством от диких животных. Человек может встретиться с источником инфекции как в городе, так и на природе, заражение происходит при укусе больным животным, а также при ослюнении кожи (если есть микротравмы) и слизистых оболочек. Неповреждённые слизистые оболочки проницаемы для вируса бешенства, а неповреждённая кожа — нет. Передача вируса возможна также при укусе летучими мышами-вампирами (чаще это происходит в Мексике, Аргентине и Центральной Америке), в последнее время зарегистрированы случаи бешенства после укусов насекомоядных летучих мышей в США, Европе, Австралии, Африке, Индии, в России (Белгородская область), на Украине. Доказана возможность аэрогенного заражения (заражение спелеологов; случай лабораторного заражения в результате аварии и др.). Описаны случаи передачи бешенства от донора к реципиенту через инфицированный трансплантат роговицы. В 2004 г. впервые сообщено о возможности передачи этого заболевания при пересадке солидных органов: от энцефалита неизвестной этиологии умерли реципиенты почек, печени и сегмента артерии, полученных от одного и того же донора. От человека человеку бешенство не передаётся, однако при работе с больными людьми или животными необходимо соблюдать меры предосторожности, использовать защитную одежду (халат, шапочку, перчатки, очки и др.) и проводить дезинфекцию инструментария, оборудования, помещения.

Восприимчивость к бешенству не является всеобщей. Развитие бешенства у инфицированного зависит от того, содержится ли во время укуса в слюне животного вирус бешенства и попал ли он в результате укуса или ослюнения к человеку. Есть данные, что заболевают только 12–30% людей, укушенных животными с доказанным бешенством и не привитых антирабической вакциной. Согласно современным данным, почти 50% собак с доказанным бешенством не выделяют вирус со слюной. Несмотря на это, особая тяжесть исхода этой инфекции (100% летальность) диктует необходимость обязательного проведения (согласно действующей инструкции) всего комплекса лечебно-профилактических мероприятий в тех случаях, когда зафиксирован факт нанесения укусов или ослюнения больным животным.

Бешенство распространено практически по всему миру, за исключением Австралии, Океании и Антарктиды. Ежегодно в мире от бешенства погибают от 40 до 70 тыс. человек. Наиболее неблагоприятны такие регионы, как Азия, Африка и Латинская Америка. По данным ВОЗ, бешенство по наносимому экономическому ущербу занимает пятое место среди инфекционных болезней. В последние годы в

мире (и в различных регионах Российской Федерации) наблюдают активизацию природных очагов этой инфекции, что неизбежно ведёт к увеличению числа заболевших людей. В России ежегодно регистрируют до 30 случаев этого заболевания.

### МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Иммунизация против бешенства может быть профилактической и лечебно-профилактической. С профилактической целью иммунизируют лиц, работа которых связана с риском заражения (ветеринары, лесники, охотники, собаководы, работники бойни, таксидермисты, сотрудники лабораторий, работающих с уличным вирусом бешенства). Первичная иммунизация включает три инъекции (0-й, 7-й и 30-й день) по 1 мл. Первую ревакцинацию проводят через 1 год — одна инъекция в дозе 1 мл. Следующая ревакцинация каждые 3 года — по одной инъекции в дозе 1 мл. Вакцинацию проводят с учётом противопоказаний.

Лечебно-профилактическую иммунизацию проводят при контакте и укусах людей бешеными, подозрительными на бешенство или неизвестными животными, противопоказаний в этом случае не существует. Беременность и грудной возраст — не повод для отказа от проведения лечебно-профилактической иммунизации.

Постэкспозиционная профилактика бешенства включает обработку раны и введение антирабической вакцины в сочетании с антирабическим иммуноглобулином. Одновременно проводят профилактику столбняка в соответствии с существующими схемами.

Оказание первой помощи пострадавшим от укусов животных необходимо проводить немедленно или как можно раньше после укуса. Раны, царапины, ссадины, места ослюнения обильно промывают струей воды с мылом или другим моющим средством, края ран обрабатывают 70° спиртом или 5% раствором йода, накладывают стерильную повязку. Края раны в первые 3 дня не иссекают и не зашивают. Наложение швов показано исключительно в следующих случаях: при обширных ранах, когда следует наложить несколько наводящих кожных швов после предварительной обработки раны; для остановки наружного кровотечения (необходимо прошить кровоточащие сосуды); по косметическим показаниям (наложение кожных швов на раны лица). После местной обработки раны немедленно начинают лечебно-профилактическую иммунизацию, для чего направляют пострадавшего в травматологический пункт. Экстренную профилактику столбняка проводят в соответствии с существующими схемами.

В настоящее время в России для проведения вакцино-сывороточной профилактики бешенства используют антирабические вакцины и антирабический иммуноглобулин. Вместо применявшейся прежде мозговой вакцины, обладавшей высокой реактогенностью, используют культуральные. В настоящее время наиболее широко используют антирабическую культуральную концентрированную очищенную инактивированную сухую вакцину (КОКАВ\*). Культуральные вакцины лишь в единичных случаях вызывают реакции местного и общего характера. При тяжёлых множественных укусах опасной локализации наряду с вакциной вводят антирабический иммуноглобулин — гетерологичный (лошадиный) или гомологичный (человеческий), нейтрализующий вирус бешенства. Антирабический иммуноглобулин необходимо вводить в первые часы после укуса (не позднее 3 сут) с целью создания пассивного иммунитета. Для приготовления обычно используемого в практике антирабического иммуноглобулина применяют сыворотку иммунизированных животных (лошадей, мулов, овец и др.), поэтому при его введении с целью профилактики анафилактической реакции необходимо соблюдать определённые правила (введение по Безредке). Дозу антирабического иммуноглобулина определяют из расчёта 40 МЕ/кг при введении гетерологичного и 20 МЕ/кг при введении гомологичного иммуноглобулина. Чтобы определить необходимую для введения дозу иммуноглобулина, необходимо вес пострадавшего умножить на 40 (20) МЕ и

разделить полученное число на активность иммуноглобулина, также измеряемую в МЕ (указана на этикетке). Рассчитанную дозу иммуноглобулина инфильтрируют вокруг ран и в глубину раны. Если анатомическое расположение раны не позволяет ввести всю дозу вокруг раны, то остаток иммуноглобулина вводят внутримышечно в другие места. Антирабический иммуноглобулин не применяют после введения антирабической вакцины. КОКАВ\* вводят 6 раз в дозе 1 мл в дельтовидную мышцу (детям — в мышцы бедра) на 0, 3, 7, 14, 30 и 90-й день.

### **Определение показаний к лечебно-профилактической иммунизации против бешенства**

При осмотре человека, пострадавшего от укуса, в каждом случае необходимо решить вопрос о постэкспозиционной профилактике бешенства. Следует приложить все усилия для поимки животного, напавшего на человека. Уничтожению подлежат все дикие животные, укусившие человека, а из домашних животных — больные, невакцинированные, бродячие, совершившие неспровоцированное нападение на человека, ведущие себя необычно или имеющие другие признаки бешенства. Голову животного немедленно направляют на исследование в специализированную лабораторию для иммунофлюоресцентного окрашивания головного мозга с целью определения антигенов вируса бешенства. При отрицательном результате слюна животного не может содержать возбудитель и в профилактике нет необходимости. Если человек был укушен диким животным, поймать которое не удалось, одновременно проводят активную и пассивную иммунизацию. В местности, где бешенство среди домашних животных не распространено, внешне здоровых собак и кошек изолируют и наблюдают за ними 10 сут. При появлении симптомов заболевания или при изменении в поведении животное уничтожают, а его голову направляют в специализированную лабораторию для иммунофлюоресцентного окрашивания головного мозга на антигены вируса бешенства. Если животное в течение 10 сут не заболело, в момент укуса его слюна не могла содержать вирус бешенства. В этом случае начатую иммунизацию прекращают (пациент успевает получить три инъекции вакцины — на 0, 3 и 7-й день после укуса). В местности, где бешенство распространено среди собак, оправдано немедленное исследование головного мозга животного, особенно в случаях тяжёлых укусов. Схема лечебно-профилактических прививок КОКАВ\* и антирабического иммуноглобулина приведена в инструкции к этим препаратам. Лицам, получившим ранее полный курс лечебно-профилактических или профилактических прививок, с окончания которого прошло не более 1 года, назначают три инъекции вакцины по 1 мл на 0-й, 3-й, 7-й день; если прошёл 1 год и более или был проведён неполный курс иммунизации, то вводят вакцину в дозе 1 мл на 0-й, 3-й, 7-й, 14-й, 30-й и 90-й день. По показаниям применяют антирабический иммуноглобулин и вакцину в комбинации (табл. 18-45).

Глюкокортикоиды и иммунодепрессанты могут привести к неудачам вакцинации, поэтому в случаях проведения вакцинации на фоне приёма данных препаратов обязательно определение уровня вируснейтрализующих антител. При отсутствии вируснейтрализующих антител необходим дополнительный курс лечения.

Прививающийся должен знать: ему запрещено употребление каких-либо спиртных напитков в течение всего курса прививок и 6 мес после его окончания. Следует также избегать переутомления, переохлаждения, перегревания.



**Таблица 18-45.** Схема лечебно-профилактических прививок КОКАВ и антирабического иммуноглобулина (антирабического иммуноглобулина)\*

Категории повреждения	Характер контакта**	Данные о животном	Лечение
1	Нет повреждений и ослюнения кожных покровов, нет прямого контакта	Больное бешенством	Не назначается
2	Ослонения неповреждённых кожных покровов, ссадины, одиночные поверхностные укусы или царапины туловища, верхних и нижних конечностей (кроме головы, лица, шеи, кисти, пальцев рук и ног, гениталий), нанесённые домашними и сельскохозяйственными животными	Если в течение 10 сут наблюдения за животным оно остаётся здоровым, то лечение прекращают (то есть после 3-й инъекции). Во всех других случаях, когда невозможно наблюдение за животным (убито, погибло, убежало, исчезло и др.), лечение продолжают по указанной схеме	Начать лечение немедленно: КОКАВ* по 1 мл в 0, 3, 7, 14, 30 и 90-й день
3	Любые ослюнения слизистых оболочек, любые укусы головы, лица, шеи, кисти, пальцев, рук и ног, гениталий, множественные укусы и глубокие одиночные укусы любой локализации, нанесённые домашними и сельскохозяйственными животными. Любые ослюнения и повреждения, нанесённые дикими плотоядными животными, летучими мышами и грызунами	В случаях, когда есть возможность наблюдения за животным и оно в течение 10 сут остаётся здоровым, лечение прекращают (то есть после 3-й инъекции). Во всех остальных случаях, когда невозможно наблюдение за животным, лечение продолжают по указанной схеме	Начать комбинированное лечение немедленно: антирабического иммуноглобулина в 0 день+КОКАВ* по 1 мл в 0, 3, 7, 14, 30 и 90-й день

\* Дозы и схемы иммунизации одинаковы для детей и взрослых. Лечение назначают независимо от срока обращения пострадавшего за помощью, даже через несколько месяцев после контакта с больным, подозрительным на бешенство или неизвестным животным.

\*\* Под контактом подразумевают укушенные раны, царапины, ссадины и места ослюнения.

## ПАТОГЕНЕЗ

После укуса вирус бешенства проникает в организм человека через повреждённый эпителий, внедряется в поперечнополосатые мышцы; в нервную систему вирус попадает через нервно-мышечные синапсы и сухожильные рецепторы Гольджи (в этих структурах есть уязвимые для вируса безмиелиновые нервные окончания). Далее вирус медленно, со скоростью около 3 мм/ч, продвигается по нервным волокнам в ЦНС, по видимому, с аксоплазматическим током. При естественном заражении бешенством вирусемии нет, но в некоторых опытах на животных циркуляция вируса в крови зарегистрирована. Достигнув ЦНС, вирус инфицирует нейроны, репликация происходит почти исключительно в сером веществе. После репликации в нейронах мозга вирус распространяется в обратном направлении по вегетативным нервным волокнам — в слюнные железы (это и объясняет наличие вируса в слюне уже в конце инкубационного периода), в слёзные железы, в роговицу, почки, лёгкие, печень, кишечник, поджелудочную железу, скелетные мышцы, кожу, сердце, сосочки языка, надпочечники, волосяные фолликулы и др. Наличие вируса в волосяных фолликулах и роговице используют для прижизненной диагностики заболевания (наличие вирусного антигена исследуют в биоптате кожи, взятом в заушной области, и в мазке-отпечатке с роговицы). Смерть наступает вследствие поражения жизненно важных центров — дыхательного и сосудодвигательного. Патоморфологическое исследование мозга умерших позволяет выявить умеренные воспалительные изменения с относительно негрубой деструкцией нервных клеток, сопровождаемые отёком-набуханием вещества головного мозга. Гистологическая картина напоминает таковую при других вирусных инфекци-

ях ЦНС: полнокровие, более или менее выраженный хроматолиз, пикноз ядер и нейронофагия, инфильтрация периваскулярных пространств лимфоцитами и плазматическими клетками, пролиферация микроглии, гидропическая дистрофия. Обращает на себя внимание несоответствие между тяжёлыми неврологическими проявлениями болезни и скудными патоморфологическими изменениями в веществе мозга. В клетках мозга вирус бешенства образует оксифильные цитоплазматические включения (тельца Бабеша–Негри), чаще всего обнаруживаемые в гиппокампе, клетках Пуркинье коры мозжечка, стволе мозга, гипоталамусе и спинномозговых ганглиях. Включения имеют размер около 10 нм, это участки цитоплазмы нервных клеток и скопления вирусных частиц. У 20% больных тельца Бабеша–Негри выявить не удаётся, однако их отсутствие не исключает диагноз бешенства.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Для бешенства характерна цикличность течения. Различают инкубационный период, период предвестников (продромальный), возбуждения и параличей. Длительность инкубационного периода — от 7 дней до года и более (чаще 30–90 дней), зависит от локализации укусов (чем больше расстояние до головного мозга, тем он продолжительней), их глубины и обширности. Наиболее короткий инкубационный период характерен для укусов в область лица, головы, промежности, гениталий, наиболее длительный — для одиночных укусов в туловище и нижние конечности.

Продромальный период длится 1–3 дня. Появлению неприятных ощущений и боли в месте укуса может предшествовать лихорадка. Одновременно отмечают бессонницу, подавленное настроение, раздражительность, чувство страха, тоски, повышенную чувствительность к слуховым и зрительным раздражителям, гиперестезию кожи, чувство нехватки воздуха. Чаще всего наблюдают повышение эмоциональной активности продолжительностью от нескольких часов до нескольких дней.

Первые признаки острого энцефалита — приступы психомоторного возбуждения. Вскоре присоединяются изменение сознания, галлюцинации, агрессивность, буйство, бредовые идеи, мышечные спазмы, судороги. Больной пытается убежать, укусить, нападает с кулаками. На этом фоне возникает приступ болезни («пароксизм бешенства»), сопровождающийся судорогами мышц глотки, гортани, диафрагмы, возможно нарушение дыхания и глотания. Характерны психомоторное возбуждение, гиперсаливация, рвота, что приводит к обезвоживанию. Приступы длятся несколько секунд или минут, в дальнейшем частота их нарастает, провоцируют их попытка пить (гидрофобия), дуновение воздуха (аэрофобия), яркий свет (фотофобия) или громкий звук (акустикофобия). На высоте приступа возможна остановка дыхания. Между приступами сознание, как правило, проясняется. К симптомам энцефалита скоро присоединяются признаки нарушения стволовых функций. Поражение черепно-мозговых нервов ведёт к диплопии, парезу лицевых мышц, невриту зрительного нерва, нарушению глотания. Слюнотечение в сочетании с дисфагией приводит к появлению изо рта пены, что очень характерно для больных бешенством. Наблюдается тахикардия, гипертермия.

Следующая стадия болезни — паралитическая. Прекращаются судороги и возбуждение, проясняется сознание. На фоне мнимого улучшения состояния наступает смерть от паралича дыхательного или сосудодвигательного центра. Возможны различные варианты течения болезни: отсутствие продромального периода или развитие «тихого» бешенства (часто после укусов летучих мышей) — характерно развитие восходящих параличей, напоминающих синдром Гийена–Барре.

Исход заболевания — смерть больного. В отсутствие интенсивной терапии (ИВЛ) через 4 сут после появления первых симптомов умирает половина больных, через 20 сут — все заболевшие. Если проводится ИВЛ, возможно развитие поздних

осложнений: синдром гиперсекреции антидиуретического гормона, несахарный диабет, нестабильность гемодинамики, аритмии, РДС взрослых, желудочно-кишечные кровотечения, тромбоцитопения и др.

### ДИАГНОСТИКА

Прижизненный диагноз бешенства может быть подтверждён определением вирусного антигена в первые дни болезни методом флюоресцирующих антител в отпечатках роговицы или в биоптатах кожи затылка, а также определением антител после 7–10-го дня болезни РН. У невакцинированных больных диагноз бешенства подтверждает четырёхкратное нарастание титра антител при исследовании парных сывороток. У вакцинированных больных при постановке диагноза опираются на абсолютный уровень нейтрализующих антител в сыворотке, а также на присутствие этих антител в СМЖ. После проведения постэкспозиционной профилактики нейтрализующие антитела в СМЖ обычно отсутствуют либо их титр низок (менее 1:64), в то время как при бешенстве титр нейтрализующих антител в СМЖ колеблется от 1:200 до 1:160 000. С диагностической целью используют также ПЦР для обнаружения РНК вируса бешенства в биоптате мозга.

Посмертный диагноз бешенства может быть установлен или подтверждён несколькими методами. Широко используют гистологический метод — экспресс-метод, при котором ответ может быть получен через 1–2 ч с достоверностью 85–90%, он основан на обнаружении телец Бабеша–Негри в мазках-отпечатках головного мозга. Тельца Бабеша–Негри при обработке препарата кислыми красками приобретают рубиновый цвет с базофильной внутренней структурой. Биологический метод основан на заражении исследуемым материалом лабораторных животных (сосунков белых мышей, сирийских хомячков) и обнаружении телец Бабеша–Негри после гибели животных в мозговой ткани; ответ может быть получен через 25–30 дней. Используют также иммунологические методы — метод флюоресцирующих антител или ИФА, а также вирусологический метод, основанный на выделении и идентификации вируса бешенства.

Для посмертного лабораторного исследования у человека используют кусочки мозговой ткани (2–3 г ткани мозжечка, аммонова рога, коры больших полушарий), слюнных желёз, роговицы, которые помещают в стерильную посуду с 50% раствором глицерина на физиологическом растворе. Забор материала необходимо осуществлять в условиях строгого соблюдения противозидемического режима и мер личной профилактики, доставку в лабораторию производят в герметически упакованном виде, в сумке-холодильнике. В качестве материала для лабораторного исследования у животных чаще всего направляют голову, а если животное мелкое, то труп целиком. Материал помещают в полиэтиленовые пакеты, затем в герметические контейнеры с кусочками льда.

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику бешенства проводят с заболеваниями, сопровождаемыми развитием сходной клинической симптоматики (табл. 18-46).

**Таблица 18-46.** Дифференциальная диагностика бешенства

Признак	Бешенство	Отравление атропином	Столбняк	Лиссофобия
Инкубационный период	От 7 сут до 1 года и более (чаще 30–90 сут)	2–4 ч	1–30 сут	Нет
Начало болезни	Постепенное	Острое	Острое, подострое	Острое
Слабость, утомляемость	Характерна	Характерна	Характерна	Есть

Лихорадка	Характерна	Не характерна	Характерна	Не характерна
Потливость	Есть	Есть	Есть	Нет
Головная боль	Есть	Есть	Нет	Есть
Слюнотечение	Выражено. Сухость во рту в стадии параличей	Сухость во рту и глотке	Есть	Нет
Изменения психики	Постоянны	Есть	Нет	Есть
Общая возбудимость	Есть	Есть	Есть	Есть
Расстройство речи и глотания	Есть	Есть	Есть	Нет
Мидриаз	Есть	Есть	Нет	Нет
Психомоторное возбуждение	Есть	Есть	Нет	Нет
Галлюцинации	Есть	Есть	Нет	Нет
Судороги	Есть	Есть	Есть, на фоне мышечного гипертонуса	Нет
Расслабление мышц после судорог	Есть	Есть	Нет	Нет судорог
Судороги мышц глотки, тризм	Периодические	Нет	Постоянные	Нет
Потеря сознания	Есть	Есть	Есть (перед смертью)	Нет
Гидрофобия	Есть	Нет	Нет	Нет
Параличи, парезы	Есть	Нет	Нет	Нет
Неуклонное прогрессирование болезни	Да	Нет	Нет	Нет
Гемограмма	Лейкопения, анэозинофилия	Не изменена	Характерных изменений нет	Не изменена
СМЖ	Лимфоцитарный плеоцитоз, незначительное увеличение белка	Не изменена	Как правило, не изменена	Не изменена

### Показания к консультации других специалистов

Консультация хирурга показана при наличии множественных рваных и нагноившихся ран, невропатолога — при клинико-лабораторных симптомах энцефалита иной природы.

### Пример формулировки диагноза

А82.1. Городское бешенство, стадия возбуждения.

### Показания к госпитализации

Перечень показаний к госпитализации пострадавших от укусов, оцарапывания и ослюнения животными и больных гидрофобией:

- ✦ хирургические показания (множественные рваные раны, укусы в лицо, шею, кисти и пальцы рук);
- ✦ отягощённый терапевтический анамнез;
- ✦ инфицированные укушенные раны (кроме кисти);
- ✦ инфицированные укушенные раны кисти;
- ✦ отягощённый аллергологический анамнез, лица с необычными поствакцинальными реакциями и осложнениями на антирабические препараты и повторно прививаемые;
- ✦ отягощённый неврологический анамнез;
- ✦ отягощённый психоневрологический анамнез;
- ✦ беременные женщины, пострадавшие от укусов животных;
- ✦ новорождённые, пострадавшие от укусов животных;
- ✦ больные гидрофобией и пострадавшие от укусов инфицированных животных.

## ЛЕЧЕНИЕ

Режим определяется показанием к госпитализации. Больных гидрофобией госпитализируют в ОРИТ. Развитие гидрофобии сопровождается нарушением глотания, что требует установки назогастрального зонда и проведения зондового питания.

Эффективного лечения бешенства не существует. При развитии заболевания больного госпитализируют в инфекционную больницу (в ОРИТ), где с соблюдением противоэпидемических мероприятий проводят инфузионную, противосудорожную и седативную терапию, при необходимости вводят мышечные релаксанты, наркотические средства, проводят ИВЛ.

## Прогноз

Прогноз неблагоприятный, это абсолютно смертельное заболевание.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Практические рекомендации по эпиднадзору за бешенством. — М., 2001.
- Селимов М.А. Бешенство. — М.: Медицина, 1978. — 336 с.
- Черкасский Б.Л. Бешенство и его профилактика. — М.: Медицина, 1985. — 400 с.
- Российская Федерация. Министерство здравоохранения РФ. О совершенствовании мероприятий по профилактике заболеваний людей бешенством. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 297, 07.10.1997 г.
- Российская Федерация. Комитет здравоохранения г. Москвы, Центр Госсанэпиднадзора в г. Москве, Объединение ветеринарии г. Москвы. Об организации комплекса мероприятий по профилактике бешенства. Приказ № 459/139/235, 11.08.1998 г.
- Российская Федерация. Министерство здравоохранения РФ. Главный государственный санитарный врач РФ. Об активизации мероприятий, направленных на предупреждение распространения бешенства на территории Российской Федерации. Постановление № 43, 28.11.2002 г.
- Российская Федерация. Министерство здравоохранения РФ. Главный государственный санитарный врач РФ. Инструкции по применению антирабических препаратов: вакцины антирабической культуральной концентрированной очищенной инактивированной сухой и антирабического иммуноглобулина, 12.03.2003 г.

## КЛЕЩЕВОЙ ЭНЦЕФАЛИТ

Клещевой энцефалит (весенне-летний энцефалит, таёжный энцефалит, русский энцефалит, дальневосточный энцефалит, клещевой энцефаломиелит) — природно-очаговая вирусная инфекционная болезнь с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя, характеризующаяся лихорадкой и преимущественным поражением ЦНС.

## КОДЫ ПО МКБ-10

A84.0. Дальневосточный клещевой энцефалит (русский весенне-летний энцефалит).

A84.1. Центральнo-европейский клещевой энцефалит.

## ЭТИОЛОГИЯ

Вирус клещевого энцефалита принадлежит к семейству *Flaviviridae*. Вирус размером 45–50 нм состоит из нуклеокапсида с кубическим типом симметрии и покрыт оболочкой. Нуклеокапсид содержит РНК и протеин С (*core*). Оболочка состоит из двух гликопротеидов (мембранного М, оболочечного Е) и липидов. На основе анализа гомологии фрагмента гена, кодирующего белок Е, выделяют пять основных генотипов вируса:

- ✦ генотип 1 — дальневосточный вариант;
- ✦ генотип 2 — западный (центрально-европейский) вариант;
- ✦ генотип 3 — греко-турецкий вариант;
- ✦ генотип 4 — восточно-сибирский вариант;
- ✦ генотип 5 — урало-сибирский вариант.

Генотип 5 — самый распространённый, обнаружен на большей части ареала вируса клещевого энцефалита.

Вирус культивируют в куриных эмбрионах и культурах тканей различного происхождения. При длительном пассировании патогенность вируса снижается. Среди лабораторных животных наиболее чувствительны к заражению вирусом белые мыши, сосунки крыс, хомяки и обезьяны, среди домашних животных — овцы, козы, свиньи, лошади. Вирус в неодинаковой степени устойчив к различным факторам внешней среды: при кипячении погибает в течение 2–3 мин, легко разрушается при пастеризации, обработке растворителями и дезинфектантами, но способен длительно сохранять жизнеспособность при низких температурах, в высушенном состоянии. Вирус достаточно долго сохраняется в таких продуктах питания, как молоко или масло, которые иногда могут быть источниками инфицирования. Вирус устойчив к действию низких концентраций соляной кислоты, поэтому возможен пищевой путь заражения.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Клещевой энцефалит — природно-очаговое заболевание. Штаммы центрально-европейского варианта распространены в Европе до территории Сибири. За Уральским хребтом преобладают урало-сибирский и восточно-сибирский генотипы вируса, на Дальнем Востоке — дальневосточный вариант. С генетическим разнообразием возбудителя, по всей видимости, связаны различия в клинической картине клещевого энцефалита в Европе, Сибири и на Дальнем Востоке.

Основной резервуар и переносчик вируса в природе — иксодовые клещи *Ixodes persulcatus*, *ixodes ricinus* с трансфазовой (личинка–нимфа–имаго) и трансовариальной передачей возбудителя. Дополнительные резервуары вируса — грызуны (бурундук, полевая мышь), зайцы, ежи, птицы (дрозд, щегол, чечётка, зяблик), хищники (волк, медведь), крупные дикие животные (лоси, олени). Восприимчивы к вирусу клещевого энцефалита и некоторые сельскохозяйственные животные, среди которых наиболее чувствительны козы. В связи с тем, что круг резервуарных хозяев достаточно широк, происходит непрерывная циркуляция вируса в природе.

Клещ заражается вирусом при укусе млекопитающих, находящихся в вирусемиической фазе. Основной путь инфицирования человека — трансмиссивная передача через укусы клещей. Риск инфицирования людей тесно связан с активностью клещей. Сезонный пик этой активности зависит от климатических особенностей географических регионов, но максимален весной и летом (с апреля до августа). Чаше

болеют лица в возрасте 20–60 лет. В структуре заболевших в настоящее время преобладают городские жители. Возможна также передача вируса алиментарным путём (при употреблении в пищу сырого молока коз и коров), а также в результате раздавливания клеща при его удалении с тела человека и, наконец, аэрозольным путём при нарушении условий работы в лабораториях.

Восприимчивость к клещевому энцефалиту высокая, независимо от пола и возраста, особенно среди лиц, впервые посещающих природный очаг. У коренных жителей преобладают субклинические формы инфекции (один клинический случай на 60 инapparантных).

Иммунитет после перенесённого клещевого энцефалита стойкий, пожизненный. В крови переболевших в течение всей жизни сохраняются вируснейтрализующие антитела.

Больной как источник инфекции для окружающих не опасен.

## МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Профилактические мероприятия можно разделить на две основные группы: неспецифические и специфические.

### Неспецифическая профилактика

Неспецифическая профилактика связана с защитой человека от нападения клещей. Общественная профилактика направлена на уничтожение или сокращение численности клещей. Меры личной профилактики предусматривают использование при посещении леса специально подобранной одежды, применение различных репеллентов, взаимоосмотры после посещения леса и парков в черте города.

### Специфическая профилактика

Специфическая профилактика включает активную и пассивную иммунизацию населения. Вакцинацию осуществляют тканевой культуральной вакциной (троекратные прививки) с последующей ревакцинацией через 4, 6 и 12 мес.

Специфическую серопротекцию проводят гомологичным донорским иммуноглобулином как предэкспозиционно (до предполагаемого укуса клеща, при выходе в зону риска), так и постэкспозиционно (после укуса клеща). Иммуноглобулин вводят внутримышечно из расчёта 0,1 мл/кг однократно за несколько часов до выхода в лесную зону или в течение первых суток после укуса клеща. В последующие 2–3 дня эффективность постэкспозиционной иммунопрофилактики снижается.

У непривитых больных значительно чаще встречаются паралитические формы, выше процент остаточных явлений и летальность. Тяжёлые формы среди непривитых в 4 раза чаще, чем у привитых.

## ПАТОГЕНЕЗ

После внедрения вирус локально размножается в клетках кожи. На месте укуса в тканях развиваются дегенеративно-воспалительные изменения. При алиментарном пути заражения фиксация вируса происходит в эпителиальных клетках ЖКТ.

Первая волна вирусемии (транзиторная) обусловлена проникновением вируса в кровь из мест первичной локализации. В конце инкубационного периода возникает вторая волна вирусемии, совпадающая по времени с началом размножения вируса во внутренних органах. Заключительная фаза — внедрение и репликация вируса в клетках ЦНС и периферической нервной системы.

«Плюс-нитевая» РНК вируса клещевого энцефалита способна непосредственно транслировать генетическую информацию на рибосомы чувствительной клетки, т.е. выполнять функции мРНК.

Вирусом клещевого энцефалита в ЦНС поражено преимущественно серое вещество, вследствие чего развивается полиоэнцефалит. Наблюдаемые поражения



неспецифичны и включают клеточное воспаление, гиперплазию, глиальную пролиферацию и некроз нейронов.

Прогредийные формы клещевого энцефалита связывают с длительным сохранением вируса в активной форме в клетках ЦНС. В развитии персистирующей инфекции значительную роль отводят мутантным формам вируса.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период при заражении через укус клеща составляет 5–25 (в среднем 7–14) дней, а при пищевом пути заражения — 2–3 дня.

## Классификация

Клиническая классификация клещевого энцефалита основана на определении формы, тяжести и характера течения заболевания.

Формы клещевого энцефалита:

- ✧ атипичная (субклиническая);
- ✧ лихорадочная;
- ✧ менингеальная;
- ✧ менингоэнцефалитическая;
- ✧ полиомиелитическая;
- ✧ полирадикулоневритическая.

Течение клещевого энцефалита может быть стёртым, лёгким, средней тяжести и тяжёлым.

По характеру течения различают острое, двухволновое и хроническое (прогредиентное) течение.

## Основные симптомы и динамика их развития

Заболевание, независимо от формы, в подавляющем большинстве случаев начинается остро. Редко возникает период продромы длительностью 1–3 дня.

*Лихорадочную форму* клещевого энцефалита регистрируют в 40–50% случаев. У большинства больных заболевание начинается остро. Лихорадочный период длится от нескольких часов до 5–6 дней. В острый период болезни температура тела повышается до 38–40 °С и выше. Иногда наблюдают двухволновую и даже трёхволновую лихорадку.

Больных беспокоят различной интенсивности головная боль, общая слабость, недомогание, озноб, чувство жара, потливость, головокружение, боль в глазных яблоках и светобоязнь, снижение аппетита, боли в мышцах, в костях, в позвоночнике, в области верхних и нижних конечностей, в пояснице, в области шеи и в суставах. Характерна тошнота, возможна рвота в течение одного или нескольких дней. Отмечают также инъекцию сосудов склер и конъюнктив, гиперемия лица, шеи и верхней половины туловища, выраженную гиперемия слизистых оболочек и ротоглотки. В ряде случаев отмечают бледность кожных покровов. Возможны явления менингизма. При этом воспалительные изменения в СМЖ отсутствуют.

В большинстве случаев заболевание заканчивается полным клиническим выздоровлением. Однако у ряда пациентов после выписки из стационара сохраняется астеновегетативный синдром.

*Менингеальная форма* — наиболее распространённая форма клещевого энцефалита. В структуре заболеваемости она составляет 50–60%. Клиническая картина характеризуется выраженным общеинфекционным и менингеальным симптомами.

В большинстве случаев начало болезни острое. Температура тела повышается до высоких значений. Лихорадка сопровождается ознобом, чувством жара и потливостью. Характерна головная боль различной интенсивности и локализации. Отмечают анорексию, тошноту и частую рвоту. В некоторых случаях выражены миастения, боли в глазных яблоках, светобоязнь, шаткая походка и тремор рук.

При осмотре выявляют гиперемию лица, шеи и верхней части туловища, инъекцию сосудов склер и конъюнктив.

Менингеальный синдром при поступлении обнаруживают у половины больных. У остальных он развивается на 1–5-й день пребывания в стационаре. Выявляют преходящие нарушения, обусловленные внутричерепной гипертензией; асимметрию лица, анизокорию, недведение глазных яблок кнаружи, нистагм, оживление или угнетение сухожильных рефлексов, анизорефлексию.

Давление СМЖ, как правило, повышено (250–300 мм вод.ст.). Плеоцитоз составляет от нескольких десятков до нескольких сотен клеток в 1 мкл СМЖ. Преобладают лимфоциты, в ранние сроки могут преобладать нейтрофилы. Содержание глюкозы СМЖ нормальное. Изменения в СМЖ сохраняются сравнительно долго: от 2–3 нед до нескольких месяцев.

Астеновегетативный синдром сохраняется дольше, чем при лихорадочной форме. Характерны раздражительность, плаксивость. Доброкачественное течение менингеальной формы клещевого энцефалита не исключает возможности развития в дальнейшем клинической картины хронической формы заболевания.

*Менингоэнцефалитическая форма* отличается тяжёлым течением и высокой летальностью. Частота этой формы в отдельных географических регионах — от 5 до 15%. Для острого периода болезни характерны высокая температура, более выраженная интоксикация, выраженные менингеальные и общемозговые симптомы, а также признаки очагового поражения головного мозга.

Характерны глубокие нарушения сознания вплоть до развития комы. У больных, поступавших в бессознательном и сопорозном состоянии, наблюдают двигательное возбуждение, судорожный синдром, мышечную дистонию, фибриллярные и фасцикулярные подергивания в отдельных мышечных группах. Часто обнаруживают нистагм. Характерно появление подкорковых гиперкинезов, гемипарезов, а также поражения черепных нервов: III, IV, V, VI пар, несколько чаще VII, IX, X, XI и XII пар.

При стволовых поражениях появляются бульбарный, бульбопонтинный синдромы, реже — симптомы поражения среднего мозга. Отмечают нарушения глотания, поперхивание, гнусавый оттенок голоса или афония, паралич мышц языка, при распространении процесса на мост — симптомы поражения ядер VII и VI черепных нервов. Нередко выявляют лёгкие пирамидные знаки, повышение рефлексов, клonusы, патологические рефлексы. Поражения ствола мозга чрезвычайно опасны из-за возможного развития нарушений дыхания и сердечной деятельности. Бульбарные расстройства — одна из основных причин высокой смертности при менингоэнцефалитической форме клещевого энцефалита.

При исследовании СМЖ обнаруживают лимфоцитарный плеоцитоз. Концентрация белка повышена до 0,6–1,6 г/л.

Гемиплегия среди очаговых поражений нервной системы занимает особое место. В первые дни лихорадочного периода (чаще у лиц старшего возраста) развивается синдром гемиплегии по центральному типу, по течению и по локализации напоминающий сосудистые поражения нервной системы (инсульты). Эти нарушения часто нестойкие и уже в раннем периоде имеют тенденцию к обратному развитию. У 27,3–40,0% пациентов развивается астеновегетативный синдром. К остаточным явлениям относятся парезы лицевых нервов.

*Полиомиелитическая форма* — самая тяжёлая форма инфекции. Наиболее часто встречалась в прежние годы, в настоящее время наблюдается у 1–2% больных. При этой форме высока инвалидизация больных.

Неврологический статус характеризуется значительным полиморфизмом. У больных с полиомиелитической формой заболевания возможно внезапное развитие слабости в какой-либо конечности или появление онемения в ней. В дальнейшем в этих конечностях развиваются двигательные нарушения. На фоне лихорадки

и общемозговых симптомов развиваются вялые парезы шейно-плечевой мускулатуры и верхних конечностей. Нередко парезы симметричны и охватывают всю мускулатуру шеи. Поднятая рука падает пассивно, голова свисает на грудь. Сухожильные рефлексы не вызываются. В конце второй недели развиваются атрофии поражённых мышц. Парезы и параличи нижних конечностей встречаются редко.

Течение болезни всегда тяжёлое. Улучшение общего состояния наступает медленно. Лишь у половины больных умеренно восстанавливаются утраченные функции. В СМЖ выявляют плеоцитоз от нескольких сотен до тысячи клеток в 1 мкл.

Остаточные явления при полиомиелитической форме характерны для всех больных. Отмечаются слабость мышц шеи и верхних конечностей, симптом «свисающей» головы, парез мышц верхних конечностей, гипотрофия мышц шеи, плечевого пояса, предплечий, межрёберных мышц.

*Полирадикулоневритическую форму* диагностируют у 1–3% больных. Ведущие симптомы — мононевриты (лицевого и седалищного нервов), шейно-плечевой радикулоневрит, а также полирадикулоневрит с восходящим течением или без него. В клинической картине преобладают невралгии, корешковые симптомы, болезненность мышц и нервов, периферические параличи или парезы. У больных появляются боли по ходу нервных стволов, парестезии (чувство «ползания мурашек», покалывание).

*Двухволновая лихорадка* встречается при всех формах заболевания, но чаще при менингеальной форме. Этот тип лихорадки более характерен для заболеваний, вызванных центрально-европейским и восточно-сибирским генотипами вируса. Для первой лихорадочной волны обязательно наличие выраженного инфекционно-токсического синдрома. Наблюдается острое начало, внезапное повышение температуры до 38–39 °С, сопровождающееся головной болью и общей слабостью. Спустя 5–7 дней состояние больных улучшается, температура тела нормализуется, но через несколько дней повторно повышается. Нередко на фоне второй волны у больных появляется менингеальный синдром.

*Хроническое прогрессивное течение* наблюдают у 1–3% больных. Хронические формы возникают спустя несколько месяцев, а иногда и лет после острого периода болезни, преимущественно при менингоэнцефалитической, реже менингеальной формах болезни.

Основная клиническая форма хронического периода — кожевниковская эпилепсия, которая выражается в постоянных миоклонических гиперкинезах, захватывающих прежде всего мышцы лица, шеи, плечевого пояса. Периодически, особенно при эмоциональном напряжении, происходит приступообразное усиление и генерализация миоклоний или переход их в большой тонико-клонический приступ с потерей сознания. Также наблюдается синдром хронического подострого полиомиелита, обусловленного медленно прогрессирующей дегенерацией периферических мотонейронов передних рогов спинного мозга, который клинически характеризуется нарастающими атрофическими парезами конечностей, в основном верхних, с постоянным снижением мышечного тонуса и сухожильных рефлексов.

Гиперкинетический синдром характеризуется появлением спонтанных ритмичных мышечных сокращений в отдельных мышечных группах паретических конечностей уже в остром периоде болезни. Нередко прогрессивные формы сопровождаются нарушениями психики вплоть до деменции. Часто клинические симптомы носят смешанный характер, когда прогрессирование гиперкинезов сочетается с нарастающей амиотрофией и, иногда, психическими нарушениями. По мере нарастания тяжести симптомов больные инвалидизируются.

В последние годы относительно редко наблюдают тяжёлые клинические формы острого периода, что не исключает развития в дальнейшем хронической прогрессивной формы болезни.

### Летальность и причины смерти

Летальность при клещевом энцефалите связывают с развитием бульбарного и судорожно-комаutoзного синдромов. Частота смертельных исходов зависит от генотипа циркулирующего вируса и варьирует от единичных случаев в Европе и европейской части России до 10% на Дальнем Востоке.

### ДИАГНОСТИКА

Диагноз основан на анамнестических, клинико-эпидемиологических и лабораторных данных. Большое значение в эндемичных регионах придается посещению леса, парка, дачи в весенне-летний период, факту присасывания клеща, а также употреблению в пищу некипяченого козьего или коровьего молока.

#### Клиническая диагностика

Ранние клинические диагностические признаки заболевания — повышение температуры тела до 39–40 °С, ознобы, головная боль, головокружение, тошнота, рвота, общая слабость, боли в мышцах, суставах, пояснице.

При осмотре обращают внимание на наличие гиперемии лица, шеи и верхней части туловища, инъекцию сосудов склер, конъюнктивит и гиперемию ротоглотки. Больные вялые, адинамичные. Необходимо тщательно осмотреть кожные покровы, так как на месте присасывания клещей могут оставаться точки или различных размеров гиперемизированные пятна. У всех больных необходимо исследовать неврологический статус.

#### Специфическая и неспецифическая лабораторная диагностика

В периферической крови обнаруживают умеренный лимфоцитарный лейкоцитоз, иногда сдвиг влево с увеличением количества палочкоядерных лейкоцитов, повышение СОЭ.

При двухволновом течении заболевания на первой волне у большинства больных наблюдается лейкопения с относительным лимфоцитозом, во время второй волны — лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом и повышение СОЭ. При менингеальных и очаговых формах заболевания в СМЖ обнаруживают лимфоцитарный плеоцитоз, от нескольких десятков до нескольких сотен клеток в 1 мкл.

Лабораторная диагностика клещевого энцефалита основана на выявлении антигенов в крови заболевших. Используют РСК, РТГА, РН и другие методы.

#### Стандарт диагностики

Стандарт диагностики — ИФА, который позволяет отдельно определять общий пул антител к вирусу, иммуноглобулины класса G и M. Определение иммуноглобулинов класса M важно для диагностики не только острых случаев заболевания, но и обострений хронического течения. Иммуноглобулины класса G — следствие перенесенного заболевания или эффективной вакцинации. Серологические исследования проводят в парных сыворотках, взятых в начале и конце заболевания. При отсутствии антител возможно исследование 3-й пробы крови, взятой через 1,5–2 мес после начала болезни.

В последние годы в клиническую практику внедряют метод ПЦР, который позволяет обнаружить специфические фрагменты генома вируса в крови и СМЖ на ранних сроках болезни. Метод позволяет поставить диагноз в течение 6–8 ч.

#### Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику клещевого энцефалита проводят с тремя основными группами заболеваний:

- ✧ другими трансмиссивными инфекциями, переносимыми иксодовыми клещами;

- ✧ инфекционные болезни с острым началом и выраженными общеинфекционными проявлениями;
- ✧ другими нейроинфекциями.

В регионах, эндемичных по клещевому энцефалиту, как правило, встречаются другие трансмиссивные инфекции: системный клещевой боррелиоз и клещевой риккетсиоз. Общее для этих инфекций — укус клеща в анамнезе, примерно одинаковые инкубационные периоды и наличие симптомов интоксикации в остром периоде. Схема дифференциальной диагностики иксодовых трансмиссивных инфекций представлена в табл. 18-47.

**Таблица 18-47.** Дифференциальная диагностика заболеваний, переносимых иксодовыми клещами в острый период заболевания

Признаки	Клещевой энцефалит	Системный клещевой боррелиоз	Клещевой риккетсиоз	Микст-формы клещевого энцефалита и системного клещевого боррелиоза
Острое начало заболевания	++	–	++	++
Интоксикация	++	+	++	++
Менингеальные симптомы	++	–	–	++
Симптомы очаговых поражений	+	–	–	+
Судорожный синдром	+	–	–	+
Мигрирующая эритема	–	++	–	+
Экзантема	–	–	++	–
Первичный аффект (корочка на месте укуса, региональный лимфаденит)	–	+	++	–
гепатолиенальный синдром	–	–	++	+
Лейкоцитоз	++	–	–	+
Лимфоцитарный плеоцитоз	++	–	–	+

Примечание: «–» — данный симптом не встречается; «+» — данный симптом возможен; «+++» — характерный симптом.

Одновременная заражённость (от 0,5 до 5–10%) возбудителями клещевого энцефалита и боррелиями клещей *I. persulcatus* определяет существование сопряжённых природных очагов этих инфекций и возможность развития у одного больного признаков обоих заболеваний, т.е. микст-инфекции. Для постановки диагноза микст-инфекции обязательно наличие клинических признаков двух инфекций. Диагноз клещевого энцефалита основан на характерной клинической картине заболевания и обнаружении в сыворотке крови IgM или нарастания титров IgG к вирусу клещевого энцефалита. Диагноз клещевого боррелиоза основан на клинической картине (мигрирующая эритема, синдром Баннварта, неврит лицевого нерва, полирадикулонейропатия, миокардит, полиартрит) и определении в сыворотке крови диагностических титров IgM к *Borrelia burgdorferi* или нарастания титров IgG при ИФА.

При дифференциальной диагностике клещевого энцефалита с гриппом необходимо учитывать сезонность заболевания, посещение леса, наличие контакта с

клещами или факта переохлаждения, а также результаты лабораторных исследований.

ГЛПС от клещевого энцефалита отличают мучительные боли в поясничной области, выраженные изменения в клиническом анализе крови (с 3–5-го дня болезни нейтрофильный лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, появление плазмочитов, повышение СОЭ до 40–60 мм/ч) и развитие почечной недостаточности, характеризующейся олигурией, низкой относительной плотностью мочи, протеинурией.

При проведении дифференциальной диагностики менингеальных форм клещевого энцефалита с менингитами, вызванными другими вирусами (вирусами Коксаки, ЕСНО, эпидемического паротита, гриппа, герпесвирусами), прежде всего необходимо обращать внимание на сезонность заболевания и указание в анамнезе на посещение леса, укусы и нападение клещей. Наряду с клинической симптоматикой заболевания, большое значение имеют методы вирусологического и серологического исследований сыворотки крови.

Для туберкулёзного менингита характерен продромальный период, постепенное развитие менингеальных симптомов с вовлечением в процесс черепных нервов. По мере нарастания менингеальных симптомов увеличивается вялость и адинамия, больные постепенно впадают в сопорозное состояние. Возбуждение встречается редко. Головная боль резко выражена. СМЖ вытекает под высоким давлением; плеоцитоз лимфоцитарный; содержание белка повышено, глюкозы — снижено. Характерно образование в СМЖ нежной плёнки, иногда с наличием микобактерий туберкулёза, что окончательно уточняет диагноз. При рентгенологическом исследовании часто наблюдают различные изменения в лёгких туберкулёзного характера. В анамнезе часто встречается туберкулёз у самого больного или в его окружении.

### **Показания к консультации других специалистов**

Все больные клещевым энцефалитом подлежат обязательной консультации врача-невролога. Больным с прогрессивным течением клещевого энцефалита амбулаторную и стационарную помощь оказывает невролог, при необходимости для консультаций привлекают врачей-инфекционистов.

### **Пример формулировки диагноза**

A84.0. Клещевой энцефалит, менингеальная форма, средней степени тяжести (ПЦР СМЖ положительная).

### **Показания к госпитализации**

Все больные с подозрением на клещевой энцефалит подлежат госпитализации в специализированное инфекционное отделение с наличием палаты интенсивной терапии.

## **ЛЕЧЕНИЕ**

### **Режим. Диета**

Показан строгий постельный режим, независимо от общего состояния и самочувствия в течение всего лихорадочного периода и 7 дней после нормализации температуры. Специальная диета не требуется (общий стол). В течение лихорадочного периода рекомендуют обильное питьё: морсы, соки, гидрокарбонатные минеральные воды.

### **Медикаментозная терапия**

Этиотропное лечение назначают всем больным клещевым энцефалитом, независимо от ранее проведённой вакцинации или применения с профилактической целью противоязвенного иммуноглобулина.



В зависимости от формы заболевания иммуноглобулин против клещевого энцефалита вводят внутримышечно в следующих дозах.

- Больным с лихорадочной формой: ежедневно в разовой дозе 0,1 мл/кг, на протяжении 3–5 дней до регресса общинфекционных симптомов (улучшение общего состояния, исчезновение лихорадки). Курсовая доза для взрослых составляет не менее 21 мл препарата.
- Больным с менингеальной формой: ежедневно в разовой дозе 0,1 мл/кг 2 раза в сутки с интервалом 10–12 ч не менее 5 дней до улучшения общего состояния пациента. Курсовая средняя доза — 70–130 мл.
- Больным с очаговыми формами: ежедневно в разовой дозе 0,1 мл/кг 2–3 раза в сутки с интервалами 8–12 ч не менее 5–6 дней до снижения температуры и стабилизации неврологических симптомов. Курсовая средняя доза для взрослого составляет не менее 80–150 мл иммуноглобулина.
- При крайне тяжёлом течении заболевания разовая доза препарата может быть увеличена до 0,15 мл/кг.

Эффективность использования в острый период препаратов интерферона альфа-2 и индукторов эндогенного интерферона изучена недостаточно.

Рибонуклеазу назначают внутримышечно по 30 мг через 4 ч в течение 5 дней.

Неспецифические лечебные мероприятия направлены на борьбу с общей интоксикацией, отёком мозга, внутримозговой гипертензией, бульбарными расстройствами. Рекомендуют дегидратирующие средства (петлевые диуретики, маннитол), 5% раствор глюкозы, полиионные растворы; при дыхательных нарушениях — ИВЛ, ингаляция кислорода; для снижения ацидоза — 4% раствор натрия гидрокарбоната. При менингоэнцефалитической, полиомиелитической и полирадикулоневритической формах болезни назначают глюкокортикоиды. Преднизолон применяют в таблетках из расчёта 1,5–2 мг/кг в сутки равными дозами в 4–6 приёмов в течение 5–6 дней, затем дозу постепенно снижают на 5 мг каждые 3 дня (курс лечения 10–14 дней). При бульбарных нарушениях и расстройствах сознания преднизолон вводят парентерально. При судорожном синдроме назначают противосудорожные средства: фенobarбитал, примидон, бензобарбитал, вальпроевую кислоту, диазепам. При тяжёлом течении для профилактики бактериальных осложнений проводят антибактериальную терапию. Применяют ингибиторы протеаз: апротинин. Хроническая форма клещевого энцефалита с трудом поддаётся терапии, эффективность специфических средств значительно ниже, чем в остром периоде. Рекомендуют общеукрепляющую терапию, глюкокортикоиды короткими курсами (до 2 нед) из расчёта преднизолона по 1,5 мг/кг. Из противосудорожных препаратов при кожевниковской эпилепсии применяют бензобарбитал, фенobarбитал, примидон. Целесообразно назначение витаминов, особенно группы В, при периферических параличах — антихолинэстеразных средств (неостигмина метилсульфата, амбенония хлорида, пиридостигмина бромид).

#### **Дополнительные методы лечения**

В острый период исключают физические нагрузки, бальнеотерапию, ЛФК, массивные электропроцедуры. Санаторно-курортное лечение проводят не ранее 3–6 мес после выписки из стационара в санаториях климатического и общеукрепляющего профиля.

#### **Прогноз**

В большинстве случаев клещевой энцефалит заканчивается выздоровлением. В реконвалесцентном периоде в 20–50% случаях развивается астеническое состояние различной продолжительности — от нескольких недель до нескольких месяцев.

При очаговых формах больные в большинстве случаев инвалидизируются.



### Примерные сроки нетрудоспособности

Больных с лихорадочными и менингеальными формами выписывают из стационара на 14–21-й день нормальной температуры при отсутствии менингеальных симптомов, больных с очаговыми формами — в более поздние сроки, после клинического выздоровления.

Примерные сроки нетрудоспособности с учётом амбулаторного лечения и реабилитации составляют при лихорадочной форме — 2–3 нед; менингеальной форме — 4–5 нед; менингоэнцефалитической, полирадикулоневритической — 1–2 мес; полиомиелитической — 1,5–3 мес.

### Диспансеризация

Все перенёсшие клещевой энцефалит, независимо от клинической формы, подлежат диспансерному наблюдению в течение 1–3 лет. Диспансеризацию больных (за исключением лихорадочной формы) проводят совместно с неврологом. Основание для снятия с диспансерного учёта — полное восстановление работоспособности, удовлетворительное самочувствие, полная санация СМЖ, отсутствие очаговой симптоматики.

### ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Больные клещевым энцефалитом должны иметь представление о путях передачи вируса, правилах удаления клеща. Возможно исследование клеща на наличие возбудителей инфекционных заболеваний. Родственникам необходимо объяснить отсутствие эпидемиологической опасности для окружающих со стороны больного. Больному объясняют возможность прогрессирования болезни и связанную с этим необходимость строгого соблюдения постельного режима в течение всего лихорадочного периода. При наличии длительного астенического синдрома необходимо соблюдение охранительного режима, полноценное питание, организация отдыха. Рекомендуют исключить физические и психические перегрузки. Больному поясняют необходимость диспансерного наблюдения для контроля полноты выздоровления.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Борисов В.А., Малов И.В., Юшук Н.Д. Клещевой энцефалит. — Новосибирск: Наука, 2002. — 184 с.

Воробьёва Н.Н., Главатских И.А., Мышкина О.К., Рысинская Т.К. Стандарты диагностики и лечения больных клещевым энцефалитом и иксодовыми клещевыми боррелиозами // Рос. мед. журн. — 2000. — № 4. — С. 22–24.

Жукова Н.Г., Команденко Н.И., Подоплекина Л.Е. Клещевой энцефалит в Томской области (этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика, лечение). — Томск: СТТ, 2002. — 256 с.

Злобин В.И., Борисов В.А., Верховзина М.М. и др. Клещевой энцефалит в Восточной Сибири. — Иркутск: РИО ВСНЦ СО РАМН, 2002. — 184 с.

Команденко Н.И., Жукова Н.Г. Некоторые дискуссионные вопросы проблемы клещевого энцефалита // Бюллетень сибирской медицины. Научно-практический журнал. Приложение 1. Томск — 2006. — № 5. — С. 57–63.

Цинзерлинг В.А., Чухловина М.Л. Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза и диагностики: Руководство для многопрофильных стационаров. — СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2005. — 448 с.

Dumpis U., Crook D., Oksi J. Tick-borne encephalitis // Clin. Infect. Dis. — 1999. — Vol. 28. — P. 882–890.

Kaiser R., Holzmann H. Laboratory findings in tick-borne encephalitis. Correlation with clinical outcome // Infection. — 2000. — Vol. 28, N 2. — P. 78–84.

Logar M., Arnez M., Kolbl J. et al. Comparison of the epidemiological and clinical features of tick-borne encephalitis in children and adults // Infection. — 2000. — Vol. 28, N 2. — P. 74–77.

Mikiene A., Laiskonis A., Gunther G. et al. Tick-borne encephalitis in an area of high endemicity in Lithuania: disease severity and long-term prognosis // Clin. Infect. Dis. — 2002. — Vol. 35, N 6. — P. 650–658.

## МЕДЛЕННЫЕ ИНФЕКЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Медленные инфекции ЦНС — группа инфекционных болезней человека и животных, вызываемых вирусами и прионами, характеризующихся медленным прогрессирующим поражением ЦНС, приводящим к летальному исходу.

По этиологическому признаку все медленные инфекции разделяют на две группы:

- ✧ вызванные вирусами;
- ✧ вызванные белками (прионами).

### Медленные инфекции, вызываемые вирусами

#### ПОДОСТРЫЙ СКЛЕРОЗИРУЮЩИЙ ПАНЭНЦЕФАЛИТ

Синонимы: лейкоэнцефалит Ван-Богарта, узелковый панэнцефалит Петте-Деринга, энцефалит с включениями Даусона.

#### Код по МКБ-10

A81.1. Подострый склерозирующий панэнцефалит.

#### Этиология

Возбудитель подострого склерозирующего панэнцефалита — вирус кори, который был обнаружен в мозговой ткани больных. Таким энцефалитом болеют дети и подростки, перенёвшие корь в первые 15 мес жизни. Заболеваемость составляет 1 случай на 1 млн населения.

#### Эпидемиология

Возраст заболевших составляет от 4 до 20 лет, преобладают лица мужского пола. Основным профилактическим мероприятием служит вакцинация против кори. У привитых частота подострого склерозирующего панэнцефалита снижается в 20 раз.

#### Патогенез

В основе патогенеза лежит персистенция и репродукция вируса кори после перенесённой болезни в клетках головного мозга, вследствие нарушения иммунологических механизмов. Репродукция вируса в ЦНС сопровождается активизацией аутоиммунных процессов, приводящих к повреждению и гибели нейронов. В головном мозге находят картину энцефалита с наличием глиозных узелков («узелковый панэнцефалит»), демиелинизацией в подкорковых образованиях (лейкоэнцефалит). Изменения локализуются преимущественно в сером и белом веществе полушарий головного мозга, стволе мозга и мозжечке. Микроскопически обнаруживают периваскулярную лимфомоноцитарную инфильтрацию, повреждение и дегенеративные изменения нейронов, пролиферацию глии.

#### Клиническая картина

Инкубационный период от 3 до 15 лет и дольше. Болезнь развивается обычно в возрасте от 4 до 20 лет. Неврологический статус характеризуется двигательными нарушениями в виде гиперкинезов, изменений мышечного тонуса, трофическими нарушениями, вегетативными расстройствами и эпилептическими припадками. Наряду с этим развивается быстро прогрессирующее слабоумие.

Выделяют 4 стадии заболевания.

- I стадию (длится 2–3 мес) характеризует недомогание, эмоциональная лабильность, неврозоподобная симптоматика в виде повышенной раздражительно-

сти, тревожности, а также нарушения сна. У больного меняется поведение (уходы из дома, психопатоподобные реакции). К концу этой стадии нарастает сонливость, выявляют расстройства речи (дизартрию и афазию); нарушения координации движений — апраксию, расстройства письма — аграфию; агнозию, постепенно снижается уровень интеллекта, прогрессирует утрата памяти.

- II стадия болезни проявляется разными формами гиперкинезов в виде подёргиваний всего туловища, головы, конечностей, миоклонии. Затем к этим расстройствам присоединяются генерализованные эпилептические припадки и пирамидная симптоматика. Появляются диплопия, гиперкинезы, спастические параличи, больной перестаёт узнавать предметы, возможна потеря зрения.
- III стадию болезни (6–8 мес от начала болезни), характеризуют прежде всего тяжёлые нарушения дыхания, глотания, гипертермия и непроизвольные крик, плач, смех.
- IV стадия: присоединяются такие проявления болезни, как опистотонус, децеребрационная ригидность, сгибательные контрактуры, а также слепота.

В финале болезни больной впадает в коматозное состояние, появляются трофические расстройства. Болезнь заканчивается летальным исходом, который наступает не позднее 2 лет от её начала. Хронические формы более редки. В этих случаях в течение 4–7 лет выявляют разные формы гиперкинезов нарастающей тяжести и явления слабоумия.

### Диагностика

В крови и СМЖ обнаруживают высокий уровень антител к вирусу кори.

На ЭЭГ обычно выявляют неспецифические изменения.

#### Дифференциальная диагностика

Заболевание дифференцируют от других вирусных и прионовых медленных инфекций.

### Показания к консультации других специалистов

При доминировании неврологической симптоматики показана консультация невролога, при доминировании нарушений психики — психиатра.

### Пример формулировки диагноза

A81.1. Подострый склерозирующий панэнцефалит, III стадия. Титр антител к вирусу кори в сыворотке крови 1:640, в СМЖ 1:32.

### Показания к госпитализации

Показания к госпитализации — клинические (прогрессирующие нарушения психики и неврологические симптомы).

### Лечение

Режим в I стадии домашний, во II — полупостельный, в III–IV стадиях — постельный.

Специальной диеты не требуется. В поздних стадиях — парентеральное и зондовое питание.

Медикаментозная терапия — симптоматическая.

### Прогноз

Прогноз всегда неблагоприятный.

### Примерные сроки нетрудоспособности

Примерные сроки нетрудоспособности — со времени манифестации болезни.

### Диспансеризация

Врачебное наблюдение неврологом на весь период болезни.

### ПРОГРЕССИРУЮЩИЙ КРАСНУШНЫЙ ПАНЭНЦЕФАЛИТ

Редкая форма врождённой краснухи, отличающаяся от синдрома врождённой краснухи.

Возбудитель — вирус краснухи.

### Эпидемиология

Прогрессирующий краснушный панэнцефалит — редкая патология, проявляется на втором десятилетии жизни.

### Профилактика

Специфические меры профилактики — вакцинация девочек 8–9 лет против краснухи.

### Патогенез

Патогенез не изучен.

### Клиническая картина

Болезнь развивается постепенно. Характерны: мозжечковая атаксия, спастический синдром, эпилептические приступы, прогрессирующее слабоумие. В СМЖ невысокий плеоцитоз, повышение содержания белка, главным образом γ-глобулинов. Течение прогрессирующее. Прогноз неблагоприятный.

### Диагностика

Методами РТГА, РИФ, РСК в сыворотке и СМЖ обнаруживают высокие титры IgM-антител против вируса краснухи.

#### Дифференциальная диагностика

Дифференцируют с ПСПЭ и другими медленными инфекциями.

### Лечение

Лечение симптоматическое.

### ЛИМФОЦИТАРНЫЙ ХОРИОМЕНИНГИТ

Лимфоцитарный хориоменингит (острый серозный менингит Армстронга) — зоонозная вирусная инфекционная болезнь, характеризующаяся преимущественным поражением мозговых оболочек и сосудистых сплетений ЦНС.

### Код по МКБ-10

A87.2. Лимфоцитарный хориоменингит.

### Этиология

Возбудитель — вирус лимфоцитарного хориоменингита рода *Arenavirus* семейства *Arenaviridae*. Геном вируса представлен однонитевой РНК.

### Эпидемиология

Болезнь регистрируют повсеместно, чаще в сельской местности. Источник возбудителя — грызуны, главным образом, домовая мышь, которые выделяют вирус с мочой, фекалиями, носовым секретом. Пути передачи: алиментарный, водный, контактно-бытовой, воздушно-пылевой, вертикальный. Восприимчивость низкая. Болезнь чаще протекает как ОРЗ и не регистрируется.

### Профилактика

Дератизация, защита источников воды и продуктов питания от грызунов.

### Патогенез

В ЦНС вирус проникает гематогенно, вызывая поражение оболочек, сосудистых сплетений и эпендимы желудочков головного мозга. Вирус способен к длительному персистированию в ЦНС.

### Клиническая картина

Различают острую, медленную и врождённую формы болезни. Медленная форма развивается вслед за острой фазой болезни и характеризуется появлением после ремиссии нарастающей слабости, утомляемости, головной болью, атаксией, психическими нарушениями, поражением черепных нервов, парезов и параличей конечностей. Течение болезни прогрессирующее. Исход летальный в срок до 10 лет.

### Диагностика

Диагноз подтверждают наличием высоких титров антител в СМЖ методом РИФ и РСК.

#### Дифференциальная диагностика

В острой фазе проводят с другими вирусными и туберкулёзным менингитами; в хронической — с другими медленными инфекциями ЦНС, хроническим арахноидитом.

### Лечение

Госпитализация по клиническим показаниям. Эффективные методы лечения не разработаны. Диспансеризация не регламентирована. Больные находятся под наблюдением невролога.

### МЕДЛЕННАЯ ИНФЕКЦИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ИНФИЦИРОВАНИИ ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА

СПИД, вызываемый ВИЧ, характеризуется поражением ЦНС, которое можно также отнести к медленным инфекционным процессам в ЦНС. Патогенез поражения ЦНС при нейроСПИДе связан с непосредственным нейротоксическим действием вируса, а также с патологическим действием цитотоксических Т-клеток и антимозговых антител. Патоморфологически выявляют атрофию вещества мозга с характерными спонгиозными изменениями (губчатость мозгового вещества) и демиелинизацией в разных структурах. Особенно часто такие изменения отмечают в семиовальном центре, белом веществе полушарий и реже — в сером веществе и подкорковых образованиях. Наряду с выраженной гибелью нейронов наблюдают астроглиальные узелки. Для прямого поражения мозга при ВИЧ-инфекции характерно развитие подострого энцефалита с участками демиелинизации.

Клинически отмечают так называемый ВИЧ-ассоциированный познавательно-двигательный комплекс, включающий три заболевания:

- ✦ ВИЧ-ассоциированную деменцию;
- ✦ ВИЧ-ассоциированную миелопатию;
- ✦ ВИЧ-ассоциированные минимальные познавательно-двигательные расстройства.

### Код по МКБ-10

B22.0. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями энцефалопатии.

### Клиническая картина

Для ВИЧ-деменции (включая СПИД-комплекс деменции — ВИЧ-энцефалопатию или подострый энцефалит) характерно замедление психомоторных процессов, невнимательность, снижение памяти, жалобы на забывчивость, медлительность, трудности в концентрации внимания и трудности в решении

задач и чтении. Часто отмечают апатию, снижение спонтанной активности и социальную отгороженность. В некоторых случаях заболевание может выражаться в атипичных аффективных расстройствах, психозах или припадках. При соматическом обследовании обнаруживают тремор, нарушение быстрых повторных движений и координации, атаксию, мышечный гипертонус, генерализованную гиперрефлексию, нарушение глазодвигательных функций. При последующей прогрессии деменции возможно присоединение очаговых неврологических симптомов, двигательных нарушений — экстрапирамидных, гиперкинезов, нарушений статики, координации движений и психомоторики в целом. В период развёрнутой картины деменции возможны также грубые аффективные расстройства, расстройства влечений и регресс поведения в целом. При преимущественной локализации процесса в лобной коре формируется вариант деменции с мориоподобным (дурашливым) поведением.

### **ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ МУЛЬТИФОКАЛЬНАЯ ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИЯ**

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (субкортикальная энцефалопатия) — медленная вирусная инфекция ЦНС, развивающаяся при иммунодефицитных состояниях.

#### **Код по МКБ-10**

A81.2. Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия.

#### **Этиология**

Возбудитель — вирус JC семейства *Papovaviridae*, рода *Polyomavirus*. Геном вируса представлен кольцевой РНК.

#### **Эпидемиология**

Источник возбудителя — человек. Пути передачи изучены недостаточно, считается, что возбудитель может передаваться как воздушно-капельным, так и фекально-оральным путём. В подавляющем большинстве случаев инфекция протекает бессимптомно. Антитела обнаружены у 80–100% населения.

#### **Патогенез**

Поражение ЦНС возникает у лиц с иммунодефицитами на фоне СПИДа, лимфомы, лейкемии, саркоидоза, туберкулёза, фармакологической иммуносупрессии. Вирус JC проявляет выраженный нейротропизм и избирательно инфицирует клетки нейроглии (астроциты и олигодендроциты), что приводит к нарушению синтеза миелина. В веществе мозга обнаруживают множественные очаги демиелинизации в полушариях большого мозга, стволе и мозжечке с максимальной плотностью на границе серого и белого вещества.

#### **Клиническая картина**

Начало постепенное. Течение прогрессирующее. Неврологическая симптоматика отражает диффузное асимметричное поражение полушарий головного мозга. Характерны гемиплегия, гемианопсия или другие изменения полей зрения, афазия, дизартрия. В клинической картине преобладают нарушения высших мозговых функций и расстройства сознания с последующей грубой деменцией. Заболевание заканчивается летальным исходом в течение 1–6 мес.

#### **Диагностика**

КТ и МРТ выявляют очаги пониженной плотности в белом веществе мозга; в биоптатах мозговой ткани обнаруживают вирусные частицы (электронная микроскопия), выявляют антиген вируса иммуноцитохимическим методом, вирусный геном (методом ПЦР). Вирус JC размножается в культуре клеток приматов.

## Лечение

Эффективное лечение отсутствует.

## Прионные болезни

Прионные болезни — группа нейродегенеративных заболеваний, характеризующихся прогрессирующим поражением головного мозга и летальным исходом.

### КОД ПО МКБ-10

A81.9. Медленные вирусные инфекции ЦНС неуточнённые.

### ЭТИОЛОГИЯ

Этиологический агент прионных болезней человека и животных — белок, названный прионом — конформер (конформационная форма) нормального клеточного белка, обнаруживаемого в организме всех млекопитающих и человека. В организме человека ген, кодирующий синтез клеточного прионного белка, обозначают как PRNP. Неинфекционный, «клеточный» прионный белок принято обозначать как PrP<sup>C</sup> (индекс «С» — начальная буква англ. слова *cell* — клетка). «Клеточный» прионный белок участвует в передаче физиологических сигналов, взаимодействуя с компонентами синапсов, то есть принимает участие в функционировании сигнальных систем клеток, в частности нейронов. Полупериод жизни PrP<sup>C</sup> составляет 4–6 ч.

Для обозначения конформационной формы клеточного прионного белка, имеющей инфекционные свойства, используют обозначение PrP<sup>Sc</sup>. Инфекционность прионного белка обозначают первые буквы наиболее распространённой прионной болезни — скрепи — «Sc» (от англ. *scrapie*). Инфекционные формы прионов — низкомолекулярные (молекулярная масса 27–30 кДа) белковые частицы, иногда обозначаемые как PrP<sub>27–30</sub>, длина их полипептидной цепи составляет 253–254 аминокислотных остатка.

Процесс накопления инфекционного прионного белка обусловлен контактом двух молекул — исходного белка PrP<sup>C</sup> и инфекционного прионного белка PrP<sup>Sc</sup>. В процессе взаимодействия с нормальным клеточным белком PrP<sup>C</sup> инфекционный белок индуцирует в нём структурные (конформационные) изменения и превращает его в себе подобный, необратимо инфекционный белок. Таким образом, процесс накопления инфекционного прионного белка происходит не в результате синтеза в заражённом организме молекул PrP<sup>Sc</sup>, а вследствие конформационных изменений уже присутствующих в организме нормальных молекул PrP<sup>C</sup>. Процесс накопления инфекционного прионного белка носит лавинообразный характер.

Если клетки инфицируются одиночными инфекционными молекулами, число молекул PrP<sup>Sc</sup>, образующихся в течение суток, достигает 500–1000, в течение года — до полумиллиона. Это неизмеримо меньше по сравнению со скоростью размножения бактерий и вирусов (многие миллионы частиц в течение часов), что объясняет большую длительность инкубационного периода прионовых болезней.

Прионы различных видов животных имеют серьёзные отличия в первичной структуре. Поскольку инфекционный прион только инициирует процесс конверсии нормального клеточного гомолога в PrP<sup>Sc</sup>, в результате инфекционного процесса появляются прионы со свойственной только этому виду первичной структурой. Получены молекулярно-биологические доказательства преодоления прионами межвидовых барьеров и способности адаптироваться к новому хозяину, то есть доказана возможность передачи возбудителя прионных инфекций от животных к человеку.



## Морфология прионов

Прионы в инфицированных клетках обнаруживают преимущественно в микросомальной фракции. Морфологически прионы в тканях организма представлены полимерной формой (агрегированные молекулы инфекционного прионного белка PrP<sup>27-30</sup>) и выглядят как палочковидные элементы (фибриллы). По ультраструктурным и гистохимическим свойствам они идентичны амилоиду, но этот амилоидоподобный материал неинфекционен, так как инфекционными свойствами обладают только индивидуальные молекулы прионов.

## Физико-химические свойства прионов

Для прионов характерен необычно высокий уровень резистентности к химическим и физическим факторам, нетипичный даже для термостабильных белков. Прионы стабильны при температуре 90 °С в течение 30 мин и инактивируются только при автоклавировании в течение 30 мин при 135 °С. Инфекционные молекулы прионов гидрофобны и имеют выраженную тенденцию к агрегации между собой и с клеточными белками и структурами. Прионы (PrP<sup>Sc</sup>) резистентны к следующим физическим воздействиям и реагентам: альдегидам, нуклеазам, органическим растворителям, неионным и ионным детергентам, ультрафиолетовому облучению и ионизирующей радиации.

## ПАТОГЕНЕЗ

Первично репродукция прионов осуществляется в дендритных клетках, лимфатических железах, селезёнке и тимусе. PrP<sup>Sc</sup> аккумулируется в клетках, накапливаясь в цитоплазматических везикулах. Прионы могут распространяться путём аксонального транспорта, из селезёнки через грудной лимфатический проток и далее по нервным стволам, наступает поражение головного мозга и верхних отделов спинного мозга. Штаммовые различия проявляются в длительности инкубационного периода, топографии поражаемых структур мозга, специфичности по отношению к хозяину.

Характерно полное отсутствие иммунного ответа и воспалительной реакции организма-хозяина на инфекцию, что предопределяет хроническое, прогрессирующее без ремиссий, течение болезни.

Прионы индуцируют апоптоз инфицированных клеток. Доказана способность молекул PrP<sup>Sc</sup> создавать блокаду репликации генома митохондрий и вызывать их дегенерацию. Накопление PrP<sup>Sc</sup> в синаптических структурах и связанная с этим дезорганизация синапсов, возможно, служат причиной развития глубоких неврологических дефектов и деменции. В морфологическом плане отмечают общие черты у всех прионных болезней. Вследствие повреждающего действия прионов происходит вакуолизация и гибель нейронов, в результате чего мозг визуально выглядит подобно губке (спонгиозное перерождение). Макроскопически определяют атрофию головного мозга. Гистологически выявляют спонгиозную дегенерацию, атрофию и утрату нервных клеток, разрастание глии (астроцитарный глиоз), гибель волокон белого вещества (лейкоспонгиоз), амилоидные бляшки, содержащие прионный белок, а также отсутствие воспалительных реакций. Заболевания данной группы патогистологически отличаются соотношением интенсивности спонгиоза, амилоидоза и глиоза в мозговой ткани, кроме того, у каждой из этих болезней имеются существенные клинко-эпидемиологические особенности. В отличие от вирусных медленных инфекций отсутствует процесс демиелинизации.

**ПРОФИЛАКТИКА****Методы дезинфекции, рекомендованные в практической деятельности стационаров и направленные на инактивацию прионов**

В отношении прионов эффективность способа инактивации можно считать доказанной только после обработки инфекционного материала инактивирующими агентами с последующим заражением интрацеребрально лабораторных животных этим обработанным образцом. Поскольку до сих пор не достигнуто единого мнения по вопросу о максимальной продолжительности инкубационного периода, пока невозможно и судить об отсутствии остаточной инфекционной активности обработанного инактиваторами образца. В настоящее время нет законодательно принятой методики титрования инфекционной активности прионов.

ВОЗ, на современном этапе рекомендует три типа обработки не одноразового медицинского инструментария:

- ✧ физическая обработка: автоклавирование при 134–138 °С в течение 18 мин;
- ✧ химическая обработка: замачивание в 1 Н растворе NaOH в течение 1 ч при 20 °С;
- ✧ химическая обработка: замачивание в 2,5–12,5% растворе хлорной извести в течение 1 ч при 20 °С.

Определённый риск представляет обработка патологоанатомических образцов, поэтому персоналу лабораторий строгойше вменяется в обязанность сжигать любой одноразовый инструментарий наряду с образцами исследуемого материала.

Использованные материалы, связанные с лечением пациента с болезнью Крейтцфельда–Якоба (БКЯ) или больного, входящего в группу риска заражения БКЯ, немедленно сжигают.

В случае подозрения на БКЯ у пациента на эндоскопическое оборудование необходимо наложить карантин. При любом порезе или проколе кожи медработника во время выполнения медицинских манипуляций больному БКЯ рекомендуют обработку раны медработника хлорной известью (12,5% концентрации) в течение 5–10 мин после тщательного промывания. При любом попадании в глаза заражённого материала необходимо тщательное и длительное промывание глаз водой или изотоническим раствором натрия хлорида.

Экстренная профилактика заражения персонала не разработана.

**КЛАССИФИКАЦИЯ**

У человека известны 4 нозологических варианта прионных болезней:

- ✧ БКЯ (спорадическая, семейная и инфекционные формы) — ятрогенная и новый вариант;
- ✧ синдром Герстманна–Штреусслера–Шейнкера;
- ✧ семейная смертельная бессонница;
- ✧ куру.

**БОЛЕЗНЬ КРЕЙТЦФЕЛЬДА–ЯКОБА****Код по МКБ-10**

A81.0. Болезнь Крейтцфельда–Якоба.

**Эпидемиология**

К спорадической форме относят отдельные, разрозненные, эпидемиологически не связанные ни с установленным общим источником, ни с определённым единым путём или фактором передачи возбудителя случаи БКЯ. Спорадическая форма БКЯ распространена во всём мире. Годовая заболеваемость составляет 0,3–1 случай на 1 млн жителей. Заболевание обычно регистрируют в старшей возрастной группе, его пик приходится на 60–65 лет. Больные этой формой болезни могут быть источником ятрогенной БКЯ. Семейную форму болезни, обусловленную мутациями в гене PRNP, наблюдают в 10–15% семей, где ранее был диагностирован случай БКЯ. Больные этой формой также вероятные источники ятрогенной

формы болезни. Ятрогенную БКЯ можно рассматривать как внутрибольничную инфекцию. В настоящее время доказано, что этот вариант БКЯ обусловлен реализацией искусственного (артифициального) механизма передачи возбудителя. К этой форме относят случаи БКЯ, если в эпидемиологическом анамнезе пациента установлено какое-либо медицинское вмешательство, связанное с источником — возможным носителем инфекционных прионных белков. Серьёзному риску подвергаются реципиенты твёрдой мозговой оболочки, спинного мозга, роговицы, донорской крови. Опасным в эпидемиологическом плане считают введение пациенту экстракта гипофиза человека (гормон роста и гонадотропин), а также введение лекарственных препаратов, приготовленных из головного мозга и других органов животных. В общей сложности известны 174 случая ятрогенной БКЯ, зарегистрированных в мире к 1998 г. При новом варианте болезни источником возбудителя служат животные. Этот вариант болезни появился вслед за эпизоотией губчатой энцефалопатии коров в Англии. Доказана генетическая близость прионов коров, погибших от губчатой энцефалопатии, и прионов, полученных от больных новым вариантом БКЯ.

### Клиническая картина

Средняя продолжительность жизни с момента появления признаков болезни — 8 мес, 90% больных умирают в течение первого года болезни.

Продромальные симптомы отмечают у 1/3 больных за несколько недель или месяцев до появления кардинального признака БКЯ — прогрессирующей деменции. В продромальном периоде больные жалуются на слабость, нарушение сна и аппетита, потерю либидо. Первые проявления заболевания выражаются в виде зрительных нарушений, иногда заболевание дебютирует мозжечковой атаксией. Характерны нарушения поведения и расстройства психики: апатия, паранойя, деперсонализация, эмоциональная лабильность.

Классическое клиническое проявление БКЯ — прогрессирующая деменция (интеллектуальные и поведенческие нарушения, которые быстро нарастают) в сочетании с миоклонией. На ЭЭГ выявляют типичные периодические комплексы, в составе СМЖ патологию не обнаруживают. Эпидемиологические исследования показали, что случаи прогрессирующей деменции в сочетании со следующими синдромами (2 или более): миоклонусом, корковой слепотой, пирамидной, экстрапирамидной или мозжечковой недостаточностью, типичными изменениями ЭЭГ (двух-трёхфазные острые волны с частотой 1–2 в секунду) практически всегда при патоморфологическом исследовании оказываются случаями БКЯ. Наряду с типичной формой БКЯ выявляют её атипичные варианты с продолжительностью болезни более 2 лет. Также атипичными считают формы болезни, проявляющиеся мозжечковыми нарушениями в большей степени, чем психическими (атактическая форма). Описаны варианты БКЯ с преобладанием в клинической картине симптома корковой слепоты вследствие поражения затылочных долей. К панэнцефалитическому типу БКЯ относят случаи с дегенерацией белого вещества мозга и губчатой вакуолизацией серого вещества. В случае выраженной мышечной атаксии на ранних этапах болезни диагностируют амиотрофический вариант БКЯ.

Новый вариант БКЯ клинически отличается от классического тем, что заболевание дебютирует психическими нарушениями в виде тревоги, депрессии, изменений поведения, иногда регистрируют дизестезии лица и конечностей. Через несколько недель или месяцев присоединяются неврологические нарушения, в основном мозжечковые. В позднем периоде болезни отмечают нарушения памяти, деменцию, миоклонии или хорею, пирамидные симптомы. На ЭЭГ обычно отсутствуют характерные для БКЯ изменения. Больные погибают в течение первого полугодия, редко доживают до года, ещё реже до 2 лет. Описаны такие галопирующие случаи, когда заболевание протекает по типу острого энцефалита, и больной погибает в течение нескольких недель.

### СИНДРОМ ГЕРСТМАННА–ШТРЕУССЛЕРА–ШЕЙНКЕРА

Синдром Герстманна–Штреусслера–Шейнкера — редкое семейное заболевание, которое относят к генетически обусловленным формам спонгиозных энцефалопатий с аутосомно-доминантным типом наследования (мутации гена PRNP). Заболевание регистрируют с частотой 1 случай на 10 млн населения. Клинические проявления болезни регистрируют на 3-м или 4-м десятилетии жизни. В отличие от БКЯ деменция может не проявляться. Начальные проявления болезни — мозжечковые нарушения. В зависимости от локализации мутации в PRNP, в развернутой стадии болезни могут доминировать мозжечковые или экстрапирамидные расстройства, паралич зрения или глухота и слепота. Продолжительность болезни 4–5 лет.

### СЕМЕЙНАЯ СМЕРТЕЛЬНАЯ БЕССОНИЦА

Синоним: фатальная семейная инсомния.

Впервые описана в 1986 г. Семейная смертельная бессонница — редкое заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу. При этом заболевании регистрируют мутацию в 178-м кодоне, которую также регистрируют и у больных БКЯ. Какое заболевание будет развиваться, зависит от того, какая аминокислота находится в положении 129: если метионин, то развивается семейная смертельная бессонница, если валин, то развивается БКЯ. Описана семья, в которой зарегистрирована мутация в 183-ем кодоне. К 2003 г. описано 26 семей из итальянских и итало-американских семей. Заболевание может дебютировать в возрасте от 25 лет до 71 года и имеет вариабельное по длительности течение (от 6–13 мес до 24–48 мес). Основные клинические признаки заболевания: некурабельная бессонница, утрата циркадных ритмов, двигательные расстройства и деменция. К ранним симптомам относят вегетативные нарушения: изменения потоотделения и саливации, запоры, гипертензию, тахикардию, тахипноэ, иногда лихорадки. Спонгиозные поражения в коре головного мозга встречаются редко, преимущественно они локализируются в ядрах таламуса.

### КУРУ

#### Код по МКБ-10

A81.8. Другие медленные вирусные инфекции ЦНС.

#### Клиническая картина

Куру была первой болезнью из группы прионных, инфекционность которой была доказана экспериментальным заражением обезьян биологическим материалом, полученным от людей. Куру — эндемическая медленная инфекция, встречающаяся в восточной части о. Новая Гвинея. Впервые болезнь была обнаружена в 1953 г., а затем описана американским исследователем D. Gajdusek в 1957 г. Заболевание было выявлено у племён народности форэ, которые практиковали обычаи ритуального каннибализма. Представители данных племён, включая детей, употребляли в пищу мозг своих предков без термической обработки. Когда традиции каннибализма были упразднены законодательным порядком, заболеваемость на острове резко упала, и в конце XX века случаи заболевания регистрировались только у лиц, родившихся до 1956 г., когда произошла официальная отмена каннибализма. Заболевание может начаться в возрасте от 5 до 60 лет и старше. Инкубационный период длительный, от 5 до 30 лет (в среднем 8,5 лет). Центральный клинический симптом этого заболевания — прогрессирующая мозжечковая атаксия. Затем присоединяются дизартрия, тремор головы, неконтролируемый смех («куру» переводится как «смеющийся» или «дрожащий от страха»). Заболевание длится от 4 мес до 3 лет. Больные погибают от ДН или бронхопневмонии на фоне выраженной мышечной гипотонии и мышечной сла-

бости. Деменция наступает только на поздних стадиях болезни. ЭЭГ обычно не изменена. На вскрытии выявляют атрофию мозжечка, преимущественно червя. Микроскопически также наибольшие изменения локализуются в мозжечке. Они выражаются в утрате нейронов, глиозе и амилоидных бляшках. В коре большого мозга изменения представлены неярко выраженным спонгиозом нейропиля.

### ДИАГНОСТИКА ПРИОННЫХ ИНФЕКЦИЙ

Стандарт диагностики прионных болезней не разработан.

**ЭЭГ.** Установлено, что у 60–80% больных БКЯ выявляют 0,5–2,0 Гц генерализованные двух-трёхфазные комплексы, повторяющиеся с частотой 1 раз в секунду (сходные характеристики ЭЭГ бывают и при других патологиях головного мозга). Однако негативный результат ЭЭГ не может служить основанием для отмены диагноза БКЯ.

**МРТ** имеет невысокую диагностическую значимость, так как у 80% обследованных регистрируют неспецифические сигналы. Тем не менее МРТ позволяет выявить атрофию мозга, выраженность которой усугубляется по мере прогрессии заболевания.

**Исследование СМЖ.** Возможно проведение теста на наличие нейроспецифического белка 14–3–3. Данное исследование методом ИФА или вестерн-блоттинга демонстрирует хорошую чувствительность и специфичность при спорадических случаях БКЯ как на ранних, так и на поздних стадиях заболевания. При семейных формах и ятрогенной БКЯ этот метод менее информативен (специфичность около 50%).

**Исследование крови.** Возможна идентификация прионов методом иммуноблоттинга в периферических лимфоцитах.

**Молекулярно-генетические исследования.** В настоящее время разработаны методы иммуноблоттинга с применением моноклональных антител (МКА-15В3), позволяющих распознавать PrP<sup>Sc</sup> и PrP<sup>C</sup>.

Применяют методы ПЦР, позволяющие проводить секвенирование генома человека и анализ локализации мутаций гена PRNP.

**Исследование аутопсийного материала.** Выявляют *Status spongiosus* (формы вакуолизации нервной ткани), признаки церебрального амилоидоза, образование характерных амилоидных бляшек.

**Биологические методы диагностики.** Трансгенные мыши, несущие ген, кодирующий нормальный PrP человека, рекомендованы ВОЗ для тестирования инфекционной активности материалов, подозрительных на контаминацию прионами.

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику БКЯ проводят со всеми болезнями, одним из проявлений которых бывает деменция: болезнью Альцгеймера, васкулитами, нейросифилисом, стрептококковым менингитом, герпетическим энцефалитом, миоклонус-эпилепсией, болезнью Паркинсона и т.д.

### ЛЕЧЕНИЕ

Лечение прионных болезней не разработано.

Больные с клиническими проявлениями нетрудоспособны. Прогноз неблагоприятен, заболевание заканчивается летальным исходом.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Зуев В.А., Завалишин И.А., Ройхель В.М. Прионные болезни человека и животных. — М.: Медицина, 1999. — 192 с.

Покровский В.И., Киселёв О.И., Черкасский Б.Л. Прионы и прионные болезни. — М.: Изд-во РАМН, 2004. — 384 с.

# Глава 19

## Протозоозы

### АМЁБИАЗ

Амёбиаз (англ. amebiasis) — антропонозная протозойная болезнь с фекально-оральным механизмом передачи. Характеризуется язвенным поражением толстой кишки, тенденцией к хроническому рецидивирующему течению, внекишечными осложнениями в виде абсцессов печени и других органов.

#### коды по МКБ-10

- A06. Амёбиаз.
- A06.0. Острая амёбная дизентерия.
- A06.1. Хронический кишечный амёбиаз.
- A06.2. Амёбный недизентерийный колит.
- A06.3. Амёбома кишечника.
- A06.4. Амёбный абсцесс печени.
- A06.5†. Амёбный абсцесс лёгкого (J99.8).
- A06.6†. Амёбный абсцесс головного мозга (G07).
- A06.7. Кожный амёбиаз.
- A06.8. Амёбная инфекция другой локализации.
- A06.9. Амёбиаз неуточнённый.

#### ЭТИОЛОГИЯ

*Entamoeba histolytica* относят к подцарству *Protozoa*, подтипу *Sarcodina*, классу *Rhizopoda*, отряду *Amoebina*, семейству *Entamoebidae*.

Жизненный цикл *E. histolytica* включает две стадии — вегетативную (трофозоит) и стадию покоя (циста). Мелкая вегетативная форма (просветная форма, или *forma minuta*) имеет размеры от 7 до 25 мкм. Разделение цитоплазмы на экто- и эндоплазму выражено слабо. Эта непатогенная, комменсальная форма обитает в просвете толстой кишки человека, питается бактериями путём эндоцитоза, подвижна, размножается вегетативно. Тканевая форма (20–25 мкм) встречается в поражённых тканях и органах хозяина. Она имеет овальное ядро, хорошо выраженную стекловидную эктоплазму и зернистую эндоплазму, очень подвижна, образует широкие тупые псевдоподии. Крупная вегетативная форма (*forma magna*) образуется из тканевой



формы. Тело серое, округлое, больших размеров (до 60 мкм и более при движении), эктоплазма светлая, эндоплазма зернистая, мутная и тёмная; пищеварительные вакуоли содержат фагоцитированные эритроциты. Именно из-за этого она также получила название «эритрофаг». По мере продвижения по толстой кишке амёбы превращаются в предцистные стадии, а затем в цисты. Цисты округлой или овальной формы (10–15 мкм) с гладкой двухконтурной оболочкой. Незрелые цисты содержат одно или два ядра, зрелые — четыре ядра с кариосомами.

Цисты устойчивы к воздействию факторов окружающей среды: при температуре 20 °С они остаются жизнеспособными в почве несколько дней, в зимних условиях (–20 °С) — до 3 мес. Из-за устойчивости к дезинфицирующим средствам (хлор, озон) в концентрациях, применяемых на водоочистных станциях, жизнеспособные цисты могут оказаться в питьевой воде. Высокие температуры для них губительны, при высушивании и нагревании цисты быстро погибают. Вегетативные формы во внешней среде неустойчивы и эпидемиологического значения не имеют.

При заражении человека цисты амёб с водой или с пищевыми продуктами попадают в рот, а затем в кишечник. В дистальных отделах тонкой кишки под действием кишечных ферментов оболочка цисты растворяется. Из зрелой цисты выходят четыре метацистные одноядерные амёбы, которые, в свою очередь, каждые 2 ч делятся надвое. В результате последующих делений они превращаются в вегетативные просветные стадии (см. выше). Известно о наличии в популяции двух видов амёб: потенциально патогенных штаммов *E. histolytica* и непатогенной для человека *E. dispar*, — одинаковых морфологически, различить которые можно лишь путём анализа ДНК.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источником служит человек (в основном носитель просветных форм), выделяющий с фекалиями зрелые цисты амёб. Механизм передачи — фекально-оральный. Пути передачи — водный, алиментарный, контактно-бытовой. Факторами передачи считают воду, пищевые продукты (преимущественно овощи и фрукты, не подвергавшиеся термической обработке), предметы обихода. Цисты могут распространяться механическими переносчиками: мухами и тараканами, в пищеварительной системе которых амёбы сохраняют жизнеспособность в течение нескольких суток.

Восприимчивость относительна. Сезонности не отмечают; некоторое увеличение заболеваемости в тёплое время года связывают с обострениями кишечного амёбиаза, вызванного различными причинами, прежде всего наложением острых кишечных инфекций. В странах умеренного климатического пояса инфицированность *E. dispar* в 10 раз выше, чем *E. histolytica*; последняя преобладает в тропических странах. Специфические антитела при инвазии *E. histolytica* не играют существенной протективной роли. Иммуитет при амёбиазе не защищает от рецидивов и реинфекции, так как он нестойкий и нестерильный.

Высокая поражённость населения амёбиазом отмечена в Юго-Восточной Азии, Южной и Центральной Америке, Южной и Западной Африке. Болезнь часто встречается в странах СНГ, Закавказья и Средней Азии. Ориентировочно 480 млн человек — носители *E. histolytica*, у 48 млн из них развиваются колит и внекишечные абсцессы, более чем у 50 тыс. больных наступает летальный исход. В России спорадические случаи, в основном завозные, выявляют во всех регионах; риск заболевания амёбиазом выше в южных районах страны.

## МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Основными мерами профилактики амёбиаза являются защита водоёмов от фекального загрязнения и обеспечение качественного водоснабжения; предотвращение загрязнения пищевых продуктов цистами амёб; раннее выявление и



лечение больных и бессимптомных носителей; систематическое санитарное просвещение. Кипячение воды — более эффективный метод уничтожения цист амёб по сравнению с применением химических средств.

### ПАТОГЕНЕЗ

Причина, по которой *E. histolytica* переходят от просветного состояния к тканевому паразитизму, до конца не изучена. Полагают, что основным фактор вирулентности у *E. histolytica* — цистеинпротеиназы, которые отсутствуют у *E. dispar*. В развитии инвазивных форм амёбиаза имеют значение такие факторы, как интенсивность инвазии, изменение физико-химической среды кишечного содержимого, иммунодефицит, голодание, стресс и др. Отмечают относительно частое развитие инвазивных форм у женщин во время беременности и в период лактации, у лиц, инфицированных ВИЧ. Вероятно, амёбы переходят к тканевому паразитизму с приобретением характерных для других патогенных микроорганизмов свойств, таких, как адгезивность, инвазивность, способность воздействовать на защитные механизмы хозяина и др. Установлено, что трофозоиты прикрепляются к эпителиоцитам благодаря специфическому лектину — галактозо-N-ацетилгалактозамину. У *E. histolytica* обнаружены гемолизины, протеазы, у некоторых штаммов — гиалуронидаза, которые могут играть существенную роль в разрушении амёбами эпителиального барьера. Трофозоиты паразита способны вызывать контактный лизис нейтрофильных лейкоцитов с выделением монооксидантов, усиливающих процесс расплавления тканей. Амёбы оказывают ингибирующее воздействие на моноциты и макрофаги, что способствует их выживанию. Они способны специфически блокировать выработку клетками кишечника ИЛ (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8), расщеплять комплемент (C<sub>3</sub>), IgA, IgG, влияя таким образом на процессы воспаления в месте внедрения паразита. Под воздействием цитолизиннов и протеолитических ферментов амёб повреждаются слизистая оболочка и прилегающие слои кишечной стенки. Первичным проявлением амёбиаза служит образование небольших участков некроза в слизистой оболочке толстой кишки, которые прогрессируют до образования язв. Синхронности в развитии язв не отмечают. Язвы увеличиваются не только по периферии (за счёт подслизистого слоя), но и вглубь, достигая мышечной и даже серозной оболочки, выстилающей стенки толстой кишки. Глубокий некротический процесс ведёт к возникновению спаек брюшины и может вызвать прободной перитонит. Амёбные язвы чаще локализуются в области слепой кишки. Далее в порядке убывания частоты поражения следуют прямая и сигмовидная кишка, аппендикс и терминальный участок подвздошной кишки. В целом в силу того, что поражение кишечника носит сегментарный характер и обычно распространяется медленно, интоксикационный синдром выражен слабо. Типичные амёбные язвы резко отграничены от окружающих тканей, имеют неровные края. На дне язвы — некротические массы, состоящие из фибрина и содержащие трофозоиты амёб. Воспалительная реакция слабо выражена. Некротический процесс в центре, подрытые и приподнятые края язвы, реактивная гиперемия и геморрагические изменения вокруг неё составляют наиболее типичные черты изъязвлений при кишечном амёбиазе. Вследствие регенеративного процесса, ведущего к восстановлению дефекта путём разрастания фиброзной ткани, могут возникнуть стриктуры и стеноз кишечника. При хроническом течении амёбиаза в стенке кишки иногда формируется амебома — опухолевидное разрастание, расположенное преимущественно в восходящей, слепой или прямой кишке. Амебома состоит из фибробластов, коллагена и клеточных элементов и содержит относительно небольшое число амёб.

В результате проникновения амёб в кровеносные сосуды кишечной стенки они с током крови заносятся в другие органы, где возникают очаги поражения в виде абсцессов. Наиболее часто абсцессы формируются в печени, реже — в

лёгких, головном мозге, почках, поджелудочной железе. Их содержимое студенистое, желтоватого цвета, в крупных абсцессах гной имеет красно-коричневую окраску. Одиночные абсцессы чаще располагаются в правой доле печени, ближе к диафрагме или нижней поверхности органа. В крупных абсцессах внешняя зона состоит из относительно здоровой ткани, содержащей трофозоиты амёб и фибрин. При хроническом абсцессе обычно имеется толстая капсула, содержимое желтоватого цвета, с гнилостным запахом. Вследствие прорыва абсцесса печени под диафрагму после её расплавления развивается гнойный плеврит. В лёгких абсцессы в большинстве случаев локализуются в нижней или средней доле правого лёгкого.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В странах, где широко распространена *E. histolytica*, у 90% инфицированных лиц отмечают неинвазивный амёбиаз, и они, таким образом, являются бессимптомными носителями просветных форм амёб, и только у 10% инфицированных развивается инвазивный амёбиаз.

Различают две основные формы инвазивного амёбиаза — кишечную и внекишечную.

### Кишечный амёбиаз

При локализации поражений в ректосигмоидальном участке толстой кишки клиническая картина может соответствовать дизентериеподобному синдрому с тенезмами и изредка с примесью слизи, крови и гноя в стуле. При локализации поражений в слепой кишке отмечают запор с болями в правой подвздошной области и симптомы, характерные для клинической картины хронического аппендицита (в ряде случаев действительно развивается аппендицит). В подвздошной кишке амёбные поражения встречаются сравнительно редко.

### Клинические варианты течения кишечного амёбиаза

**Острый кишечный амёбиаз** (острый амёбный колит) нередко проявляет себя только в виде диареи. Реже отмечают синдром амёбной дизентерии: острое начало, схваткообразные боли в животе, тенезмы, жидкий стул с кровью и слизью. Высокая лихорадка и другие проявления интоксикационного синдрома редки. Однако у детей младшего возраста обычно возникают лихорадка, рвота, дегидратация.

Тяжело протекающая некротизирующая форма острого кишечного амёбиаза — фульминантный колит. Для этой формы характерны токсический синдром, тотальные и глубокие повреждения слизистой оболочки кишечника, кровотечения, перфорация, перитонит. Чаще его выявляют у беременных и женщин в послеродовом периоде, может развиваться после назначения глюкокортикоидов. Летальность чрезвычайно высока. Острое течение кишечного амёбиаза в эндемичных районах нередко обусловлено сочетанием с шигеллёзом, малярией, брюшным тифом, которые также имеют широкое распространение и оказывают взаимотягущее влияние на тяжесть течения инфекционного процесса. Например, брюшной тиф в 5–6 раз увеличивает риск развития как кишечных, так и внекишечных поражений.

**Затяжной кишечный (персисто-хронический) амёбиаз.** Характерны нарушение моторной функции кишечника, ослабленный стул, запор (50% случаев) или неустойчивый стул, боли в нижней половине живота, тошнота, слабость, плохой аппетит. Со временем появляются признаки гипохромной анемии, развиваются трофические нарушения, гиповитаминоз, дисбиоз кишечника. Без противопаразитарного лечения болезнь прогрессирует, развиваются осложнения, кахексия.

### Внекишечный амёбиаз

Патологические изменения при внекишечном амёбиазе могут развиваться практически во всех органах, но чаще их наблюдают в печени. Амёбный абсцесс печени регистрируют в 5–50 раз реже, чем амёбный колит.

*Абсцесс печени.* У больных с амёбным абсцессом печени указания на перенесённый ранее кишечный амёбиаз выявляют только в 30–40% случаев, а амёбы в фекалиях обнаруживают не более чем у 20% больных. Амёбный абсцесс печени у взрослых развивается чаще, чем у детей, у лиц мужского пола чаще, чем у женского. Единичные или множественные абсцессы образуются преимущественно в правой доле печени в непосредственной близости от диафрагмы или в нижних отделах органа.

Для амёбного абсцесса печени характерна лихорадка с ознобом и обильным потоотделением в ночное время; увеличение и боль в области печени, умеренный лейкоцитоз. При крупных абсцессах возможно развитие желтухи, что считают плохим прогностическим признаком. Выявляют высокое стояние купола диафрагмы, ограничение её подвижности; возможно развитие ателектазов в нижних отделах лёгких. Относительно часто (10–20%) отмечают длительное скрытое или нетипичное течение абсцесса (например, только лихорадка, псевдохолецистит, желтуха) с возможным последующим прорывом его, что может стать причиной перитонита или эмпиемы плевры.

*Плеврoлёгoчный амёбиаз* часто возникает вследствие прорыва абсцесса печени через диафрагму в лёгкие, реже из-за распространения амёб по кровеносным сосудам. Проявляется в виде эмпиемы плевры, абсцессов в лёгких, печёочно-бронхиальной фистулы. Характерны боль в грудной клетке, кашель, одышка, гной и кровь в мокроте, озноб, лихорадка, лейкоцитоз в периферической крови и повышенная СОЭ.

Вследствие прорыва абсцесса печени из левой доли через диафрагму в перикард возможно развитие амёбного перикардита, что может вести к тампонаде сердца и летальному исходу.

*Абсцесс мозга* возникает редко, обычно имеет гематогенное происхождение. Поражения бывают единичными или множественными; находятся в любом участке мозга (чаще в левом полушарии). Характерны острое начало и молниеносное течение, заканчивающееся летальным исходом.

*Амёбное поражение кожи* развивается чаще у ослабленных и истощённых больных. Язвы обычно локализируются в перианальной области, на месте прорыва абсцессов в области фистулы, у гомосексуалистов их отмечают в области половых органов.

## Осложнения

Основные осложнения кишечного амёбиаза — перфорация кишечника (чаще в области слепой кишки, реже в ректосигмоидальном участке), следствием которой может стать перитонит или абсцесс брюшной полости; амёбный аппендицит; амёбные стриктуры кишечника (обычно единичные, расположенные в области слепой или сигмовидной кишки); кишечное кровотечение, формирование амёбомы. Наиболее серьёзное осложнение при внекишечном амёбиазе — прорыв абсцесса в окружающие органы.

## ДИАГНОСТИКА

Наиболее простой и надёжный метод диагностики кишечного амёбиаза — микроскопическое исследование фекалий для выявления вегетативных форм (трофозоитов) и цист. Трофозоиты лучше выявлять у больных при диарее, а цисты — в оформленном стуле. При первичной микроскопии исследуют нативные препараты из свежих проб фекалий с физиологическим раствором. Для идентификации тропозоитов амёб нативные препараты окрашивают раствором Люголя или буферным метиленовым синим. Для идентификации цист нативные препараты, приготовленные из свежих или обработанных консервантом проб фекалий, окрашивают йодом. Выявление амёб более эффективно при немедленном исследовании фекалий после назначения слабительного. В практике используют также

методы обогащения, в частности эфирформалиновое осаждение. Однако методом обогащения можно выявить только цисты, так как трофозоиты деформируются. Обнаружение только цист амёб не подтверждает наличия инвазивного амёбиаза. В последние годы разработан чувствительный и специфичный метод ПЦР, позволяющий относительно просто и быстро идентифицировать в фекалиях одновременно *E. histolytica* и *E. dispar*.

При клинических данных, указывающих на возможное поражение кишечника, рекомендуют проводить ректо- или колоноскопию с получением биопсийного материала. Этими методами можно выявить язвы в кишечнике, амёбомы, стриктуры и другие патологические изменения. Характерная черта изменений при амёбиазе — очаговый, а не диффузный тип поражения. Диагностику внекишечного амёбиаза, в частности абсцесса печени, проводят с помощью УЗИ и КТ, которые позволяют определять локализацию, размеры, число абсцессов, а также контролировать результаты лечения. Рентгенологическое исследование позволяет выявить высокое стояние купола диафрагмы, наличие выпота в плевральную полость, абсцессы в лёгких. При необходимости аспирируют содержимое абсцесса печени, однако вероятность выявления амёб в некротических массах невелика, так как они обычно расположены по периферии области поражения.

Специфические противоамёбные антитела с помощью серологических методов (ИФА, НРИФ) обнаруживают у 75–80% больных инвазивным кишечным амёбиазом и у 96–100% — при внекишечных поражениях; даже у бессимптомных носителей *E. histolytica* положительные результаты могут достигать 10%. Эти тесты особенно полезны для диагностики внекишечного амёбиаза, поскольку в этих случаях в фекалиях инвазивные стадии *E. histolytica*, как правило, отсутствуют. В эндемических очагах серологические методы рекомендуют применять у всех больных с подозрением на амёбиаз, которым планируют назначить глюкокортикоиды.

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с балантидиазом, шигеллёзом, кампилобактериозом, ЯК, в тропических странах — с некоторыми гельминтозами, протекающими с проявлениями гемоколита (кишечный шистосомоз, трихоцефалёз и др.).

### Показания к консультации других специалистов

Консультация хирурга при необходимости дифференциальной диагностики с хирургическими заболеваниями или подозрении на хирургические осложнения, при абсцессе печени; консультация пульмонолога — при абсцессе лёгкого.

### Пример формулировки диагноза

А06.1. Хронический кишечный амёбиаз, А06.3. Амёбома кишечника.

### Показания к госпитализации

Клинические, эпидемиологические, режим во время обострений полупостельный, стол № 2, 4.

## ЛЕЧЕНИЕ

### Медикаментозная терапия

Все препараты, используемые для лечения амёбиаза, можно разделить на две группы — контактные (просветные), воздействующие на кишечные просветные формы, и системные тканевые амёбоциды.

Для лечения неинвазивного амёбиаза (бессимптомные носители) используют просветные амёбоциды. Их рекомендуют назначать также после завершения лечения тканевыми амёбоцидами для элиминации амёб, возможно, оставшихся в кишечнике. Если невозможно предотвратить повторное заражение, применение

просветных амёбоцидов нецелесообразно. В этих ситуациях следует назначать просветные амёбоциды по эпидемиологическим показаниям, например, лицам, чья профессиональная деятельность может способствовать заражению других людей, в частности сотрудникам предприятий питания.

Для лечения инвазивного амёбиаза применяют системные тканевые амёбоциды. Препаратами выбора считают 5-нитроимидазолы: метронидазол, тинидазол, орнидазол. Их используют для лечения как кишечного амёбиаза, так и абсцессов любой локализации (табл. 19-1). Помимо препаратов из группы 5-нитроимидазолов, для лечения инвазивного амёбиаза, и прежде всего амёбных абсцессов печени, иногда используют эметин и хлорохин. Препараты группы 5-нитроимидазолов хорошо всасываются, и, как правило, их назначают внутрь. Парентеральное (внутривенное) введение этих препаратов применяют при лечении внекишечного амёбиаза, а также у тяжёлых больных или при невозможности приёма внутрь. Вследствие возможных серьёзных побочных реакций, прежде всего кардиотоксического эффекта, эметин относят к препаратам резерва, его рекомендуют вводить внутримышечно больным с обширными абсцессами, а также больным, у которых предыдущие курсы 5-нитроимидазолов оказались неэффективны. Хлорохин назначают в сочетании с эметином при лечении амёбных абсцессов печени.

**Таблица 19-1.** Химиопрепараты, используемые для лечения амёбиаза

	5-Нитроимидазолы	Просветные амёбоциды	Эметин	Хлорохин
Неинвазивный амёбиаз (носительство)		+		
Кишечный амёбиаз	+	+	+	
Внекишечный амёбиаз	+	+	+	+

Для противопаразитарного лечения больных инвазивным кишечным амёбиазом применяют следующие препараты:

- ✦ метронидазол — 30 мг/кг в сутки в три приёма в течение 8–10 дней;
- ✦ тинидазол — 30 мг/кг один раз в сутки в течение 3 дней;
- ✦ орнидазол — 30 мг/кг один раз в сутки в течение 5 дней.

Для лечения больных с амёбными абсцессами печени и других органов применяют те же препараты из группы 5-нитроимидазолов более длительными курсами:

- ✦ метронидазол — 30 мг/кг в сутки внутривенно или перорально в три приёма в течение 10 дней;
- ✦ тинидазол — 30 мг/кг один раз в сутки в течение 10 дней;
- ✦ орнидазол — 30 мг/кг один раз в сутки в течение 10 дней.

В качестве альтернативной схемы лечения амёбного абсцесса печени могут быть использованы:

- ✦ эметин — 1 мг/кг в сутки однократно внутримышечно (не более 60 мг/сут) в течение 4–6 дней;
- ✦ хлорохина основания — 600 мг в сутки в течение 2 дней, затем по 300 мг в течение 2–3 нед — одновременно или сразу же после завершения курса эметина.

После завершения курса лечения системными тканевыми амёбоцидными препаратами для уничтожения оставшихся в кишечнике амёб применяют следующие просветные амёбоциды:

- ✦ дилоксанида фураат<sup>®</sup> — по 500 мг 3 раза в сутки, 10 дней (детям 20 мг/кг в сутки);
- ✦ этофамид<sup>®</sup> — 20 мг/кг в сутки в 2 приёма в течение 5–7 дней;
- ✦ паромоцин<sup>®</sup> — 1000 мг в сутки в 2 приёма в течение 5–10 дней.

Эти же препараты применяют для санации паразитоносителей.

Тяжёлым больным с амёбной дизентерией из-за возможной перфорации кишечника и развития перитонита рекомендуют дополнительно назначать препараты группы тетрациклина (доксциклин 0,1 г один раз в сутки).

После успешной химиотерапии абсцесса печени остаточные полости обычно исчезают в течение 2–4 мес, однако иногда и позднее.

### **Дополнительные методы лечения**

Аспирацию (или чрескожное дренирование) абсцесса рекомендуют при больших размерах (более 6 см в диаметре), локализации абсцесса в левой доле или высоко в правой доле печени, сильных болях в животе и напряжении брюшной стенки, при которых вероятно угроза разрыва абсцесса, а также в случаях, когда химиотерапия неэффективна в течение 48 ч после её начала.

### **Прогноз**

В настоящее время амёбиаз считают практически полностью излечимым заболеванием при условии ранней диагностики и адекватной терапии. Однако развивающиеся осложнения кишечного амёбиаза и абсцессы печени остаются основной причиной летальных исходов.

### **Диспансеризация**

Диспансерное наблюдение за переболевшими продолжают в течение года. В этот период каждые 3 мес проводят медицинские осмотры и лабораторные исследования.

### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

Авдюхина Т.И., Владимирова М.Г., Константинова Т.Н., Горбунова Ю.П. Лямблиоз. — М.: РМАПО, 1999. — 31 с.

Бронштейн А.М., Токмалаев А.К. Паразитарные болезни человека. Протозоозы и гельминтозы. — М.: РУДН, 2002. — 230 с.

Лавадовская М.В., Лысенко А.Я., Авдюхина Т.И., Горбунова Ю.П. Амёбиаз. — М.: Медицина, 1998. — 37 с.

Лобзин Ю.В., Финогеев Ю.П., Крумгольц В.Ф. и др. Практика лабораторных исследований при инфекционных заболеваниях / Под ред. Ю.В. Лобзина. — СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2005. — 276 с.

Лысенко А.Я., Владимирова М.Г., Кондрашин А.В., Майори Дж. Клиническая паразитология: Руководство. — Женева: ВОЗ, 2002. — 752 с.

Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы): Руководство для врачей / Под ред. В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. — СПб.: Фолиант, 2006. — 592 с.

Покровский В.В., Ермак Е.Р., Беляева В.В., Юрин О.Г. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. — 488 с.

Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы. СанПиН 3.2.1333-03.М. — Федеральный центр Госсанэпиднадзора МЗ России, 2003. — 68 с.

Тропические болезни: Учебник / Под ред. Е.П. Шуваловой. — СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2004. — 704 с.

Юшук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. — М.: Медицина, 2007. — 1032 с.

Guidelines for the prevention of opportunistic infections among HIV-infected persons — 2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Disease Society of America // MMWR. — 2002. — Vol. 51. — P. 1–52.

Manson's Tropical Diseases: 21st ed. / Ed. G.C. Cook, A.I. Zumla. — Lond.: Saunders Ltd., 2002. — 1864 p.

Weissman S., Salata R. Amebiasis // Nelson Textbook of Pediatrics. — 16th ed. / R. Behram, R. Kliegman, H. Jenson. — Philadelphia: W.B. Saunders, 2000. — P. 1035–1036.



## ЛЯМБЛИОЗ

Лямблиоз (жиардиаз; английское название — Giardiasis) — протозойная инвазия, протекающая чаще как бессимптомное носительство, иногда с функциональными расстройствами кишечника.

### КОД ПО МКБ-10

A07.1. Жиардиаз (лямблиоз).

### ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель — *Lambliа intestinalis* (*Giardia lamblia*) — относят к подцарству *Protozoa*, подтипу *Mastigophora*, отряду *Diplomonadida*, семейству *Hexamitidae*.

В цикле развития простейшего выделяют две стадии — вегетативной формы и цисты. Вегетативная форма — трофозоит размером 8–18×5–10 мкм, грушевидной формы. Задний конец сужен и вытянут, передний расширен и закруглён; брюшная сторона плоская, спинная — выпуклая. Для трофозои́та характерно билатерально-симметричное строение. Он имеет четыре пары жгутиков, два ядра с кариосомами и так называемый присасывательный диск — углубление, при помощи которого он прикрепляется к поверхности эпителиальной клетки кишечника хозяина. Питается лямблия осмотически всей поверхностью тела, поглощая питательные вещества и различные ферменты непосредственно из щёточной каёмки. Максимальное количество паразитов находится в проксимальном отделе тонкой кишки (начальные 2,5 м), где наиболее высока интенсивность пристеночного пищеварения. Лямблии не паразитируют в желчевыводящих путях, так как концентрированная жёлчь оказывает губительное действие на паразитов. Размножение происходит путём продольного деления трофозои́та. Процесс образования цист занимает 12–14 ч. Зрелая циста овальной формы, размером 12–14×6–10 мкм, содержит четыре ядра. Цисты, выделяемые с фекалиями, устойчивы к факторам окружающей среды: в воде при температуре 4–20 °С они остаются жизнеспособными до 3 мес. Как и цисты амёб, устойчивы к хлору.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источник заражения — человек, выделяющий с фекалиями зрелые цисты лямблий. Возможность заражения человека штаммами *Giardia lamblia* от животных (возбудитель обнаружен у собак, кошек, кроликов и других млекопитающих) в настоящее время не имеет достаточных доказательств. Механизм заражения фекально-оральный. Основной путь передачи водный. Степень загрязнения фекалиями окружающей среды — решающий фактор в уровне поражённости населения лямблиозом. В детских учреждениях большое значение имеет контактно-бытовой путь заражения. Групповые вспышки обычно обусловлены фекальным загрязнением воды, реже пищи. Цисты лямблий обнаружены в кишечнике некоторых насекомых (мух, тараканов, мучных хрущаков), которые могут способствовать их распространению.

Лямблиоз встречается повсеместно, но наибольшую поражённость населения отмечают в странах с тропическим и субтропическим климатом. В этих странах лямблия — один из наиболее частых возбудителей диареи путешественников. Заболевание регистрируют во всех возрастных группах. Предполагают, что у взрослых в эндемичных очагах развивается определённый защитный иммунитет. В нашей стране большую часть инфицированных (70%) составляют дети дошкольного и младшего школьного возраста. На территории центральной части РФ наиболее выражена весенне-летняя сезонность, наименьшее число случаев регистрируют в ноябре–декабре.



## ПРОФИЛАКТИКА

Меры профилактики такие же, как при амёбиазе и других инфекциям с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя.

## ПАТОГЕНЕЗ

Развитие клинических проявлений зависит от инфицирующей дозы, функционального состояния ЖКТ и иммунного статуса организма. Увеличению количества лямблий способствуют пища, богатая углеводами, резекция желудка в анамнеза и снижение кислотности желудочного сока. Препятствует размножению лямблий белковая диета. Трофозоиты обитают в двенадцатиперстной кишке, прикрепляясь с помощью присасывательных дисков к эпителиальным клеткам ворсинок и крипт. Они не проникают в слизистую оболочку кишки, однако присасывательные диски образуют углубления на микроворсинчатой поверхности эпителиальных клеток. Паразиты питаются продуктами пристеночного пищеварения и могут размножаться в кишечнике в огромных количествах. В местах паразитирования лямблий усиливаются митотические процессы и зрелые, функционально полноценные клетки замещаются молодыми, незрелыми (частая смена эпителия); в результате нарушается всасывание компонентов пищи. Эти изменения обратимы, после излечения от лямблиоза процесс всасывания нормализуется. Лямблиозу часто сопутствует дисбиоз кишечника, особенно возрастает численность аэробной микрофлоры. Продукты метаболизма лямблий и вещества, образуемые после их гибели, всасываются и вызывают сенсibilизацию организма. Морфологические изменения при лямблиозе характеризуются укорочением сосочков слизистой оболочки двенадцатиперстной и тощей кишки, уменьшением глубины крипт.

Массивная инвазия лямблиями возникает при иммунодефиците, особенно у детей с первичной гипогаммаглобулинемией, селективным дефицитом IgA. Лямблии способны вырабатывать IgA-протеазы, разрушающие иммуноглобулины этого класса. Возможно, это имеет значение в формировании упорного рецидивирующего течения лямблиоза, резистентного к противопаразитарным ЛС.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Различают лямблиоз латентный (без клинических проявлений) и манифестный. Подавляющее большинство инфицированных становятся бессимптомными носителями лямблий. Инкубационный период длится от 7 до 28 дней. Клинически манифестные формы развиваются сравнительно редко. Острый период длится обычно несколько дней, после чего лямблиоз чаще переходит в подострую или хроническую стадию с кратковременными обострениями в виде жидкого стула и вздутия кишечника, похудания, повышенной утомляемости.

Наиболее частые проявления первичной инфекции — тошнота, анорексия, вздутие кишечника и урчание в животе. Стул учащённый, зловонный, жироподобный, пенистый; возможны рвота, схваткообразные боли в эпигастриальной области. Эта форма лямблиоза в гигиенических условиях купируется в течение нескольких дней, хорошо поддаётся химиотерапии, но без специфического лечения может приобретать затяжное течение. У некоторых людей есть предрасположенность к повторному инфицированию и персистирующему лямблиозу. В этих случаях болезнь протекает месяцами и годами с периодическими обострениями в форме гастроуденита, еюнита, дискинезии жёлчного пузыря. Известны клинические формы с аллергическими проявлениями в виде крапивницы с кожным зудом, приступов бронхиальной астмы с умеренной эозинофилией в крови. У детей нередки невротические симптомы: слабость, быстрая утомляемость, раздражительность, плаксивость, головные боли. В тропических и субтропических странах у больных лямблиозом регистрируют синдром мальабсорбции.

Лямблиоз может осложниться дисбиозом кишечника.

## ДИАГНОСТИКА

Для лабораторной диагностики исследуют фекалии или дуоденальное содержимое. В фекалиях обычно находят цисты лямблий. При диарее или после приёма слабительного в фекалиях можно обнаружить и вегетативные формы. Для выявления трофозоитов исследуют дуоденальное содержимое. В диагностических целях исследуют также мазки-отпечатки слизистой оболочки тонкой кишки, биопсийный материал, полученный при эндоскопии. Методом ИФА выявляют антитела к антигенам лямблий.

Дифференциальную диагностику проводят с глистными инвазиями и другими диарейными инфекциями. Консультативной помощи, как правило, не требуется. Больных лечат амбулаторно.

## ЛЕЧЕНИЕ

Специфическое лечение проводят при обнаружении лямблий и наличии у больного клинических проявлений. Для этих целей используют следующие ЛС.

- Метронидазол. Внутрь взрослым назначают по 400 мг три раза в сутки 5 дней или по 250 мг три раза в сутки 7–10 дней; детям 1–3 лет — по 0,5 г в сутки 3 дня, 3–7 лет — по 0,6–0,8 г в сутки 3 дня, 7–10 лет — по 1–1,2 г в сутки 5 дней.
- Тинидазол назначают внутрь однократно, взрослым по 2 г (при необходимости можно повторить), детям — по 50–75 мг/кг.
- Орнидазол применяют внутрь по 1,5 г один раз в день (вечером) в течение 5–10 дней; детям с массой тела до 35 кг препарат назначают по 40 мг/кг в один приём.
- Ниморазол назначают внутрь по 500 мг два раза в сутки в течение 6 дней.
- Нифурател принимают внутрь: взрослые по 400 мг 2–3 раза в сутки в течение 7 дней, дети — по 15 мг/кг два раза в сутки 7 дней.
- Албендазол. Внутрь взрослым по 400 мг два раза в день 7 дней; детям — 10 мг/(кг×сут), но не более 400 мг, в течение 7 дней. Показана высокая лямблиоцидная эффективность албендазола, который может быть средством выбора при лечении лямблиоза в сочетании с кишечными нематодами.

После курса специфического лечения проводят контрольное исследование фекалий.

## Прогноз

Прогноз благоприятный.

## Диспансеризация

Диспансерное наблюдение проводят по клиническим и эпидемиологическим показаниям: при длительном упорном течении лямблиоза рекомендуется наблюдение сроком до 6 мес с двукратным или троекратным паразитологическим исследованием.

## МАЛЯРИЯ

Малярия (англ. malaria; франц. paludisme) — антропонозная трансмиссивная протозойная болезнь, характеризующаяся поражением эритроцитов, рецидивирующим циклическим течением, приступами лихорадки, гепатоспленомегалией, анемией.

## коды по МКБ-10

B50. Малярия, вызванная *Plasmodium falciparum*.

B51. Малярия, вызванная *Plasmodium vivax*.

B52. Малярия, вызванная *Plasmodium malariae*.

- В53. Другие виды паразитологически подтверждённой малярии.  
В54. Малярия неуточнённая.

## ЭТИОЛОГИЯ

Возбудителей малярии относят к типу *Protozoa*, классу *Sporozoa*, семейству *Plasmodiidae*, роду *Plasmodium*. У человека паразитирует четыре вида возбудителя: *P. vivax* вызывает трёхдневную, *P. malariae* — четырёхдневную, *P. falciparum* — тропическую малярию; *P. ovale* служит причиной трёхдневной овале-малярии.

Возбудители малярии в процессе жизнедеятельности проходят следующий цикл развития со сменой хозяев:

- ✧ бесполое развитие (шизогония) протекает в организме промежуточного хозяина — человека;
- ✧ половое развитие (спорогония) проходит в организме окончательного хозяина — самки комара рода *Anopheles*.

В организм человека спорозоиты попадают при укусе заражённым малярийным комаром. После проникновения в кровь спорозоиты через 15–45 мин внедряются в гепатоциты из синусоидальных сосудов печени и начинают экзозитроцитарный цикл (тканевая шизогония). Избирательность и быстрота инвазии обусловлены наличием на мембранах гепатоцитов специфических рецепторов. Паразиты увеличиваются, многократно делятся и образуют множество мелких одноядерных образований — мерозоитов. Минимальная продолжительность экзозитроцитарного цикла составляет 5–7 сут у *P. falciparum*, 6–8 сут у *P. vivax*, 9 сут у *P. ovale* и 14–16 сут у *P. malariae*. Затем мерозоиты выходят из гепатоцитов в кровь и внедряются в эритроциты, где происходит эритроцитарная шизогония. Для трёхдневной и овале-малярии характерен особый тип экзозитроцитарного развития: все паразиты или их часть способны длительное время (7–14 мес и более) находиться в гепатоцитах в «дремлющем» состоянии (гипнозоиты), и только после окончания этого периода они начинают превращаться в мерозоиты, способные заражать эритроциты. Таким образом, это обуславливает возможность длительной инкубации и возникновение отдалённых рецидивов вплоть до 3 лет.

Эритроцитарную шизогонию сопровождают циклическое развитие и множественное деление паразитов, при этом малярийные плазмодии проходят следующие стадии: юный трофозоит (имеет форму кольца); развивающийся трофозоит; зрелый трофозоит (имеет крупное ядро); развивающийся шизонт; зрелый шизонт. После завершения процесса шизогонии эритроцит разрушается. Свободные мерозоиты активно проникают в новые эритроциты, но большая их часть погибает от воздействия защитных иммунных механизмов хозяина. Продолжительность эритроцитарной шизогонии составляет у *P. vivax*, *P. ovale*, *P. falciparum* 48 ч, а у *P. malariae* 72 ч. Во время эритроцитарного цикла часть мерозоитов превращается в половые формы — женские (макрогаметоциты) или мужские (микрогаметоциты).

Гаметоциты попадают в организм комара-переносчика, когда он питается кровью больного малярией или паразитоносителя, содержащей зрелые гаметоциты. В желудке комара через 9–12 мин мужской гаметоцит выбрасывает восемь тонких подвижных жгутов. Свободные жгуты (микрогаметы) проникают в женскую клетку (макрогамету); после слияния ядер образуется зигота — круглая оплодотворённая клетка. Далее последовательно развиваются оокинеты, ооцисты со спорозоитами, их созревание проходит в слюнных железах комара. При оптимальной температуре воздуха окружающей среды (25 °C) спорогония продолжается 10 дней у *P. vivax*, 12 дней у *P. falciparum*, 16 дней у *P. malariae* и *P. ovale*; при температуре воздуха ниже 15 °C спорозоиты не развиваются.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источником возбудителя инфекции выступает больной человек или паразитоносите́ль, в крови которого содержатся гаметоциты. Малярия — трансмиссив-

ная инфекция, передающаяся через укус комара. Гаметоциты *P. vivax*, *P. ovale* и *P. malariae* обнаруживаются в крови в первые дни болезни; их количество возрастает после нескольких циклов эритроцитарной шизогонии. При заражении *P. falciparum* человек становится источником инфекции спустя 10–12 дней после начала паразитемии и может им оставаться в течение 2 мес и более.

Переносчики малярии в природных условиях — комары рода *Anopheles*. Кроме естественного трансмиссивного возможны другие пути передачи малярии: от матери плоду или новорождённому (вертикальная передача); трансфузионный путь — при переливании донорской крови, содержащей возбудитель, при трансплантации органов; парентеральное заражение возможно при медицинских манипуляциях. Вертикальная передача инфекции происходит у неиммунных к малярии матерей. Заражение чаще происходит при родах, когда её кровь попадает в кровоток плода при отслойке плаценты. В донорской крови плазмодии могут выживать 1–2 нед. Зарегистрированы случаи прививной малярии у наркоманов.

Малярия — сезонная инфекция; это связано с активностью комаров-переносчиков. В районах с умеренным и субтропическим климатом сезон передачи ограничивается летне-осенними месяцами с устойчивой среднесуточной температурой выше 16 °С. В РФ длительность малярийного (эпидемического) сезона варьирует от 1,5 до 3 мес и более. В тропической зоне инфекция передаётся круглогодично, а перерывы связаны с режимом осадков.

В настоящее время малярия остаётся наиболее широко распространённой в мире тропической болезнью. В эндемичных очагах более чем 100 стран Азии, Африки, Южной Америки ежегодно заболевают малярией от 300 до 500 млн человек, из них от 1,5 до 2,7 млн умирают.

Из эндемичных стран болезнь завозят в другие регионы, где она была уже ликвидирована. В России ежегодно регистрируют от 700 до 1000 больных малярией. Завозу малярии в РФ способствует практически неконтролируемая миграция жителей некоторых стран СНГ, охваченных эпидемией трёхдневной малярии (Азербайджан, Таджикистан, Армения). Вследствие этого возобновилась передача *P. vivax* через комаров в ряде регионов страны, в том числе в Москве и Московской области.

Из четырёх видов возбудителей малярии человека наиболее распространён в мире *P. vivax*. В субтропиках и тропиках в генофонде популяции *P. vivax* преобладают спорозоиты, вызывающие болезнь после короткой инкубации (10–21 день). На Африканском континенте *P. vivax* постоянно обнаруживают в странах Восточной Африки у арабов, индийцев, эфиопов, европейцев. В странах Западной Африки, заселённой преимущественно представителями негроидной расы, *P. vivax* не встречаются, что объясняют генетически обусловленной врождённой невосприимчивостью африканских негров к *P. vivax* [на эритроцитах отсутствует рецептор для мерозоитов *P. vivax* — изоантигены Даффи (Fy<sup>a</sup> или Fy<sup>b</sup>)]. Ареал *P. ovale* невелик и состоит из двух частей. Основная, африканская часть занимает тропическую Африку от Гамбии на севере до Конго на юге континента. Вторая часть ареала — страны Западной части Тихого океана и Юго-Восточной Азии. Географический ареал тропической малярии достигает 40° северной широты и 20° южной широты *P. falciparum* обуславливает до 50% заболеваемости малярией в мире. Четырёхдневную малярию в настоящее время встречают в Африке, некоторых районах Центральной и Южной Америки, странах Карибского бассейна, Юго-Восточной Азии.

Большинство людей восприимчивы к малярии. Исключение составляют коренные жители Западной Африки. Для гиперэндемичных очагов тропической Африки, где преобладает *P. falciparum*, характерна относительно стабильная иммунная структура коренного населения:

- ✦ дети в возрасте до 6 мес не заболевают благодаря пассивному иммунитету, полученному от матери;
- ✦ большинство детей в возрасте 6–24 мес поражены *P. falciparum*; пассивный иммунитет угас, активный ещё не развит; в этой группе наблюдают самую высокую смертность от малярии;
- ✦ у детей старше 2 лет *P. falciparum* обнаруживают реже, течение малярии смягчено в результате приобретённого иммунитета, с возрастом интенсивность паразитемии уменьшается;
- ✦ у взрослых *P. falciparum* обнаруживают редко вследствие высокой напряжённости иммунитета, при инфицировании клинические проявления отсутствуют.

Легко переносят тропическую малярию также носители аномального гемоглобина S (серповидно-клеточная анемия) и лица с некоторыми другими генетически обусловленными аномалиями гемоглобина и ферментов эритроцитов (дефицит Г-6-ФДГ).

### ПРОФИЛАКТИКА

ВОЗ осуществляет борьбу с малярией в мире в рамках Программы «Обратить малярию вспять», принятой в 1998 г. В настоящее время для Европейского региона ВОЗ поставила новую цель — ликвидировать трёхдневную малярию (*P. vivax*) к 2010 г., а тропическую — к 2015 г. В РФ основные противомаларийные мероприятия регламентирует СанПин 3.2.1333-03. Наиболее важное звено в комплексе мероприятий — своевременное выявление и лечение источников инфекции. В планах борьбы с переносчиками предусматриваются энтомологические наблюдения в потенциальных очагах, гидротехнические мероприятия, обработка мест выплода комаров ларвицидами, обработка помещений имагицидами. Во время пребывания в местах, где распространена малярия, следует принимать меры предосторожности для защиты от укусов комаров. Необходимо проводить консультации граждан, выезжающих в эндемичные регионы, информировать их о правильной индивидуальной химиопрофилактике малярии.

Для индивидуальной **химиопрофилактики** малярии в районах, где отмечают резистентность *P. falciparum* к хлорохину, используют мефлохин. Его рекомендуют принимать один раз в неделю по 250 мг в течение всего периода пребывания в очаге, но не более 6 мес. Хлорохин применяют в очагах, где к нему остаются чувствительными *P. falciparum*, а также употребляют как средство химиопрофилактики четырёхдневной, трёхдневной и овале-малярии. В некоторых эндемичных районах применяют саварин<sup>®</sup>, содержащий в одной таблетке 200 мг прогунанила основания и 50 мг хлорохина. В соответствии с существующими правилами, препараты следует принимать до въезда в очаг, весь период пребывания в очаге в сезон, когда существует риск заражения, и в течение 4 нед после выезда из очага. Прибывшим из высокоэндемичного региона для профилактики поздних рецидивов трёхдневной и овале-малярии дополнительно назначают примахин в дозе 0,25 мг/кг (основания) в течение 14 дней. Хотя химиопрофилактика не всегда предупреждает развитие болезни, она может предотвратить тяжёлое течение малярии и летальный исход.

### ПАТОГЕНЕЗ

Вся клиническая картина малярии обусловлена эритроцитарной шизогонией — ростом и размножением в крови бесполой эритроцитарной формы паразита. Тканевая шизогония клинически не проявляется.

Маларийный приступ связан с завершением эритроцитарной шизогонии, массовым распадом эритроцитов и попаданием в кровь большого числа мерозоитов, продуктов метаболизма паразитов, обладающих пирогенными и токсическими свойствами, которые провоцируют развитие лихорадочной реакции. Ввиду

цикличности эритроцитарной шизогонии лихорадочные приступы повторяются каждые 48 ч при трёхдневной, оvale- и тропической малярии и через 72 ч при четырёхдневной. В организм человека при заражении попадает гетерогенная популяция малярийных паразитов, и шизогония в начальном периоде протекает асинхронно, из-за этого тип лихорадки может быть неправильным. По мере формирования иммунных реакций способность к паразитированию в эритроцитах сохраняется у одной главной генерации плазмодиев, определяющей свойственный данному виду ритм лихорадки. Только при тропической малярии может быть несколько (2–3) основных генераций плазмодиев, поэтому лихорадка чаще носит неправильный характер.

Анемия, характерная для малярии, — следствие разрушения эритроцитов находящимися в них паразитами. Известно, что *P. vivax* и *P. ovale* внедряются преимущественно в молодые эритроциты, *P. malariae* — в зрелые. *P. falciparum* инфицирует эритроциты разной степени зрелости, что способствует более значительному их поражению и гемолизу, поэтому при тропической малярии в генезе анемии гемолиз играет ведущую роль. Дополнительными факторами гемолиза эритроцитов выступают также аутоиммунные механизмы, повреждающие неинфицированные эритроциты. Развивающаяся при малярии гиперплазия ретикулоэндотелиальных элементов селезёнки угнетает гемопоэз, что усиливает анемию и тромбоцитопению.

Увеличение печени и селезёнки вначале обусловлено застойными явлениями в органах, но вскоре в них происходит лимфоидная и ретикулоэндотелиальная гиперплазия. В результате гемолиза эритроцитов, а также поражения гепатоцитов развивается желтуха. Уменьшение всасывания углеводов и торможение глюконеогенеза в печени вызывает гипогликемию. Активация анаэробного гликолиза приводит к накоплению лактата в крови, цереброспинальной жидкости и возникновению лактат-ацидоза, что служит одной из причин тяжёлого течения тропической малярии.

При тропической малярии изменяются свойства эритроцитов, вследствие чего нарушается микроциркуляция (цитoadгезия, секвестрация, розеттинг). Цитoadгезия — приклеивание поражённых эритроцитов к эндотелиальным клеткам, причина секвестрации в капиллярах и посткапиллярных венах. Основную роль в цитoadгезии отводят специфическим белкам-лигандам (их экспрессия на поверхности эритроцитов индуцируется паразитом) и рецепторам, находящимся на наружной поверхности эндотелиальных клеток. Закупорка сосудов вызывает ишемию поражённых органов. На мембранах эритроцитов возникают протуберанцы (кнобы), которые контактируют с выростами в форме псевдоподий, образующимися на эндотелиальных клетках. Некоторые разновидности *P. falciparum* вызывают прилипание здоровых эритроцитов к инфицированным — в результате образуются «розетки». Эритроциты становятся ригидными, что ухудшает реологические свойства крови и усугубляет нарушение микроциркуляции. Важный повреждающий фактор — гипоксия, вызванная недостаточной кислородно-транспортной функцией заражённых эритроцитов. Наименее устойчива к гипоксии ткань мозга, что способствует развитию церебральной малярии. Возникают нарушения в свёртывающей системе крови: при тяжёлой тропической малярии наблюдают признаки ДВС-синдрома тромбоцитопении и гипофибриногемии. Определённую роль в патогенезе тропической малярии отводят генерализованной неспецифической воспалительной реакции. Поражение сосудов вызывается в основном действием медиаторов воспаления. Наиболее активны продукты перекисного окисления липидов и протеазы, выделяемые гранулоцитами. В патогенезе тяжёлой малярии значительное внимание уделяют цитокинам, в частности ФНО и ИЛ (ИЛ-2 и ИЛ-6). Наиболее характерные изменения при тяжёлой тропической малярии возникают в головном мозге, где наблюдают отёк, набухание вещества



мозга, периваскулярные и периганглионарные разрастания нейроглии (гранулёмы Дюрка). Капилляры блокируются инвазированными эритроцитами и паразитами; наблюдаются обширные гемостазы. Развивается периваскулярный отёк с геморрагиями и очаговыми некрозами. На основании патологоанатомической картины можно заключить, что в случаях малярийной комы развивается специфический менингоэнцефалит.

Малярийная инфекция способна дезорганизовать иммунный ответ хозяина, что запускает каскад иммунопатологических реакций. Фиксация иммуноглобулинов и комплемента на базальных мембранах клубочков вызывает острую нефропатию. Нефротический синдром, развивающийся у больных четырёхдневной малярией, относят к иммунокомплексным гломерулопатиям.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

С учётом видовых особенностей малярийных паразитов и соответствующих различий клинических проявлений выделяют четыре формы малярии: трёхдневную (*vivax*-малярия, *malaria tertiana*), четырёхдневную (*malaria quartana*), тропическую (*falciparum*-малярия, *malaria tropica*), трёхдневную овале-малярию (*ovale-malaria*).

По рекомендации ВОЗ различают малярию неосложнённую, тяжёлую и осложнённую. Злокачественные формы малярии и осложнения характерны в основном для инфицирования *P. falciparum*. Болезнь, вызванная *P. vivax*, *P. ovale* и *P. malariae*, как правило, имеет доброкачественное течение.

Течение первичной малярии включает начальный период заболевания, период разгара болезни и реконвалесценции. Без лечения или при неполноценной этиотропной терапии болезнь переходит в период рецидивного течения. Различают рецидивы экзоэритроцитарные и эритроцитарные, по времени развития — ранние и поздние. Эритроцитарные рецидивы наблюдают при заражении всеми видами плазмодиев. Ранние возникают в течение 2 мес после первичных приступов; рецидивы, развивающиеся в более поздние сроки, относятся к поздним. Без лечения или при неправильном лечении трёхдневной и овале-малярии наступает «затишье» длительностью 6–11 мес с исчезновением паразитов из крови и клиническим благополучием. Затем следуют поздние рецидивы (обусловленные активацией гипнозоитов в печени), без лечения снова сменяющиеся латентным периодом, после чего заболевание опять рецидивирует.

*P. falciparum* живут в организме человека (без лечения) до 1,5 лет, *P. vivax* и *P. ovale* — до 3 лет, *P. malariae* — многие годы, иногда пожизненно.

## Трёхдневная малярия

Инкубационный период составляет от 10–21 дня до 6–14 мес. Продромальные явления перед первичным малярийным приступом наблюдают редко, но они часто предшествуют рецидивам и выражаются чувством общего недомогания, слабостью, разбитостью, болями в поясничной области, конечностях, незначительным подъёмом температуры тела, ухудшением аппетита, головной болью. Продолжительность продромального периода в среднем составляет 1–5 дней.

Вначале температурная кривая носит неправильный характер (инициальная лихорадка), что связано с несинхронным выходом в кровь нескольких генераций *P. vivax*. В последующем начинаются типичные малярийные приступы с интермиттирующей трёхдневной лихорадкой, свидетельствующие о формировании основной генерация паразитов в крови. В малярийном лихорадочном приступе клинически отчётливо выражены три фазы, непосредственно следующие одна за другой: стадия озноба, жара и пота. Приступ начинается с озноба, его интенсивность может быть разной — от лёгкого познабливания до потрясающего озноба. В это время больной ложится в постель, безуспешно пробует согреться, но озноб



нарастает. Кожа становится сухой, на ощупь шероховатой или «гусиной», холодной, конечности и видимые слизистые цианотичными. Отмечают сильную головную боль, иногда рвоту, боли в суставах и поясничной области. Стадия озноба продолжается от нескольких минут до 1–2 ч, её сменяет стадия жара. Больной сбрасывает с себя одежду, бельё, но это не приносит ему облегчения. Температура тела достигает 40–41 °С, кожные покровы становятся сухими и горячими, лицо краснеет. Головная боль, боли в поясничной области и суставах усиливаются, возможны бред и спутанность сознания. Стадия жара продолжается от одного до нескольких часов и сменяется периодом потоотделения. Температура критически падает, потоотделение нередко профузное, поэтому больному приходится неоднократно менять бельё. Ослабленный перенесённым приступом, он вскоре засыпает. Продолжительность приступа составляет 6–10 ч. Характерным считают наступление приступов болезни в утренние и дневные часы. После приступа начинается период апиреksии, длящийся около 40 ч. После 2–3 температурных приступов отчётливо увеличиваются печень и селезёнка. Изменения в крови: анемия, развивающаяся постепенно со второй недели болезни, лейкопения, нейтропения с палочкоядерным сдвигом влево, относительный лимфоцитоз, анэозинофилия и повышенная СОЭ.

При естественном течении болезни без этиотропного лечения после 12–14 приступов (4–6 нед) интенсивность лихорадки уменьшается, приступы постепенно угасают, размеры печени и селезёнки сокращаются. Однако спустя 2 нед—2 мес возникают ранние рецидивы, характеризующиеся синхронной температурной кривой, увеличением печени и селезёнки, анемией. В последующем с нарастанием иммунитета паразиты исчезают из крови и наступает латентный период. Если в это время не провести лечение гистозиотропными препаратами, то через 6–8 мес (а иногда спустя 1–3 года) происходит активация «дремлющих» тканевых форм паразитов и развиваются отдалённые рецидивы. Они характеризуются острым началом, более лёгким течением, ранним увеличением селезёнки, коротким числом приступов (до 7–8), меньшей интенсивностью и длительностью паразитемии, наличием гаметоцитов в крови.

### Овале-малярия

По многим клинико-патогенетическим признакам сходна с трёхдневной vivax-малярией. Инкубационный период 11–16 дней. При овале-малярии наблюдают склонность возбудителя к первичной латенции. При этом длительность инкубационного периода может растянуться на 2 мес—2 года и более. В клинической картине сначала преобладает интермиттирующая трёхдневная лихорадка, реже она бывает ежедневной. Лихорадочные приступы чаще возникают в вечерние часы, а не в первой половине дня, как это свойственно другим формам малярии. Овале-малярию характеризует преимущественно лёгкое течение с небольшим количеством пароксизмов, протекающих без выраженного озноба и с менее высокой температурой на пике приступов. Характерно, что пароксизмы при первичной атаке очень часто прекращаются спонтанно. Это объясняется быстрым формированием стойкого иммунитета. Если не проводится лечение гистозиотропными препаратами, возможны 1–3 рецидива с межрецидивным интервалом от 17 дней до 7 мес.

### Четырёхдневная малярия

Протекает обычно доброкачественно. Инкубационный период от 3 до 6 нед. Продромальные симптомы наблюдают редко. Начало болезни острое. С первого приступа устанавливается интермиттирующая лихорадка с периодичностью приступов через 2 дня. Пароксизм обычно начинается в полдень, средняя его продолжительность составляет около 13 ч. Период озноба длительный и резко выраженный. Период жара продолжается до 6 ч, его сопровождают головная

боль, миалгия, артралгия, иногда тошнота, рвота. Иногда больные беспокойны и бредят. В межприступный период состояние больных удовлетворительное. Анемия, гепатоспленомегалия развиваются медленно — не ранее чем через 2 нед после начала болезни. При отсутствии лечения наблюдается 8–14 приступов, но процесс эритроцитарной шизогонии на низком уровне длится многие годы. Чаще всего инфекция протекает в форме паразитоносительства без активизации эритроцитарной шизогонии, что делает таких лиц потенциально опасными донорами. В эндемичных очагах четырёхдневная малярия служит причиной нефротического синдрома с неблагоприятным прогнозом у детей.

### Тропическая малярия

Наиболее тяжёлая форма малярийной инфекции. Инкубационный период составляет 8–16 дней. В конце его у части неиммунных лиц отмечают продромальные явления продолжительностью от нескольких часов до 1–2 дней: недомогание, слабость, разбитость, ломота в теле, миалгия и артралгия, головная боль. У большинства больных тропическая малярия начинается остро, без продромального периода, с подъёма температуры тела до 38–39 °С. Если в инфицированном организме у нескольких генераций *P. falciparum* циклы эритроцитарной шизогонии заканчиваются не одновременно, клинически это часто выражается отсутствием циклической периодичности лихорадочных приступов. Приступы, протекающие с поочерёдной сменой фаз, начинаются с озноба продолжительностью от 30 мин до 1 ч. В этот период кожные покровы при осмотре бледные, холодные на ощупь, нередко с шероховатостью по типу «гусиной кожи». Озноб сопровождается подъёмом температуры тела до 38–39 °С. С прекращением озноба наступает вторая фаза пароксизма — жар. У больных возникает лёгкое ощущение тепла, иногда они испытывают чувство истинного жара. Кожные покровы становятся горячими на ощупь, лицо гиперемировано. Продолжительность этой фазы около 12 ч, её сменяет слабо выраженная потливость. Температура тела падает до нормальных и субнормальных цифр и через 1–2 ч повышается снова. В некоторых случаях начало тропической малярии сопровождают тошнота, рвота, диарея. Иногда регистрируют катаральные симптомы со стороны верхних дыхательных путей: кашель, насморк, боли в горле. В более поздние сроки наблюдают герпетические высыпания на губах и крыльях носа. В острой стадии у больных отмечают гиперемию конъюнктивы, при тяжёлом течении заболевания её могут сопровождать петехиальные или более крупные субконъюнктивальные кровоизлияния.

В период разгара тропической малярии озноб менее выражен, чем в первые дни болезни, его продолжительность составляет 15–30 мин. Лихорадка продолжается сутками, периоды апиреksии регистрируют редко. При лёгком течении болезни температура тела на пике достигает 38,5 °С, продолжительность лихорадки 3–4 дня; при средней степени тяжести — соответственно 39,5 °С и 6–7 дней. Тяжёлое течение болезни характеризуется повышением температуры тела до 40 °С и выше, а продолжительность её составляет восемь и более дней. Длительность отдельных пароксизмов (а по существу наслоение нескольких) при тропической малярии доходит до 30–40 ч. Преобладает неправильный тип температурной кривой, реже наблюдают ремиттирующий, изредка — интермиттирующий и постоянный типы.

Увеличение печени обычно определяют на 3 день болезни, увеличение селезёнки — также с 3 дня, но его регистрируют чаще только перкуторно; чёткая пальпация становится возможной лишь на 5–6 день. При УЗИ органов брюшной полости увеличение размеров печени и селезёнки определяют уже на 2–3 день после того, как возникли клинические проявления тропической малярии. Нарушения пигментного обмена наблюдают только у больных с тяжёлым и реже среднетяжёлым течением тропической малярии. Более чем трёхкратное повы-

шение активности аминотрансфераз в сыворотке расценивают как показатель неблагоприятного прогноза. К метаболическим нарушениям при тропической малярии относят изменения в системе гемостаза и гипогликемию. Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы имеют функциональный характер, выражаются тахикардией, приглушённой сердечных тонов, гипотонией. Изредка выслушивают преходящий систолический шум на верхушке сердца. При тяжёлой форме болезни отмечают изменения на ЭКГ в виде деформации конечной части желудочкового комплекса: уплощение и обратную конфигурацию зубца *T*, снижение сегмента *ST*. Одновременно снижается вольтаж зубцов *R* в стандартных отведениях. У больных с церебральной формой изменения зубца *P* имеют тип *P-pulmonale*.

При тропической малярии часто наблюдают нарушения со стороны ЦНС, связанные с высокой лихорадкой и интоксикацией: головную боль, рвоту, менингизм, судороги, сонливость, иногда делириоподобный синдром, но сознание больного сохранено.

Характерные признаки среднетяжёлой и тяжёлой малярийной инфекции — гемолитическая анемия и лейкопения, в лейкоцитарной формуле отмечают эозино- и нейтропению, относительный лимфоцитоз. При тяжёлых формах болезни возможен нейтрофильный лейкоцитоз; СОЭ постоянно и значительно повышена. Тромбоцитопения — признак, типичный для всех видов малярии. Как и при других инфекционных болезнях, у больных наблюдают преходящую протеинурию.

Рецидивирующее течение тропической малярии обусловлено либо неполноценным этиотропным лечением, либо наличием резистентности *P. falciparum* к используемым химиопрепаратам. Естественное течение тропической малярии с благоприятным исходом продолжается не более 2 нед. При отсутствии этиотропной терапии через 7–10 дней возникают рецидивы.

Беременность — общепризнанный фактор риска при тропической малярии. Это связано с более высокой заболеваемостью беременных, со склонностью к тяжёлым клиническим формам, с риском для здоровья и жизни ребёнка, с ограниченным терапевтическим арсеналом. Тропическую малярию у детей первых пяти лет следует считать потенциально смертельной болезнью. У детей младших возрастных групп (до 3–4 лет), особенно у детей грудного возраста, малярия отличается своеобразной клинической картиной: в ней отсутствует самый яркий клинический симптом — малярийный пароксизм. В то же время наблюдают такие симптомы, как судороги, рвота, понос, боли в животе, с быстро прогрессирующим ухудшением состояния ребёнка. Появление судорог и других мозговых симптомов не обязательно означает развитие церебральной малярии — это нередко один из симптомов нейротоксикоза. Паразитемия у детей младшего возраста обычно высокая: *P. falciparum* способны поражать до 20% эритроцитов. Болезнь может быстро приобрести злокачественное течение и закончиться смертью ребёнка.

### Осложнения

Регистрируют во всех стадиях тропической малярии. Прогностически неблагоприятные клинические признаки, указывающие на возможность развития злокачественной формы малярии, — ежедневная лихорадка, отсутствие апирексии между приступами, сильная головная боль, генерализованные судороги, повторяющиеся чаще двух раз за 24 ч, децеребрационная ригидность, гемодинамический шок (систолическое АД ниже 70 мм рт.ст. у взрослого и менее 50 мм рт.ст. у ребёнка). Об этом свидетельствуют также высокая паразитемия (более 100 тыс *P. falciparum* в 1 мкл крови), выявление различных возрастных стадий паразита в периферической крови, наличие гаметоцитов, нарастающий лейкоцитоз (более  $12,0 \times 10^9/\text{л}$ ). Прогностически неблагоприятны также гипогликемия менее 2,2 ммоль/л, деком-

пенсированный метаболический ацидоз, более чем трёхкратное повышение активности аминотрансфераз в сыворотке, а также снижение уровня глюкозы в спинномозговой жидкости и уровень лактата более 6 ммоль/л.

Тяжёлые поражения ЦНС при тропической малярии объединены под названием «**церебральная малярия**», её основной признак — развитие коматозного состояния. **Малярийная кома** бывает осложнением первичной, повторной и рецидивирующей малярии, но чаще её наблюдают при первичной малярии, преимущественно у детей, беременных и у лиц молодого и среднего возраста. В клинической картине церебральной малярии выделяют три периода: оглушение, сопор и истинную кому.

Стадия оглушения характеризуется психической и физической вялостью пациента, быстрым истощением. Он ориентируется во времени и пространстве, но в контакт вступает неохотно, отвечает на вопросы односложно, быстро утомляется. Сухожильные рефлексы сохранены.

Стадия сопора выражается глубокой прострацией больного с редкими проблесками сознания. Возможны атаксия, амнезия, судороги, иногда эпилептиформного характера. Роговичные рефлексы сохранены, зрачки нормальные. Сухожильные рефлексы повышены, возникают патологические рефлексы.

При коме больной находится без сознания, на внешние раздражители не реагирует. Наблюдают нарушение конвергенции, расходящееся косоглазие, плавающие движения глазных яблок при открытых веках (как будто больной осматривает потолок), горизонтальный и вертикальный нистагм, паралич VI пары черепных нервов; сухожильные и брюшные рефлексы отсутствуют, резко нарушены вегетативные функции. Выражены менингеальные симптомы и патологические рефлексы Бабинского, Россолимо и др. Отмечают недержание мочи и кала. При спинномозговой пункции обнаруживают повышение внутричерепного давления без выраженных нарушений белкового и клеточного состава ликвора. В толстой капле и мазке крови больных коматозной малярией определяют высокую степень паразитемии с различными возрастными стадиями *P. falciparum*. Вместе с тем известны случаи летальных исходов церебральной малярии при очень низком уровне паразитемии. Церебральную малярию у детей нередко сопровождает анемия. Анемия усугубляет неврологическое и соматическое состояние ребёнка. При эффективном лечении сознание возвращается обычно внезапно.

При церебральной малярии возможно развитие психозов как следствий дистрофических изменений в паренхиме мозга. В остром периоде психозы протекают в виде делирия, аменции, эпилептических припадков, маниакальных состояний. Для постмалярийных психозов характерны депрессия, психическая слабость, истерия, шизофреноподобные синдромы, у детей — временная задержка психического развития. Иногда наблюдают отдалённые последствия церебральной малярии: гемиплегию, атаксию, очаговую симптоматику со стороны черепных нервов, экстрапирамидные нарушения, моно- и полиневриты.

Частое осложнение всех форм малярийной инфекции — **гипохромная анемия**. Тяжёлую анемию диагностируют в случаях, когда гематокрит падает ниже 20%, а уровень гемоглобина менее 50 г/л.

Серьёзное проявление малярии — развитие ДВС-синдрома, проявляющегося кровоточивостью дёсен, кровоизлияниями в сетчатку глаз, спонтанными носовыми и желудочно-кишечными кровотечениями.

ОПН диагностируют при олигурии менее 400 мл/сут у взрослого и менее 12 мл/кг у детей при отсутствии эффекта от фуросемида, повышении уровня креатинина в сыворотке свыше 265 ммоль/л, мочевины — более 21,4 ммоль/л, гиперкалиемии.

**Гемоглобинурийная лихорадка** — следствие массивного внутрисосудистого гемолиза как при интенсивной инвазии, так и в результате применения некоторых противомалярийных препаратов (хинина, примахина, сульфаниламидов) у лиц

с дефицитом фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. При тяжёлой её форме развиваются интенсивная желтуха, выраженный геморрагический синдром, анемия и анурия, сопровождающиеся ознобом, лихорадкой (40 °С), болями в поясничной области, повторной рвотой жёлчью, миалгией, артралгией. Моча приобретает тёмно-коричневый цвет, что обусловлено наличием оксигемоглобина. Число эритроцитов в тяжёлых случаях снижено до  $1 \times 10^{12}$ /л, а уровень гемоглобина — до 20–30 г/л. Паразитов в крови при малярийной гемоглобинурии очень мало или их вовсе не обнаруживают. При быстрой отмене противомалярийного препарата, вызвавшего гемолиз эритроцитов, состояние больного улучшается без серьёзных последствий. В тяжёлых случаях из-за развития ОПН прогноз может быть неблагоприятным.

**Малярийный алгид** характеризуется клиническими проявлениями, свойственными ИТШ: нарушениями гемодинамики, микроциркуляции, нарушениями в системе гемостаза, полиорганной недостаточностью и гипотермией. В отличие от церебральной малярии сознание сохранено, хотя в дальнейшем возможно развитие комы. Алгид может развиваться на фоне отёка лёгких, метаболического ацидоза и резкого обезвоживания. Отмечают высокий уровень паразитемии. Прогноз во многом зависит от своевременного и правильного лечения.

Острый **отёк лёгких** у больных тропической малярией часто приводит к летальному исходу. Механизм этого тяжелейшего осложнения окончательно не изучен. Отёк лёгких бывает спровоцирован избыточной регидратацией, однако он может развиваться и на фоне нормального давления в малом круге кровообращения. В настоящее время большинство исследователей рассматривают ОДН при тропической малярии как проявление РДС взрослых.

Редкое, но грозное осложнение при любой клинической форме малярии с гиперреактивной спленомегалией или без неё — разрыв селезёнки. Разрыв может быть вызван перекруткой ножки селезёнки с острым застоем крови и развитием субкапсулярной гематомы.

При тропической малярии возможны поражения роговой оболочки глаза, ирит, иридоциклит, помутнение стекловидного тела, неврит зрительного нерва, хориоретинит и кровоизлияния в сетчатку, есть сообщения о параличе глазных мышц, вызванном поражением III, IV и VI пар черепных нервов, о параличе аккомодации.

## ДИАГНОСТИКА

Диагноз основывается на эпидемиологических данных (пребывание в очаге малярии, отсутствие или недостаточность химиопрофилактики), на клинической картине болезни (характерные приступы) и подтверждается лабораторными исследованиями. Основной метод лабораторной диагностики малярии — микроскопическое исследование препаратов крови (методы толстой капли и тонкого мазка), окрашенных по Романовскому–Гимзе (см. МУ 3.2.987-00 «Паразитологическая диагностика малярии»). Обследованию на малярию подлежат лихорадящие больные с неустановленным диагнозом в течение 3 дней в эпидемический сезон и 5 дней в остальное время года; больные с продолжающимися периодическими подъёмами температуры тела, несмотря на проводимое лечение в соответствии с установленным диагнозом; реципиенты крови при повышении температуры тела в последние 3 мес после переливания; лица, проживающие в активном очаге, при любом повышении температуры тела. Следует учитывать, что при первых приступах малярии количество паразитов в периферической крови невелико, поэтому необходимо максимально тщательное исследование. С низкой паразитемией малярия протекает также у лиц, принимавших до заболевания противомалярийные препараты с профилактической целью (супрессивная терапия) или препараты (тетрациклин, сульфанилами-

ды), оказывающие подавляющее действие на плазмодии малярии. Забор крови для исследования рекомендуют производить как в период лихорадки, так и во время апиреksии. Для выявления паразитов исследуют толстую каплю, так как объём крови в ней в 30–40 раз больше, чем в тонком мазке. При высокой паразитемии возбудитель малярии обнаруживают и при исследовании тонкого мазка. Особенности морфологии и тинкториальные свойства (окрашиваемости) разных возрастных стадий бесполой форм в эритроцитах хорошо различимы в тонком мазке. Определять вид паразита обязательно: это особенно важно для *P. falciparum*. При неосложнённой тропической малярии *P. falciparum* в периферической крови наблюдают только в стадии молодых кольцевидных трофозоитов. При первичной инфекции более зрелые стадии паразита в периферической крови обнаруживают, когда болезнь имеет тяжёлое злокачественное течение. Паразитемия нарастает быстрее, чем при инфекции другими видами возбудителей. Гаметоциты *P. falciparum* созревают медленно, но живут долго (до 6 нед), в то время как гаметоциты других видов погибают спустя несколько часов после своего созревания. Обнаруженные при тропической малярии гаметоциты помогают определить период болезни: в раннем периоде (при неосложнённом течении) выявляют только кольцевидные трофозоиты, в период разгара — кольца и гаметоциты (при первичном заражении при отсутствии лечения это свидетельствует, что болезнь длится не менее 10–12 дней); в периоде реконвалесценции находят только гаметоциты. В процессе лечения определяют уровень паразитемии в периферической крови в динамике. Через сутки после начала этиотропного лечения он должен снизиться на 25% и более, а на 3-й день не должен превышать 25% от исходного. Наличие паразитов в препарате крови на 4-й день после начала лечения при соблюдении всех условий успешного лечения — признак резистентности возбудителя к применяемому препарату.

В последние годы в эндемичных очагах для быстрого получения предварительного ответа используют экспресс-тесты (иммунохроматографические методы), основанные на обнаружении специфического белка HRP-2а и фермента pLDH *P. falciparum*. Испытания одного из известных экспресс-тестов KAT-P.F. («KAT MEDICAL», ЮАР) показали высокую эффективность и специфичность в отношении *P. falciparum*. Сопоставление результатов экспресс-теста, микроскопии и ПЦР показало, что его диагностическая эффективность достигает 95–98%. Использование экспресс-тестов позволяет узнавать результат уже через 10 мин. Постановку реакции персонал лаборатории может освоить за 1–2 ч. Экспресс-методы дают возможность осуществлять самодиагностику людям, живущим или путешествующим в эндемичных регионах, их можно проводить в полевой обстановке. В России применение экспресс-методов диагностики малярии пока ограничено отдельными клиническими исследованиями.

В современных условиях, особенно при массовых исследованиях, особое значение приобретает метод ПЦР, основанный на детекции ДНК малярийного паразита. С помощью метода можно определять носительство при низкой паразитемии и смешанную инфекцию разными видами плазмодиев, а также дифференцировать рецидив лекарственно-устойчивой *falciparum*-малярии от реинфекции *P. falciparum*. В настоящее время его применяют в основном в эпидемиологических исследованиях.

В зависимости от остроты проявления болезни и её длительности малярию необходимо дифференцировать от гриппа и других ОРВИ, тифопаратифозных заболеваний, лихорадки денге, паппатачи, тропических ГЛ, жёлтой лихорадки, вирусных гепатитов, сепсиса, лептоспироза, острого бруцеллёза, спирохетозов, ПТИ, амёбного абсцесса печени, острого пиелонефрита, лимфогранулематоза, гемолитической анемии. Малярийную кому дифференцируют от комы другой этиологии.



**ЛЕЧЕНИЕ**

Лечение включает купирование острых приступов болезни, предотвращение рецидивов и гаметоносительства, а также восстановление нарушенных функций организма. Противомаларийные препараты в зависимости от их воздействия на ту или иную стадию развития паразита разделяют на следующие группы: гематошизотропные средства, действенные в отношении бесполой эритроцитарных стадий плазмодиев; гистошизотропные средства, эффективные в отношении бесполой тканевых стадий плазмодиев; гамотропные препараты, вызывающие гибель гаметоцитов в крови больного или нарушающие созревание гамонтов и образование спорозоитов в организме комара.

Этиотропное лечение больных малярией следует назначать сразу после установления клинико-эпидемиологического диагноза и взятия крови для паразитологического исследования.

Применяемые в настоящее время препараты относят к шести группам химических соединений: 4-аминохинолинам (хлорохин — делагил<sup>®</sup>, хлорохина фосфат<sup>®</sup>, нивахин<sup>®</sup>), хинолинметанолам (хинин — хинин дигидрохлорид<sup>®</sup>, хинин сульфат<sup>®</sup>; хинимакс<sup>®</sup>; мефлохин), фенантренметанолам (халфан<sup>®</sup>, галофантрин<sup>®</sup>), производным артемизинина (артесунат<sup>®</sup>, артемизинин<sup>®</sup>, артеэтер<sup>®</sup>), антиметаболитам (прогуанил), 8-аминохинолинам (примахин, тафенохин<sup>®</sup>). Кроме того, применяют комбинированные противомаларийные препараты: саварин<sup>®</sup> (хлорохин + прогуанил), маларон<sup>®</sup> (атовахон + прогуанил), коартем<sup>®</sup> или риамет<sup>®</sup> (артемизинин + люмефантрин). В России производят только примахин.

При обнаружении у пациента *P. vivax*, *P. ovale* или *P. malariae* применяют препараты из группы 4-аминохинолинов, чаще всего хлорохин (делагил<sup>®</sup>). Схема лечения: первые два дня препарат применяют в суточной дозе 10 мг/кг основания (четыре таблетки делагила<sup>®</sup> за один приём), на 3-й день — 5 мг/кг (две таблетки делагила<sup>®</sup>) однократно. Есть отдельные сообщения о резистентности штаммов *P. vivax* к хлорохину в Бирме, Индонезии, Папуа-Новой Гвинее и в Вануату. В таких случаях лечение следует проводить мефлохином или хинином по схеме лечения неосложнённой малярии (табл. 19-2). Приступы прекращаются через 24–48 ч, а паразиты исчезают из крови через 48–72 ч после начала приёма хлорохина.

Для радикального излечения (предупреждение отдалённых рецидивов) при малярии, вызванной *P. vivax* или *P. ovale*, по окончании курса хлорохина применяют тканевый шизонтоцид — примахин. Его принимают в течение 14 дней в дозе 0,25 мг/кг (основания) в сутки. Штаммы *P. vivax*, резистентные к примахину (так называемые штаммы типа Чессон), встречаются на островах Тихого океана и в странах Юго-Восточной Азии. В этих случаях одна из рекомендуемых схем — приём примахина в дозе 0,25 мг/кг в сутки в течение 21 дня.

При обнаружении *P. falciparum* в крови неиммунных лиц в случаях нетяжёлого течения препараты выбора, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, — мефлохин и производные артемизинина (артемизинин<sup>®</sup>, артемизинин<sup>®</sup>, артеэтер<sup>®</sup>); можно использовать также галофантрин<sup>®</sup>. При отсутствии мефлохина и галофантрин<sup>®</sup> и/или наличии противопоказаний к использованию этих препаратов назначают хинин в комбинации с антибиотиками (тетрациклин, доксициклин). Тетрациклин принимают по 0,5 г два раза в сутки в течение 7–10 дней; его можно заменить доксициклином в суточной дозе 0,1 г, длительность приёма 7–10 дней. В регионах, где *P. falciparum* резистентны к мефлохину и хинину, для лечения неосложнённой тропической малярии рекомендуют использовать комбинацию мефлохина с препаратами артемизинина (артесунат<sup>®</sup>, артемизинин<sup>®</sup>). Эффективно лечение неосложнённой тропической малярии комбинацией фансидара<sup>®</sup> и артемизинина<sup>®</sup>. Препараты артемизинина широко используются для лечения полирезистентной тропической малярии в Юго-Восточной Азии, ряде стран Южной Америки и Африки. Они очень быстро действуют как на кровяные стадии, так и на гаметоциты. Однако эти



препараты быстро выводятся из организма, поэтому возникают рецидивы малярии. Более целесообразно назначать их в комбинации с мефлохином в следующих дозах:

- ✦ артесунат<sup>р</sup>: 4 мг/кг два раза в сутки в течение 3 дней; мефлохин: 15 мг/кг однократно на 2-й день или в дозе 25 мг/кг в два приёма на 2-й и 3-й день;
- ✦ артемизинин<sup>р</sup>: 3,2 мг/кг один раз в сутки в течение 3 дней; мефлохин: 15 мг/кг однократно на 2-й день или в дозе 25 мг/кг в два приёма на 2-й и 3-й день.

**Таблица 19-2.** Схемы лечения неосложнённой малярии

Препарат	Схемы применения		
	первая доза, мг/кг	последующие дозы, мг/кг (интервал, ч)	длительность курса, дней
Хлорохин	10 (основания)	10 — 1–2 день 5 — 3 день	3
Фансидар* (сульфадоксин + пириметамин)	2,50+1,25	–	1
Хинин, кинимакс <sup>р</sup> , киноформ <sup>р</sup>	10 (основания)	7,5 (8)	7–10
Мефлохин	15 (основания)	–	1
Галофантрин <sup>р</sup>	8 (соли)	8 (6)	1
Артесунат <sup>р</sup>	4	2 (12)	7
<b>Артемизинин<sup>р</sup></b>	3,2	1,6 (24)	7,0
Хинин + тетрациклин	10,0+1,5	10,0 (8)+5,0 (6)	10,0+7,0
Коартем <sup>р</sup> (артемизинин + люмефантрин)	1,3+8,0	1,3+8,0 (8)	3,0

Когда не установлен вид возбудителя, лечение рекомендуют проводить по схемам лечения тропической малярии. При появлении у пациента рвоты ранее чем через 30 мин после приёма внутрь назначенного противомаларийного препарата следует повторно принять ту же дозу. Если рвота возникла через 30–60 мин после приёма таблеток, то дополнительно назначают половину дозы этого препарата.

Пациентов с тяжёлой формой тропической малярии необходимо госпитализировать в палату интенсивной терапии или реанимационное отделение. Средством выбора для лечения тяжёлой тропической малярии остаётся хинин. При лечении осложнённых форм (церебральная малярия, алгид), первую дозу (7 мг/кг) основания хинина вводят внутривенно в течение 30 мин. Затем вводят ещё 10 мг/кг внутривенно капельно в течение 4 ч. Таким образом, пациент получает 17 мг/кг основания хинина в течение первых 4,5 ч после начала лечения. По другой схеме первоначальную дозу 20 мг/кг основания хинина вводят в течение 4 ч. Обе схемы пациенты переносят удовлетворительно — без сердечно-сосудистых или других нарушений. Поддерживающую дозу 10 мг/кг основания хинина назначают с интервалами 8 ч, длительность введения составляет 1,5–2 ч. Целесообразно комбинировать хинин с тетрациклином (250 мг четыре раза в сутки в течение 7 дней) либо с доксициклином (0,1 г в сутки в течение 7–10 дней). Для лечения детей рекомендуют вводить ударную дозу (15 мг/кг) основания хинина внутривенно капельно в 5% растворе глюкозы в течение 4 ч. Поддерживающую дозу (10 мг/кг)

вводят в течение 2 ч с интервалом в 12 ч. Такую же дозу применяют и при внутримышечном введении, но хинин рекомендуют разводить в пять раз в дистиллированной воде и распределять на две инъекции в разные ягодицы.

В качестве альтернативного препарата для лечения осложнённой формы тропической малярии используют артемизинин<sup>90</sup> в суточной дозе 3,2 мг/кг в первый день лечения. В последующие шесть дней его вводят в дозе 1,6 мг/кг внутримышечно в комбинации с одной дозой мефлохина.

Пациентам с тяжёлыми и осложнёнными формами малярии назначают интенсивную патогенетическую терапию. При проведении регидратации следует опасаться отёка лёгких и мозга, однако не менее опасно и состояние гиповолемии. При безуспешной регидратации у таких пациентов возможны недостаточность тканевой перфузии, ацидоз, гипотензия, шок и почечная недостаточность. Развивающаяся анемия обычно не угрожает жизни пациента, но если гематокрит снижен до 15–20%, то следует перелить эритроцитарную массу или цельную кровь. Переливание свежей цельной крови или концентратов факторов свёртывания и тромбоцитов применяют при ДВС-синдроме. При гипогликемии следует прибегнуть к внутривенному введению 40% раствора глюкозы.

Основу лечения при отёке мозга составляют дезинтоксикация, дегидратация, борьба с гипоксией мозга и дыхательными расстройствами (оксигенотерапия, ИВЛ). По показаниям вводят противосудорожные средства. Опыт лечения церебральной малярии доказал неэффективность и даже опасность применения осмотических диуретиков; декстранов с низкой молекулярной массой; адреналина<sup>41</sup>; простациклина; пентоксифиллина; циклоспорина; гипериммунных сывороток. Не рекомендуют также проводить гипербарическую оксигенацию.

При развитии ОПН или острой почечно-печёночной недостаточности суточную дозу хинина следует уменьшать до 10 мг/кг из-за возможной кумуляции препарата и вводить растворы со скоростью 20 капель в минуту. В начальном периоде ОПН проводят форсированный диурез, а при отсутствии эффекта и нарастании азотемии — гемодиализ или перитонеальный диализ, обычно дающие хороший результат. При развитии гемоглобинурийной лихорадки отменяют препарат, вызвавший гемолиз. При необходимости его заменяют другим противомалярийным ЛС, одновременно назначают глюкокортикоиды (преднизолон 1–2 мг/кг), дезинтоксикационную терапию.

При разрыве селезёнки, развивающемся обычно в случаях быстрого и значительного увеличения органа, показано экстренное хирургическое вмешательство.

Для лечения рецидивов тропической малярии подбирают ранее не применявшийся препарат либо используют прежний, но в комбинации с другими противомалярийными ЛС. Гаметоносительство устраняют примахином в течение 1–3 дней в обычных терапевтических дозах.

Эффективность лечения контролируют, исследуя толстую каплю крови с подсчётом паразитемии в 1 мкл. Эти исследования выполняют ежедневно с 1-го по 7-й день после начала этиотропного лечения. Если паразиты за это время исчезают, дальнейшие исследования препаратов крови проводят на 14-й, 21-й и 28-й дни после начала лечения.

## Прогноз

В большинстве случаев смертность обусловлена тропической малярией, а точнее, её церебральной формой, встречающейся в 10% случаев тяжёлого течения *falciparum*-малярии. Летальные исходы от других видов малярии очень редки. Но и тропическая малярия при своевременной диагностике и правильном лечении заканчивается полным выздоровлением.

За пациентами, перенёвшими тропическую малярию, рекомендуют установить **диспансерное** наблюдение в течение 1–1,5 мес и с интервалом 1–2 нед проводить

паразитологическое исследование крови. Диспансеризацию больных, перенёсших малярию, вызванную *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, следует проводить в течение двух лет. Любое повышение температуры тела требует лабораторного исследования крови, чтобы своевременно выявить малярийные плазмодии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бронштейн А.М., Токмалаев А.К. Паразитарные болезни человека. Протозоозы и гельминтозы. — М.: Изд-во РУДН, 2002. — 230 с.
- Гордеев М.И., Ежов М.Н., Чудинов О.С. и др. ДНК-диагностика малярии в эндемичных районах Средней Азии // Мед. паразитология и паразитарные болезни. — 2006. — № 3. — С. 18–23.
- Иванова Т.Н., Токмалаев А.К., Малышев Н.А. Малярия в г. Москве и Московском регионе: современные проблемы и решения // Материалы четвёртой научно-практической конференции «Инфекционные болезни и антимикробные средства». — М., 2006. — С. 20–21.
- Лобан К.М., Полозок Е.С. Малярия. — М.: Изд-во РУДН, 1995. — 288 с.
- Лысенко А.Я., Владимова М.Г., Кондрашин А.В., Майори Д. Клиническая паразитология. Руководство. — Женева: ВОЗ, 2002. — 752 с.
- Лысенко А.Я., Кондрашин А.В., Ежов М.Н. Маляриология. — 2-е изд. — ВОЗ, 2003. — 512 с.
- Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы): Руководство для врачей / Под ред. В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. — СПб.: Фолиант, 2006. — 592 с.
- Попов А.Ф., Токмалаев А.К., Никифоров Н.Д. Малярия. — М.: Изд-во РУДН, 2004. — 271 с.
- Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы. СанПиН 3.2.1333-03. — М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора МЗ России, 2003. — 68 с.
- Рабинович С.А., Ком Л.Д., Ха Н.В. и др. Эффективность экспресс-теста КАТ-Р.Ф. («КАТ MEDICAL», ЮАР) среди популяций лекарственно-устойчивых паразитов // Мед. паразитология и паразитарные болезни. — 2006. — № 2. — С. 10–11.
- Токмалаев А.К., Ха Н.В., Рабинович С.А., Половинкина Н.А. Возможности применения метода Nested ПЦР для диагностики малярии // Проблема инфекции в клинической медицине. VIII съезд Итало-русского общества по инфекционным болезням. 5–6 декабря 2002 г. — СПб., 226 с.
- Тропические болезни: Учебник / Под ред. Е.П. Шуваловой. — 5-е изд., перераб. и доп. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2004. — 704 с.
- Gilles H.M. Management of severe and complicated malaria. — Geneva: WHO, 1991. — 56 p.
- Malaria // Tropical Disease Research. Progress 1995–1996. — Geneva: WHO, TDR, 1997. — P. 41–61.
- Manson's Tropical Diseases: 21st ed. / Ed. G.C. Cook, A.I. Zumla. — Lond.: Saunders Ltd., 2002. — 1864 p.
- WHO. Guidelines for the treatment of Malaria. — Geneva: WHO, 2006. — 261 p.

## ТОКСОПЛАЗМОЗ

Токсоплазмоз — зоонозное протозойное заболевание, характеризующееся хроническим течением, полиморфизмом клинических проявлений, преимущественным поражением ЦНС, органов зрения, печени и лёгких.

## КОДЫ ПО МКБ-10

B58. Токсоплазмоз.

Включено: инфекция, вызванная *Toxoplasma gondii*.

Исключено: врождённый токсоплазмоз (P37.1).

B58.0. Токсоплазмозная окулопатия.

B58.1. Токсоплазмозный гепатит (K77.0).

B58.2. Токсоплазмозный менингоэнцефалит (G05.2).

B58.3. Лёгочный токсоплазмоз (J17.3).

B58.8. Токсоплазмоз с поражением других органов.

## В58.9. Токсоплазмоз неуточнённый.

**ЭТИОЛОГИЯ**

Возбудитель — *Toxoplasma gondii* (подцарство *Protozoa*, тип *Apicomplexa*, отряд *Coccidia*, подотряд *Eimeriina*, семейство *Eimeriidae*).

В организме человека и животных *T. gondii* проходит несколько стадий развития: трофозоита (эндозоит, тахизоит), цисты (цистозоит, брадизоит) и ооцисты. Трофозоиты размером 4–7×2–4 мкм напоминают по форме полумесяц. Цисты покрыты плотной оболочкой, размером до 100 мкм. Ооцисты овальной формы, диаметром 10–12 мкм.

По данным генотипирования различают три группы штаммов токсоплазм. Представители первой группы вызывают врождённый токсоплазмоз у животных. У человека выявляют штаммы второй и третьей групп токсоплазм, причём представителей последней группы чаще обнаруживают у больных ВИЧ-инфекцией. Определена антигенная структура различных стадий развития токсоплазм и установлено, что трофозоиты и цисты имеют как общие, так и характерные только для каждой из них антигены.

*T. gondii* — облигатный внутриклеточный паразит, внедряющийся в эпителиальные клетки кишки и размножающийся в них посредством эндодиогении. Затем трофозоиты (тахизоиты) с током крови и лимфы попадают в другие органы и ткани (лимфатические узлы, печень, лёгкие и др.), где активно проникают в клетки. В поражённых клетках возникают скопления эндозоитов одной генерации, окружённые мембраной паразитофорной вакуоли (так называемые псевдооцисты). В результате ответной иммунной реакции хозяина паразиты исчезают из крови и в инфицированных клетках-мишенях формируются покрытые плотной оболочкой цисты. При хроническом течении заболевания *T. gondii* в виде расположенных внутриклеточно цист сохраняют жизнеспособность неопределённо долго. Цисты локализуются преимущественно в головном мозге, сердечной и скелетных мышцах, матке, глазах.

Основные хозяева *T. gondii* — представители семейства *Felidae* (кошачьи) одновременно могут быть и промежуточными хозяевами, поскольку в их организме токсоплазмы способны перемещаться из кишки в клетки различных органов. Посредством мерогонии паразит размножается в эпителиальных клетках кишки; в результате образуются мерозоиты. Часть из них даёт начало мужским и женским половым клеткам — гамонтам. После выхода из энтероцитов мужские гамонты многократно делятся, образуя микрогаметы («сперматозоиды»); из женских гамонтов формируются макрогаметы («яйцеклетки»). После оплодотворения формируется незрелая ооциста, которая с фекальными массами выводится в окружающую среду. При благоприятных условиях созревание ооцист (спорогония) продолжается от 2 сут до 3 нед. Зрелые цисты устойчивы к действию неблагоприятных факторов внешней среды и могут сохранять жизнеспособность до года и дольше.

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ**

Окончательные хозяева паразита — домашняя кошка и другие представители семейства кошачьих (рысь, пума, ягуар и др.). Промежуточные хозяева — различные виды грызунов, хищных сумчатых, насекомоядных, непарно- и парнокопытных, приматов, зайцеобразных и птиц, человек. Основное значение в распространении заболевания имеют кошки, которые в свою очередь заражаются, поедая грызунов, птиц, мясо домашних животных и проглатывая ооцисты. У животных возможен также трансплацентарный путь передачи возбудителя. Человек заражается пероральным путём при употреблении мяса, содержащего тканевые цисты (сырое или недостаточно термически обработанное); попадании ооцист из

окружающей среды (с продуктами или водой, при несоблюдении правил личной гигиены). Возможно заражение через повреждённую кожу и слизистые оболочки при тесном контакте с контаминированным животным сырьём (у работников мясокомбинатов, скотобоен и др.). Описаны случаи инфицирования при пересадке органов. Источник возбудителя для плода — только беременная с приобретённым токсоплазмозом. Передача возбудителя начинается с 3-го месяца беременности и достигает максимума в III триместре. У женщин, родивших инфицированного ребёнка, при последующих беременностях возбудитель плоду не передаётся.

Иммунитет при токсоплазмозе нестерильный, однако довольно напряжённый, и реинвазии не происходит. В большинстве случаев у людей без патологий иммунной системы результат заражения *T. gondii* — формирование здорового носительства.

Возбудитель встречается повсеместно. Степень инвазированности населения в разных странах колеблется в широких пределах (от 5–10 до 50% и больше); зависит от санитарно-гигиенических условий и особенностей питания населения. В развивающихся странах токсоплазмозом чаще заражается детское население, в развитых странах этот показатель выше у взрослых.

## МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

### Специфические

Основные мероприятия по предупреждению врождённого токсоплазмоза — своевременное обследование женщин детородного возраста и беременных в женских консультациях. У ВИЧ-инфицированных пациентов проводят первичную и вторичную профилактику токсоплазмоза. Цель первичной профилактики — предупредить заражение *T. gondii* или развитие токсоплазменного энцефалита у лиц с латентно протекающей формой заболевания. У ВИЧ-инфицированных с положительной серологической реакцией на токсоплазмоз проводят химиопрофилактику этиотропными препаратами. Цель вторичной профилактики или поддерживающего лечения — предупредить рецидивы токсоплазменного энцефалита у больных СПИДом.

### Неспецифические

Профилактика токсоплазмоза состоит в тщательной термической обработке мясных продуктов и молока; соблюдении правил личной гигиены, особенно в группах риска (ветеринары, работники мясокомбинатов, охотники и др.); предотвращении загрязнения детских песочниц экскрементами кошек.

## ПАТОГЕНЕЗ

Из места внедрения (чаще всего — полые органы пищеварения) токсоплазмы с током лимфы попадают в регионарные лимфатические узлы, где они размножаются и вызывают развитие лимфаденита. Затем паразиты в большом количестве поступают в кровь и разносятся по всему организму, вследствие чего возникают очаги поражения в нервной системе, печени, селезёнке, лимфатических узлах, скелетных мышцах, миокарде, глазах. Вследствие размножения трофозоитов разрушаются заражённые клетки. Вокруг очагов некроза и скопления токсоплазм формируются специфические гранулёмы. При нормальном иммунном ответе организма трофозоиты исчезают из тканей и начинается процесс формирования цист (воспалительная реакция вокруг них слабая). Заболевание переходит из острой фазы в хроническую, а ещё чаще — в хроническое носительство с сохранением цист в тканях органов. В неблагоприятных для организма условиях (острые заболевания и стрессовые ситуации, оказывающие иммуносупрессивное воздействие) оболочки цист разрушаются; высвободившиеся паразиты, размножаясь, поражают интактные клетки и поступают в кровоток, что клинически проявляется обострением хронического токсоплазмоза. Воспалительные инфильтраты и некро-

зы обнаруживают в скелетных мышцах, миокарде, лёгких и других органах. В головном мозге появляются воспалительные очаги с последующим некрозом, что иногда приводит к образованию петрификатов. В сетчатке и сосудистой оболочке глаза возникает продуктивно-некротическое воспаление. Злокачественное течение токсоплазмоз приобретает на фоне развёрнутой картины СПИДа, при этом развивается генерализованная форма заболевания, в ряде случаев являющаяся причиной гибели больных.

В ответ на антигены токсоплазм вырабатываются специфические антитела и развивается иммунная реакция по типу ГЗТ.

При врождённом токсоплазмозе в результате паразитемии возбудитель заносится в плаценту, формируя первичный очаг, а из него с током крови попадает в плод. Он заражается независимо от наличия клинических проявлений у беременной, но исход зависит от того, в каком сроке беременности произошло инфицирование. Заражение на ранних сроках эмбриогенеза заканчивается спонтанным выкидышем, мертворождением, вызывает тяжёлые, часто несовместимые с жизнью нарушения развития (анэнцефалии, анофтальмии и др.) или приводит к развитию генерализованного токсоплазмоза. При заражении в III триместре беременности преобладают асимптоматические формы течения, поздние клинические признаки которых проявляются через месяцы и годы.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период длится от нескольких недель до нескольких месяцев.

В зависимости от механизма заражения выделяют приобретённый и врождённый токсоплазмоз.

### Приобретённый токсоплазмоз

Протекает обычно бессимптомно (до 99% всех случаев заражения *T. gondii*). Это здоровые люди, обычно с низким уровнем антитоксоплазменных антител, не нуждающиеся ни в медицинском наблюдении, ни в лечении. У лиц с нормальным иммунным ответом в большинстве случаев токсоплазмоз протекает в латентной форме. Манифестный токсоплазмоз протекает в острой (до 0,01% инфицированных) и хронической (1–5%) форме, имея склонность к рецидивам и обострениям.

**Острая форма.** У лиц с нормальным иммунным ответом заболевание часто клинически не проявляется. О заражении свидетельствует наличие у них в крови специфических IgM-антител с повышением их уровня в динамике и последующей сменой на IgG. При развитии манифестной формы острого приобретённого токсоплазмоза инкубационный период длится от нескольких дней до недель. Заболевание проявляется лихорадкой, синдромом интоксикации, лимфаденопатией, лимфоцитозом; возникают высыпания на коже, диарея. Поражение скелетных мышц проявляется миалгией, часто возникают боли в суставах. Выражены гепатолиенальный синдром и признаки поражения ЦНС. Возможны катаральные проявления, пневмония, миокардит.

**Хроническая форма** приобретённого токсоплазмоза может развиваться первично или вследствие перенесённой острой формы заболевания. В манифестных случаях хронический токсоплазмоз характеризуется полиморфизмом клинических проявлений. Начало постепенное, со слабовыраженных проявлений общего характера: головной боли, общей слабости, повышенной утомляемости, снижения памяти, неврозоподобных изменений, нарушения сна, держащейся длительное время субфебрильной температуры тела. У большинства больных выявляют лимфаденопатию, миозиты, артралгии. При поражении миокарда больные предъявляют жалобы на одышку, сердцебиение, боли в области сердца. ЭКГ-данные свидетельствуют о развитии миокардита или миокардиодистрофии. Возможны



интерстициальные пневмонии, хронический гастрит, энтероколит, поражения желчевыводящих путей и женской половой системы (нарушения менструального цикла, сальпингоофорит, эндометрит, бесплодие).

Важную роль при приобретённом хроническом токсоплазмозе играет поражение нервной системы: головного мозга, его оболочек, гипоталамуса, периферических нервов. Выявляют менингоэнцефалит, энцефалит, церебральный арахноидит, дизэнцефальные и психические расстройства, судорожный синдром.

При поражении глаз возможны патологические изменения во всех оболочках, возникают поражения зрительного нерва, наружных мышц глазного яблока. В сочетании с хориоретинитом и другими изменениями иногда отмечают кератосклерит или кератоувеит.

У лиц с иммунодефицитным состоянием (например, СПИД, злокачественные лимфомы, состояния вследствие применения иммунодепрессантов) латентное течение токсоплазмоза или новое заражение, как и при других оппортунистических инфекциях, переходит в генерализованный процесс с поражением головного мозга, миокарда, лёгких и других тканей и органов. Активация латентного токсоплазмоза у ВИЧ-инфицированных происходит при содержании  $CD4^+$ -лимфоцитов меньше  $0,1 \times 10^9$  клеток в литре крови. При этом диссеминированный процесс развивается у 25–50% больных, имеющих специфические антитела. Чаще всего поражается ЦНС — развивается тяжёлый некротический энцефалит. Церебральный токсоплазмоз выявляют в разных странах у 3–40% больных СПИДом. В клинической картине преобладают симптомы очагового энцефалита, свидетельствующие о поражении полушарий головного мозга, мозжечка или ствола мозга (гемипарез, афазия, дезориентация, гемианопсия, судорожный синдром и другие изменения) и часто сочетающиеся с энцефалопатией. Внемозговую локализацию токсоплазмоза при СПИДе выявляют в 1,5–2% случаев, чаще всего в виде поражения глаз (50%), проявляющегося очаговым некротизирующим хориоретинитом без воспалительной реакции, однако могут вовлекаться и другие органы (сердце, лимфатические узлы, костный мозг, печень, поджелудочная железа, мочеполовая система и др.). Поражение лёгких возникает в 2% случаев.

У детей с ВИЧ-инфекцией заболевание протекает в латентной форме. Среди клинических форм чаще выявляют церебральную, глазную, лёгочную, миокардитическую, лимфодулярную, а также поражение органов пищеварения.

### Врождённый токсоплазмоз

Возникает только при инфицировании женщины в период беременности. У женщин с ВИЧ-инфекцией латентная, возникшая до беременности инвазия может реактивироваться. Врождённый токсоплазмоз в 25–30% случаев протекает с клиническими проявлениями, в остальных случаях — латентно. В зависимости от сроков инфицирования матери во время беременности врождённый токсоплазмоз у ребёнка может выражаться в различных формах.

**Острая форма** развивается при инфицировании на поздних сроках беременности. Она протекает как тяжёлое генерализованное заболевание с выраженной интоксикацией, лихорадкой, высыпаниями на коже, изъязвлениями на слизистой оболочке носоглотки, желтухой, отёками, гепатоспленомегалией. Позже возникает токсоплазмозный энцефалит. Выявляют поражение глаз и других органов. Если ребёнок переносит острую форму внутриутробно, он может родиться с признаками хронического врождённого токсоплазмоза: с последствиями энцефалита в виде гидроцефалии, олигофрении, судорожного синдрома, с поражением глаз (вплоть до микро- и анофтальмии). Постепенно процесс переходит во вторично-хроническую форму с резидуальными явлениями.

При **хроническом врождённом** токсоплазмозе (резидуальные явления у детей и подростков) выявляют остаточные явления со стороны ЦНС и органов зрения:



отставание в умственном и физическом развитии, гидроцефалию, микроцефалию, парезы и параличи, эпилептиформные припадки, микрофтальм, микрокорнея, хориоретинит, атрофию зрительного нерва, катаракту, косоглазие, нистагм.

## ДИАГНОСТИКА

### Клиническая диагностика

Диагноз ставят, выявляя эпидемиологические факторы риска инфицирования и учитывая данные клинической и лабораторной диагностики.

### Специфическая и неспецифическая лабораторная диагностика

Паразитологические методы (исследование биоптатов лимфатических узлов и других органов) не находят широкого применения из-за их сложности и трудоёмкости. Специфические антитела классов IgM и IgG к антигенам токсоплазм выявляют в повторных серологических исследованиях: ИФА, РНГА и РИФ (но они недостаточно информативны у больных СПИДом); проводят внутрикожную пробу с токсоплазмином (нативным или рекомбинантным). При анализе и интерпретации результатов серологической диагностики следует учитывать «иммунологическую» инкубацию — появление антител на антигены паразита только через определённый латентный период — и оценивать результаты исследований в динамике. Кожная проба свидетельствует об инфицировании токсоплазмами, но не даёт информации о характере течения заболевания. Беременным с положительными серологическими реакциями проводят УЗИ плода в динамике.

### Инструментальные методы

При диагностике церебрального токсоплазмоза (особенно у больных СПИДом) проводят КТ, МРТ головного мозга; в сыворотке крови и СМЖ определяют титры IgG (реже IgM), выявляют ДНК возбудителя методом ПЦР и выделяют из них возбудитель.

### Дифференциальная диагностика

Токсоплазмоз дифференцируют от многих заболеваний инфекционной и неинфекционной природы: лимфогранулематоза, лимфолейкоза и других патологий системы крови, туберкулёза, листериоза, иерсиниоза, инфекционного мононуклеоза, заболеваний нервной системы и органов зрения. У детей, с учётом возраста, токсоплазмоз необходимо дифференцировать от ЦМВИ, герпетических инфекций и различных ОРВИ, краснухи, вирусных гепатитов. При повторных выкидышах, рождении детей с аномалиями развития у серопозитивных женщин необходимо исключать акушерскую и гинекологическую патологию.

## ЛЕЧЕНИЕ

Наиболее эффективно в острой фазе заболевания; больные с латентной формой хронического приобретённого токсоплазмоза в лечении не нуждаются. Эффективность этиотропных ЛС при хроническом токсоплазмозе низкая, поскольку химиопрепараты и антибиотики практически не воздействуют на эндозоиты, находящиеся в тканевых цистах. При хроническом токсоплазмозе лечение показано только при обострении процесса и при невынашивании беременности (лечение проводят вне периода беременности).

В качестве этиотропных ЛС при токсоплазмозе применяют пириметамин в сочетании с сульфаниламидами или антибиотиками. Длительность цикла лечения 7 сут. Обычно проводят 2–3 цикла с перерывами между ними в 10 сут. Суточные дозы пириметамина и сульфадиазина приведены в табл. 19-3; антибиотики назначают в обычных дозах. Возможно применение ко-тримоксазола по одной

таблетке два раза в сутки в течение 10 сут. Проводят два цикла с интервалом в 10 сут. Одновременно назначают кальция фолинат по 2–10 мг в сутки или дрожжи пивные по 5–10 таблеток в сутки. Необходимы контроль гемограммы (возможно угнетение костномозгового кроветворения) и общий анализ мочи в динамике.

**Таблица 19-3.** Схема лечения приобретённого токсоплазмоза

Препарат	Суточные дозы			
	1–3-и сутки курса		4–7-е сутки курса	
	взрослые, мг	дети	взрослые, мг	дети
Пириметамин (один раз в сутки)	75	2 мг/кг	25	1 мг/кг
Сульфадизин (в четыре приёма)	2000	100 мг/кг	2000	25 мг/кг
Кальция фолинат	–	1 мг	2–10	1 мг

Беременных лечат спирамицином (накапливается в плаценте и не проникает в плод). Его назначают по 3 млн ЕД три раза в сутки в течение 2–3 нед.

Лечение детей с врождённым токсоплазмозом проводят теми же препаратами, что и лечение взрослых: пириметамин по 1 мг/кг в сутки в два приёма в комбинации с сульфаниламидами короткого действия по 0,1 г/кг в сутки в 3–4 приёма. Лечение проводят циклами: 5 сут принимают пириметамин, а сульфаниламидный препарат на 2 сут дольше — 7 сут. Проводят три цикла с перерывами между ними в 7–14 сут. Дополнительно назначают кальция фолинат по 1–5 мг один раз в 3 сут в течение всего курса лечения для устранения побочного действия антифолатов (пириметамина, сульфаниламидов). Такой же курс лечения по показаниям (например, хроническая форма заболевания, иммунодефицитное состояние, обострение хориоретинита) повторяют через 1–2 мес.

На втором месте по эффективности стоят макролиды, обладающие меньшей токсичностью. Спирамицин назначают по 150 000 ЕД/кг в сутки в 2 приёма в течение 10 сут, рокситромицин — по 5–8 мг/кг в сутки, азитромицин — по 5 мг/кг в сутки в течение 7–10 сут. При обострении хронического токсоплазмоза обычно достаточно одного курса этиотропного лечения в течение 7–10 сут.

Патогенетическое лечение проводят в зависимости от характера органной патологии. При необходимости назначают иммунокорректирующие препараты, витамины, десенсибилизирующие ЛС.

Больным токсоплазмозом с ВИЧ-инфекцией назначают те же препараты, что и другим пациентам: пириметамин — в первые сутки 200 мг в комбинации с сульфадиазином (по 1 г четыре раза в сутки), клиндамицином (по 0,6 г шесть раз в сутки) или спирамицином (по 3 млн ЕД три раза в сутки). Одновременно больные принимают кальция фолинат по 10–50 мг в сутки. Курс лечения не менее 4 нед, затем назначают вторичную профилактику для предупреждения рецидивов: пириметамин по 50 мг в сутки и сульфадиазин по 0,5 г четыре раза в сутки. В связи со сложностью диагностики и тяжестью течения церебрального токсоплазмоза лечение назначают даже при подозрении на заболевание. Улучшение в течение 2–4 нед лечения с большой долей вероятности указывает на наличие токсоплазмоза.

Эффективность этиотропного лечения токсоплазмоза оценивают по клиническим признакам: улучшению общего состояния больного, исчезновению лимфаденита; меньшей выраженности гепатолиенального синдрома, признаков энцефалита, поражения глаз; отсутствию рецидивов заболевания в течение 12 мес и более. Результаты серологических исследований, оценивая эффективность этиотропного лечения, не используют, поскольку титры специфических антител не коррелируют с характером клинического течения заболевания.

## Прогноз

Прогноз для приобретённого токсоплазмоза благоприятный, поскольку преобладает латентная форма без клинических проявлений. Септические формы, наблюдающиеся у больных СПИДом и у пациентов с иммунодефицитным состоянием другой этиологии, протекают тяжело и могут закончиться летальным исходом.

## Диспансеризация

В диспансерном наблюдении нуждаются больные с острой формой приобретённого и рецидивирующим течением хронического токсоплазмоза, а также серопозитивные к антигенам токсоплазмы ВИЧ-инфицированные пациенты. Объём и сроки диспансерного наблюдения зависят от клинической формы токсоплазмоза и характера течения заболевания. При врождённом токсоплазмозе у детей в зависимости от резидуальных явлений вопрос о диспансеризации решают совместно с невропатологами, офтальмологами и другими врачами. Некоторые пациенты нуждаются в пожизненном диспансерном наблюдении (с поражением глаз при неэффективности этиотропного лечения, серопозитивные к антигенам токсоплазмы ВИЧ-инфицированные пациенты).

# КРИПТОСПОРИДИОЗ

Криптоспоридиоз (*Cryptosporidiosis*) — сапрозоонозное протозойное заболевание, характеризующееся поражением преимущественно пищеварительного тракта и обезвоживанием организма. Путь передачи фекально-оральный.

## КОД ПО МКБ-10

A07.2. Криптоспоридиоз.

## ЭТИОЛОГИЯ

Возбудители криптоспоридиоза — кокцидии рода *Cryptosporidium*, семейства *Cryptosporidiae*, класса *Sporozoasida*, подкласса *Coccidiasina*. Род *Cryptosporidium* включает 6 видов, из которых для человека патогенен *C. parvum*. Криптоспоридии — облигатные паразиты, инфицирующие микроворсинки слизистых оболочек ЖКТ и дыхательных путей животных и человека.

Жизненный цикл криптоспоридий проходит в организме одного хозяина, включает стадии шизогонии, мерогонии, гаметогонии и спорогонии. Локализуются криптоспоридии в паразитоформной вакуоле, образованной микроворсинками кишечника, поэтому паразит располагается внутриклеточно, но экстраплазматически. Мерозоиты первой генерации способны пролиферировать в двух направлениях: в шизонты первой или в шизонты второй генерации, поэтому численность паразитов увеличивается. В организме хозяина образуются два типа ооцист: толстостенные — покидающие организм хозяина с фекалиями, и тонкостенные — высвобождающие спорозоиты в кишечнике, вследствие чего возможна аутоинфекция.

Ооцисты криптоспоридий, сохраняясь в окружающей среде, способны к инвазии в течение 18 мес при температуре 4 °С и 1 нед при –10 °С. При нагревании до 72 °С они погибают в течение 1 мин.

Ооцисты резистентны к действию дезинфектантов, особенно содержащих хлор. В связи с этим, а также с их малыми размерами (4–7 мкм), позволяющими проходить через многие фильтры, очистка воды от криптоспоридий с помощью современных технологий невозможна, поэтому инфекция распространяется водным путём.

В настоящее время не существует ни одного достаточно эффективного препарата, к которому криптоспоридии были бы чувствительны.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Естественный источник инвазии для человека — различные млекопитающие, в основном домашний скот (телята, ягнята), а также животные, обитающие в местах проживания людей (грызуны и т.д.).

Криптоспоридиоз может передаваться от человека к человеку. Об этом свидетельствуют случаи заражения детей в детских учреждениях, внутрибольничные вспышки и случайные заражения лабораторного персонала. Известны случаи внутрисемейного заражения, когда взрослые заражались от детей.

Механизм передачи в основном фекально-оральный (через пищевые продукты, воду, молоко). Возможна передача контактно-бытовым путём, существует вероятность передачи криптоспоридий половым путём у гомосексуалистов.

С эпидемиологической точки зрения важен тот факт, что ооцисты в инвазивных стадиях могут выживать в фекалиях больных на протяжении 2 нед после прекращения диареи. О значении санитарно-гигиенических условий (изменение характера питания, физико-химических свойств воды, климатических условий) свидетельствует то, что криптоспоридии — один из этиологических факторов диареи путешественников. В связи с этим вероятен второй механизм возникновения заболевания — активация инвазии у здоровых носителей.

Более чем в 80% случаев заболевание носит спорадический характер, остальные 20% включают групповые заболевания, в том числе водные вспышки. В настоящее время считают, что водный путь — основной путь передачи инфекции.

Ооцисты выделяют из водопроводной и речной воды, из сточных вод на полях орошения, из льда, полученного с поверхности открытых водоисточников. Описаны крупные водные вспышки криптоспоридиоза на различных территориях.

Инфицирующая доза очень мала. В эксперименте на приматах показано, что заболевание развивается при попадании в ЖКТ 10 ооцист, а методом математического моделирования установлено, что болезнь вызывает даже одна ооциста. У здоровых добровольцев клиническая картина заболевания развилась при попадании 1000 ооцист в 100% случаев и 30 ооцист в 20%.

Естественная восприимчивость людей невысока. Заболеванию больше подвержены дети до 2 лет, а также лица с иммунодефицитными состояниями (больные, получающие химиопрепараты, пациенты с онкологическими заболеваниями, сахарным диабетом, реципиенты костного мозга и органов) и особенно больные ВИЧ-инфекцией в поздних стадиях болезни. К группе риска относят также ветеринаров, животноводов, работников предприятий по убою скота. Криптоспоридиоз распространён практически повсеместно, на всех континентах.

Кумулятивная заболеваемость составляет около 1–3% в индустриально развитых и 5–10% в развивающихся странах. Результаты серологических исследований свидетельствуют о более широком распространении криптоспоридиоза. Антитела к криптоспоридиям обнаружены у 25–35% населения в индустриально развитых и у 65% в развивающихся странах. По данным некоторых авторов, для криптоспоридиоза характерна сезонность с пиком в тёплое время года.

Ооцисты криптоспоридий высокорезистентны к большинству дезинфектантов, используемых в домашних условиях, лечебных учреждениях, лабораториях и системах очистки воды, поэтому сложно добиться полного выведения или уничтожения ооцист.

Поскольку вполне эффективной специфической терапии криптоспоридиоза не разработано, необходимо максимально ограничивать контакты больных, страдающих иммунодефицитными состояниями, с возможными резервуарами возбудителя, т.е. избегать их контакта с крупным рогатым скотом, купания в естественных и искусственных водоёмах и употребления сырой воды. Лицам с нормальной иммунной системой каких-либо специальных мер профилактики не требуется. При использовании медицинского оборудования, подвергающегося

возможному заражению криптоспоридиями, рекомендуется автоклавирование. Эндоскопические инструменты следует обрабатывать 2% раствором глутарового альдегида<sup>49</sup> с pH 7–8,5 в течение 30 мин.

В связи с водным путём распространения криптоспоридий во многих странах ужесточаются требования к очистке водопроводной воды, в основном за счёт усовершенствования технологии фильтрации.

## ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез изучен недостаточно. Преобладание холероподобной профузной водянистой диареи в клинической картине болезни предполагает продукцию энтеротоксина, но, несмотря на многочисленные поиски, токсин у криптоспоридий не обнаружен. Некоторые исследования показали присутствие у криптоспоридий гена, ответственного за продукцию белка с гемолитической активностью, сходного с таковым у *E. coli* O157 H7. Наиболее типичная локализация процесса — дистальные отделы тонкой кишки. После попадания ооцист в кишечник начинается усиленное размножение паразита; образующиеся мерозоиты распространяются и поражают большое число энтероцитов, вызывая в них дегенеративные изменения (атрофию ворсинок). Это сопровождается гипертрофией крипт, моно- и полиморфно-ядерной инфильтрацией базальной мембраны и приводит к появлению кратерообразных углублений на поверхности эпителия. При тяжёлых формах болезни происходит тотальное поражение микроворсинок.

В результате массивного поражения микроворсинок нарушается всасывание воды и электролитов, повышается их секреция через кишечную стенку, что проявляется водянистой диареей. Нарушается ферментативная деятельность кишечника, возникают вторичные мальабсорбция и стеаторея. У больных с выраженным иммунодефицитом возможно поражение не только ЖКТ, но и гепатобилиарной системы и дыхательных путей.

Важнейший фактор, определяющий восприимчивость к инвазии и тяжесть заболевания, — состояние иммунитета. Доказана роль гуморального иммунитета, но главное значение имеет нарушение функции Т-клеток.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Основа клинических проявлений при криптоспоридиозе — диарейный синдром, протекающий по типу острого энтерита или гастроэнтерита и развивающийся через 2–14 дней после заражения. На протяжении 7–10 (от 2 до 26) дней у больных без иммунодефицита отмечается обильный водянистый (холероподобный) стул с очень неприятным запахом, с периодичностью в среднем до 20 раз в сутки. Больной теряет при этом от 1 до 15–17 л жидкости в день. Профузный понос сопровождается умеренными спастическими болями в животе, тошнотой и рвотой (50%), небольшим повышением температуры тела (не выше 38 °C у 30–60% больных во время эпидемических вспышек), отсутствием аппетита, головной болью. Обычно наступает выздоровление, но у ослабленных детей болезнь может продолжаться более 3 нед и закончиться летальным исходом. Очень редко заболевание приобретает характер колита с появлением крови и слизи в кале.

У людей с различными нарушениями иммунитета, особенно у больных СПИДом, болезнь принимает хронический характер (до нескольких месяцев, если больной не умирает раньше) и сопровождается резким похуданием (слим-синдром). Описаны многочисленные случаи хронического течения болезни длительностью до 6–11 мес, протекавшие иногда с периодами улучшения на фоне применения различных патогенетических средств (сокращение частоты стула с 15–20 до 3–5 раз в день), но со значительным похуданием, с развитием слим-синдрома и гибелью. У некоторых больных СПИДом частота стула достигала 90 раз в сутки.

Для 15% больных характерны боли в животе с локализацией в правом верхнем квадранте, тошнота, рвота; возможна желтуха, что чаще соответствует холециститу. При УЗИ выявляют увеличение и растяжение жёлчного пузыря, утолщение его стенок, изменения в жёлчных протоках. Иногда при остром холецистите производят холецистэктомию, при этом у некоторых больных выявляют стеноз общего жёлчного протока, а также отёчный «торчащий» фатеров сосок, растяжение общего жёлчного протока.

При гепатите и склерозирующем холангите развиваются лихорадка, тошнота, рвота, боли в правом подреберье. Диарея при этом может отсутствовать. Повышаются уровень билирубина, активность ЩФ и трансаминаз. Поджелудочная железа поражается редко.

При поражении лёгких, чаще всего сочетающимся с поражением кишечника, развивается картина без характерной симптоматики (кашель, затруднение дыхания, одышка, возможна охриплость голоса). При проведении биопсии лёгкого или аутопсии на поверхности эпителия склерозированных бронхиол обнаруживают скопления криптоспоридий.

Возможен реактивный полиартрит с поражением коленных, локтевых, лучезапястных и голеностопных суставов.

Для диагностики при водных вспышках большое значение имеет эпидемиологический анамнез; для спорадических случаев — указания на принадлежность больных к группам риска, наличие иммунодефицита.

Поражение органов брюшной полости при криптоспоридиозе можно обнаружить на рентгенограмме. При исследовании желудка видны деформация стенок и утолщение складок слизистой оболочки. При поражении двенадцатиперстной и тонкой кишки видны спастические сокращения кишечной стенки, резко выраженное расширение просвета, атрофия ворсинок слизистой оболочки, гиперсекреция и утолщение складок.

### ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

В лабораторных анализах специфических изменений не наблюдается. Тяжёлое течение болезни развивается при выраженном иммунодефиците (число CD4-лимфоцитов ниже  $0,1 \times 10^9/\text{л}$ ), поэтому в анализах регистрируются изменения, свойственные его проявлениям (например, лейкопения и эритроцитопения).

В настоящее время разработаны методы выявления ооцист криптоспоридий в испражнениях. Для этого применяют методы окраски по Цилю–Нильсену, сафранином по Кестеру и азур-эозином по Романовскому–Гимзе, а также методы негативного окрашивания. Применяют методы флотации или седиментации (если в материале содержится небольшое количество ооцист), при использовании соответствующих консервантов ооцисты могут быть обнаружены в нативном материале, хранящемся в холодильнике в течение 1 года.

В последнее время используют моноклональные антитела с флюоресцентной меткой, что позволяет визуализировать возбудитель с высокой специфичностью и чувствительностью. Реакцию флюоресцирующих антител, ИФА и ИБ используют в эпидемиологических исследованиях. Возможно применение молекулярных методов, в частности ПЦР.

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с заболеваниями, сопровождающимися диареей и обезвоживанием (табл. 19-4), в частности с холерой (особенно при вспышках болезни), амёбиазом, сальмонеллёзом, шигеллёзом, кампилобактериозом, а у больных ВИЧ-инфекцией — с ЦМВ-колитом (табл. 19-5), микроспоридиозом, изоспорозом, заболеваниями желчевыводящей системы.



**Таблица 19-4.** Дифференциальный диагноз криптоспоридиоза и холеры

Признаки	Криптоспоридиоз	Холера
Клинические признаки	Острое начало, выраженная диарея (частый водянистый стул со зловонным запахом), развитие обезвоживания в течение нескольких дней. Умеренные спастические боли в животе. Температура тела не выше 38 °С. У 50% больных тошнота и рвота. Симптомы самостоятельно купируются (в течение 3–10 дней) или быстро исчезают на фоне регидрационной терапии. У больных в поздних стадиях ВИЧ-инфекции хроническое течение, приводящее к обезвоживанию, истощению и смерти. У больных с вовлечением желчевыводящей системы — признаки холангита, холецистита	Острое начало, выраженная диарея (частый стул в виде рисового отвара), быстрое развитие симптомов обезвоживания в зависимости от степени дегидратации, вплоть до алгии. Боли в животе отсутствуют. Температура тела не повышается. Рвота появляется вслед за диареей
Лабораторные показатели	Признаки обезвоживания, метаболический ацидоз; при поражении желчевыводящей системы — повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ. Ооцисты криптоспоридий обнаруживаются в фекалиях. Низкие показатели иммунного статуса (число CD4-лимфоцитов при ВИЧ-инфекции ниже $0,1 \times 10^9/\text{л}$ )	Выраженность метаболического ацидоза в зависимости от степени обезвоживания. Холерный вибрион обнаруживают в рвотных массах и испражнениях
Эпидемиологический анамнез	Связь с водными вспышками или профессиональный риск, ВИЧ-инфекция в поздних стадиях	Пребывание в очаге холеры

**Таблица 19-5.** Дифференциальная диагностика криптоспоридиоза и цитомегаловирусного колита у больных ВИЧ-инфекцией

Криптоспоридиоз	ЦМВ-колит
Острое или подострое начало с диареи, постепенное нарастание частоты стула в течение нескольких недель-месяцев, что приводит к хроническому течению болезни и развитию слим-синдрома. Температура тела может повышаться до 38 °С, у многих больных температура тела нормальная. У больных с вовлечением желчевыводящей системы — признаки холангита, холецистита, повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ	Постепенное начало болезни, продромальный период (нарастание частоты стула в течение нескольких недель и даже месяцев). В разгаре болезни стул жидкий с частотой 5–10 раз в сутки. Характерны выраженные боли в нижней части живота, болезненность при пальпации, иногда симптомы острого живота. Температура тела повышается до 38,5–40 °С. При колоноскопии обнаруживают эрозии и язвы (наиболее часто поражается ободочная кишка). Высокая концентрация ДНК ЦМВ в крови

### Пример формулировки диагноза

A07.2. Острый криптоспоридиоз, среднетяжёлое течение, обезвоживание II степени.

### ЛЕЧЕНИЕ

#### Режим. Диета

Для излечения больных с лёгким или среднетяжёлым течением болезни при отсутствии нарушений в иммунной системе достаточно полноценной диеты (стол № 4) и приёма адекватного количества жидкости (солевые растворы для оральной регидратации). При тяжёлом течении целесообразно проводить внутривенную регидратацию в соответствии со степенью обезвоживания.

### Медикаментозная терапия

#### Этиотропная терапия

Алгоритм лечения до конца не разработан. Эффективных средств этиотропной терапии нет.

В связи с длительным, хроническим и тяжёлым течением у больных СПИДом необходимо с первых дней болезни проводить комплексную терапию:



- ✧ современные противоретровирусные препараты (способствуют купированию диареи, постепенно улучшают показатели иммунитета);
- ✧ пероральную или внутривенную регидратацию;
- ✧ ферментные препараты;
- ✧ симптоматические средства.

Антибактериальные препараты: азитромицин, паромомицин<sup>®</sup> в максимальных дозах в течение 1,5 мес. Однако эффективность антибиотиков методами доказательной медицины не подтверждена.

Наиболее современные схемы лечения носителей ВИЧ-инфекции рекомендует Университет Джона Гопкинса:

- ✧ паромомицин<sup>®</sup> внутрь 500 мг четыре раза в сутки в течение 2–4 нед, затем 1 г в сутки;
- ✧ сочетание паромомицина<sup>®</sup> (2 г в сутки) и азитромицина (0,6 г четыре раза в сутки) в течение 4 нед, затем только паромомицин<sup>®</sup> 8 нед;
- ✧ нитазоксалин<sup>®</sup> (1 г в день);
- ✧ октреотид (50–500 мг подкожно или внутривенно три раза в сутки);
- ✧ азитромицин (внутри 1,2 г два раза в 1-е сутки, потом 1,2 г в сутки в течение 27 дней, а затем 0,6 г ежедневно).

Во всех случаях лечение длительное (не менее 1–1,5 мес), иногда пожизненное (в зависимости от тяжести состояния больного СПИДом). При этом необходимы противоретровирусная терапия, борьба с обезвоживанием, калорийное питание (при необходимости парентеральное).

Прогноз у больных ВИЧ-инфекцией в стадии СПИДа неблагоприятный: болезнь развивается при очень низком иммунном статусе, эффективное этиотропное лечение отсутствует, даже при адекватной патогенетической и противоретровирусной терапии число CD4-лимфоцитов не успевает повыситься до защитного уровня. У пациентов с нормальным числом CD4-лимфоцитов или незначительным иммунодефицитом прогноз благоприятный.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Дехнич А.В. Клинические и микробиологические аспекты криптоспоридиоза // КМАХ. — 2000. — Т. 2, № 3. — С. 1–9.

Покровский В.В., Ермак Т.Н., Беляева В.В., Юрин О.Г. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. — 488 с.

Bartlett J.G. The Johns Hopkins Hospital 2006 Guide to Medical Care of Patients with HIV Infection. — Philadelphia, 2006. — 275 p.

## ПНЕВМОЦИСТОЗ

Пневмоцистоз (pneumocystosis, пневмоцистная пневмония) — оппортунистическая инфекционная болезнь, вызываемая *Pneumocystis jiroveci* (старое название — *Pneumocystis carinii*), характеризующаяся развитием пневмоцистной пневмонии. В связи с возможным поражением других органов и систем более обоснован термин «пневмоцистоз».

Среди оппортунистических инфекций при СПИДе это одно из самых распространенных заболеваний.

## КОД ПО МКБ-10

B59. Пневмоцистоз (Y17.3).

## ЭТИОЛОГИЯ

*P. jiroveci* — микроорганизм, таксономическое положение которого не определено. Большинство исследователей относит его к простейшим (подтип *Sporozoa*, класс *Haplospora*). Но в последние годы накапливаются сведения о том, что по нуклеотидным последовательностям рибосомальной РНК пневмоцисты ближе

к грибам. Это внеклеточный паразит с преимущественной тропностью к лёгочной ткани, поражающий пневмоциты первого и второго порядка. Идентифицирован только один вид *P. jiroveci*, но между штаммами, выделенными у человека и у некоторых животных, выявлены антигенные различия.

Существуют разногласия и в оценке стадийности развития пневмоцист. Некоторые авторы различают четыре морфологические формы, другие считают, что их только три. Первая форма, трофозоит, — овальная или амёбовидная клетка размером 1–5 мкм, от её поверхности отходят выросты, с помощью которых трофозоиты плотно прилегают к эпителию лёгкого, поэтому в мокроте их обнаружить трудно. Вторая форма, прециста, — овальная клетка размером 2–5 мкм, не имеющая выростов. Стенка прецисты состоит из трёх слоёв, в цитоплазме имеется несколько глыбок (делящиеся ядра). Третья форма, циста, — клетка размером 3,5–6 мкм, стенки её также состоят из трёх слоев. В цитоплазме обнаруживается до 8 внутрицистных телец диаметром 1–2 мкм, имеющих двухслойную оболочку. Внутрицистные тельца выходят при разрушении цист и становятся внеклеточными трофозоитами, начиная новый жизненный цикл возбудителя. Пневмоцисты в процессе репликации не проникают в клетки хозяина, а прикрепляются к их поверхности. Данные о продукции токсинов пневмоцистами отсутствуют. Пневмоцисты не культивируются на питательных средах.

Продолжительность сохранения пневмоцист на объектах окружающей среды не изучена, однако в воздухе помещений, где находятся больные, присутствует ДНК возбудителя. Пневмоцисты чувствительны к сульфаниламидам (сульфаметоксазол) в сочетании с пиримидинами (триметоприм), сульфонам (дапсон), некоторым противопротоzoйным средствам (пентамидин, метронидазол), нитрофуранам (фуразолидон).

## Эпидемиология

Первичный резервуар в природе пневмоцист не известен. Пневмоцисты широко распространены во всех регионах мира и обнаруживаются практически у всех животных: диких, синантропных и сельскохозяйственных. Выявлено широкое носительство пневмоцист и среди людей. Заражение происходит аэрогенным путём от человека (больного или носителя). При изучении внутрибольничных вспышек пневмоцистоза доказана доминирующая роль медицинского персонала в качестве источника инфекции. В отделении для больных ВИЧ-инфекцией выявлено широкое носительство пневмоцист среди больных (92,9%) и персонала (80%).

Большинство исследователей считают, что механизм клинически выраженного заболевания в основном связан с активацией латентной инфекции. Люди заражаются в раннем детстве — ещё до 7-месячного возраста, а в 2–4 года заражены уже 60–70% детей. С другой стороны, хорошо известны случаи групповых заболеваний пневмоцистозом и вспышки внутрибольничной инфекции не только у детей, но и у взрослых (в отделениях для недоношенных, детей раннего возраста с патологией ЦНС, в отделениях для больных гемобластозами, в туберкулёзном стационаре). Описаны случаи семейного инфицирования (источниками инфекции были родители, а их ослабленные дети заболели). Развитие рецидивов пневмоцистной пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией, скорее всего, связано не с активацией латентной инфекции, а с новым заражением.

Нарушение клеточного и гуморального иммунитета предрасполагает к развитию заболевания, но основное значение имеет Т-клеточный иммунодефицит: уменьшение количества CD4<sup>+</sup>-клеток и увеличение содержания цитотоксических клеток приводит к манифестации болезни.

Группы риска для развития клинически выраженной болезни — больные ВИЧ-инфекцией, недоношенные, ослабленные новорождённые и дети раннего возраста с агаммаглобулинемией или гипогаммаглобулинемией, рахитом, гипотрофией;

больные лейкозом, онкологическими заболеваниями, реципиенты органов, получающие иммунодепрессанты, пожилые люди из домов престарелых, больные туберкулёзом.

Пневмоцистоз диагностируется на протяжении всего года, но наибольшее число заболеваний приходится на зимне-весенний период с максимумом в феврале–апреле.

## МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

### Неспецифические

Согласно современным рекомендациям по профилактике пневмоцистоза, необходимо проводить периодические проверки медицинского персонала, работающего в центрах трансплантации органов, онкологических и гематологических отделениях, реабилитационных отделениях больниц, детских закрытых учреждениях, на наличие маркёров пневмоцистоза, чтобы ограничить внутрибольничное заражение. Кроме того, необходимо максимально разобщить больных, госпитализировать заболевших пневмоцистной пневмонией в бокс или отдельную палату, усилить санитарно-гигиенический режим, проводить текущую и заключительную дезинфекцию в отделениях (влажная уборка, обработка предметов 0,5% раствором хлорамина, проветривание, ультрафиолетовое облучение); медперсонал должен правильно использовать маски.

### Специфические

Химиопрофилактику пневмоцистной пневмонии проводят у больных ВИЧ-инфекцией с количеством  $CD4^+$ -лимфоцитов ниже  $0,2 \times 10^9/\text{л}$  (превентивная терапия) и у больных, перенёсших пневмоцистную пневмонию (профилактика рецидивов).

Для профилактики применяют триметоприм + сульфаметоксазол по 960 мг один раз в день. В качестве альтернативного режима можно использовать этот препарат три раза в неделю (три дня подряд) по две таблетки один раз в день.

Первичную профилактику и профилактику рецидивов можно прекратить при стойком повышении числа  $CD4^+$ -лимфоцитов — выше  $0,2 \times 10^9/\text{л}$  в течение 3 мес.

При появлении признаков активации болезни переходят на ежедневный приём препарата по схеме лечения.

## ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез пневмоцистной пневмонии связан с механическим повреждением стенок интерстиция лёгких. Весь жизненный цикл пневмоцист проходит в альвеоле, к стенке которой они очень плотно прикрепляются. Для развития пневмоцистам необходимо большое количество кислорода. Постепенно размножаясь, они заполняют всё альвеолярное пространство, захватывая всё большие участки лёгочной ткани. При тесном контакте трофозоитов со стенками альвеол происходит повреждение лёгочной ткани, постепенно снижается растяжимость лёгких, в 5–20 раз увеличивается толщина альвеолярных стенок. Вследствие этого развивается альвеолярно-капиллярный блок, что приводит к тяжёлой гипоксии. Образование участков ателектаза усугубляет нарушение вентиляции и газообмена. У больных с иммунодефицитными состояниями выраженное уменьшение числа  $CD4^+$ -лимфоцитов (менее  $0,2 \times 10^9/\text{л}$ ) является критическим для развития пневмоцистной пневмонии.

При пневмоцистной пневмонии выделяют три стадии патологического процесса в лёгких: отёчную (длится 7–10 дней), ателектатическую (1–4 нед), эмфизематозную (продолжительность различна). На аутопсии лёгкие увеличены, плотные, тяжёлые, бледно-фиолетового цвета; ткань лёгких легко разрывается, на разрезе имеет мраморный вид с серовато-синюшным оттенком, отделяемое вязкое.

При гистологическом исследовании в отёчной стадии в просвете альвеол и терминальных бронхиол обнаруживают пенисто-ячеистые массы, содержащие скопления пневмоцист, вокруг которых скапливаются нейтрофилы, макрофаги и плазматические клетки. Такой пенистый альвеолярный экссудат не встречается при других заболеваниях — это патогномоничный признак пневмоцистоза. В ателектатической стадии обнаруживают полнокровие, клеточную инфильтрацию межальвеолярных перегородок с последующей их деструкцией, которая наиболее выражена при рецидивирующем течении болезни при ВИЧ-инфекции. Если выздоровление наступает в последней стадии, происходит постепенное обратное развитие процесса. При рецидивах у больных СПИДом могут возникать фиброзно-кистозные изменения в лёгких.

При СПИДе диссеминация пневмоцист встречается в 1–5% случаев; может поражаться практически любой орган. При этом возможно развитие изолированного очага внелёгочного пневмоцистоза или сочетание лёгочных и внелёгочных поражений.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период при экзогенном заражении составляет от 7 до 30 дней, но может превышать 6 нед. Наиболее частая его продолжительность у детей 2–5 нед.

### Основные симптомы и динамика их развития

У детей раннего возраста болезнь протекает как классическая интерстициальная пневмония с чётким соответствием стадиям патологического процесса. Заболевание начинается постепенно: у ребёнка ухудшается аппетит, прекращается нарастание массы тела, появляются бледность и цианоз носогубного треугольника (особенно при еде и крике), лёгкое покашливание. Температура тела субфебрильная, в дальнейшем она достигает высоких цифр. В это время при перкуссии над лёгкими определяется тимпанический звук, особенно в межлопаточном пространстве. Появляется одышка при физической нагрузке. Во II стадии заболевания (ателектатическая стадия патологического процесса) постепенно нарастают одышка (в покое ЧД достигает 50–80 в минуту), цианоз и навязчивый коклюшеподобный кашель, нередко с пенистой мокротой.

В лёгких выслушивают жёсткое, местами ослабленное дыхание, непостоянные мелко- и среднепузырчатые хрипы; наблюдают расширение грудной клетки, увеличение межрёберных промежутков. В передневерхних отделах нарастает тимпанит, а в межлопаточном пространстве выявляют участки укороченного звука. Прогрессирует респираторный ацидоз, который при тяжёлом поражении сменяется алкалозом. Развивается лёгочно-сердечная недостаточность. В этой фазе может возникнуть серповидный пневмоторакс из-за разрыва лёгочной ткани. При сочетании пневмоторакса с пневмомедиастинитом возможна гибель больного, также как и при отёке лёгких.

В III стадии (эмфизематозная стадия) состояние улучшается, уменьшаются одышка и вздутие грудной клетки, но длительно сохраняется коробочный оттенок при перкуссии.

Пневмоцистоз у детей может протекать также под маской острого ларингита, обструктивного бронхита или бронхиолита.

Поскольку основную роль в развитии пневмоцистоза у взрослых играют иммунодепрессивные состояния, клинически они могут выражаться следующими продромальными симптомами: слабостью, повышенной утомляемостью, похуданием, ухудшением аппетита, потливостью, субфебрилитетом. Особенно часто это наблюдается в поздних стадиях ВИЧ-инфекции (СПИД). Больные обращаются за медицинской помощью обычно не в самом начале болезни именно потому, что явные характерные признаки заболевания развиваются постепенно, а в ряде случаев пневмоцистоз

у них может протекать без явного поражения лёгких. В этих случаях болезнь обнаруживают при рентгенологическом обследовании или уже на вскрытии.

Наиболее характерные симптомы пневмоцистной пневмонии у больных СПИДом — одышка (90–100%), лихорадка (60%), кашель (60–70%). Одышка — самый ранний симптом. Вначале она появляется при умеренной физической нагрузке. Этот период может достигать нескольких недель и даже месяцев. Постепенно одышка нарастает и беспокоит больных уже в покое.

У больных СПИДом при пневмоцистной пневмонии температурная кривая обычно ниже, чем у больных, не инфицированных ВИЧ. Повышение температуры тела иногда сопровождается ознобом, повышенной потливостью. В начале заболевания наблюдается субфебрильная температура; в последующем она либо повышается до 38–39 °С, либо остаётся субфебрильной. Температурная кривая отличается постепенным нарастанием, постоянным, ремиттирующим или неправильным характером. Если этиотропная терапия эффективна, температура держится у не инфицированных ВИЧ больных 3–7 дней, а у ВИЧ инфицированных — более 10–15 дней.

Кашель, как правило, непродуктивный. Появление мокроты возможно у больных с сопутствующим бронхитом или у курильщиков. Для начала болезни характерно навязчивое покашливание из-за постоянного ощущения раздражения за грудиной или в гортани. В дальнейшем кашель почти постоянный, коклюшеподобный. На боль в грудной клетке пациенты жалуются гораздо реже, чем на другие признаки. Она может быть признаком остро развивающегося пневмоторакса или пневмомедиастинума. Колющая боль обычно локализуется в передней части грудной клетки и усиливается при дыхании.

В ранней стадии болезни больной бледен, отмечают цианоз губ и носогубного треугольника, одышка при физической нагрузке. Число дыханий 20–24 в минуту. При прогрессировании болезни цианоз нарастает, кожа приобретает серовато-цианотичный оттенок, дыхание становится поверхностным и учащённым (40–60 в минуту). Больной становится беспокойным, жалуется на нехватку воздуха, одышка носит экспираторный характер. Отмечают тахикардию и лабильность пульса. Нарастают признаки сердечно-сосудистой недостаточности, возможен коллапс.

При обследовании в лёгких часто не удается выявить характерных изменений. Перкуторно можно определить укорочение лёгочного звука, аускультативно — жёсткое дыхание, усиленное в передневерхних отделах, иногда рассеянные сухие хрипы. В начале болезни нередко выявляют двустороннюю крепитацию, преимущественно в базальных отделах. Одновременно определяют уменьшение экскурсии диафрагмы. Обычно увеличиваются размеры печени, реже — селезёнки. При глубоком иммунодефиците возможно развитие внелёгочного пневмоцистоза с поражением лимфатических узлов, селезёнки, печени, костного мозга, слизистой оболочки ЖКТ, брюшины, глаз, щитовидной железы, сердца, головного и спинного мозга, тимуса и т.д.

При исследовании периферической крови обычно регистрируют неспецифические изменения, характерные для поздних стадий ВИЧ-инфекции: анемию, лейкоцитопению, тромбоцитопению и др. СОЭ всегда повышена и может достигать 40–60 мм/ч.

Самым характерным биохимическим неспецифическим показателем является повышение суммарной активности ЛДГ как отражение ДН. Общее содержание белка в сыворотке крови уменьшено, снижен уровень альбуминов, содержание иммуноглобулинов повышено.

При целенаправленных исследованиях на рентгенограмме и КТ лёгких уже в ранних стадиях в прикорневых отделах лёгких определяют облаковидное понижение прозрачности, усиление интерстициального рисунка, затем — мелкоочаговые

тени, располагающиеся в обоих лёгочных полях симметрично в виде крыльев бабочки. Такие изменения получили название «облаковидных», «пушистых» инфильтратов, «хлопьев снега», создающих вид «завуалированного» или «ватного» лёгкого. Такая же картина интерстициальной пневмонии может наблюдаться при цитомегаловирусной пневмонии, атипичных микобактериозах, лимфоидной интерстициальной пневмонии. У 20–30% больных рентгенологические изменения могут вообще отсутствовать, а в ряде случаев встречаются атипичные признаки (асимметричные лобарные или сегментарные инфильтраты, поражение верхних отделов лёгких, как при классическом туберкулёзе, единичные инфильтраты в виде узлов; у 7% больных встречаются тонкостенные кистоподобные полости, не заполненные фибрином или жидкостью).

При исследовании функции внешнего дыхания выявляют уменьшение жизненной ёмкости, общего объёма и диффузной способности лёгких. Гипоксемия соответствует тяжести заболевания,  $pO_2$  составляет 40–70 мм рт.ст., альвеолярно-артериальная разница по кислороду — 40 мм рт.ст.

У взрослых, как правило, болезнь носит более тяжёлый характер, имеет затяжное, рецидивирующее течение с высокой летальностью. Неблагоприятные прогностические признаки — высокая активность ЛДГ (более 500 МЕ/л), продолжительное течение болезни, наличие рецидивов, выраженная ДН и/или сопутствующая цитомегаловирусная пневмония, а также низкое содержание в крови гемоглобина (менее 100 г/л), альбумина и гамма-глобулина.

### Осложнения

Среди осложнений нередко отмечается пневмоторакс, который может развиться даже при небольшой физической нагрузке или проведении диагностических (чрескожная или чрезбронхиальная пункция лёгких) или лечебных (пункция подключичных вен) процедур. Возможно развитие сухого серповидного пневмоторакса (часто двустороннего) в результате разрывов ткани лёгкого в передне-верхних отделах. У детей возможно его сочетание с пневмомедиастинумом. Боли в грудной клетке при пневмотораксе бывают не всегда, а при пневмомедиастинуме они постоянные.

Иногда (особенно при длительном, рецидивирующем течении) лёгочные инфильтраты некротизируются, стенки между альвеолами лопаются, и при рентгенографическом исследовании становятся видны полости, напоминающие кисты и каверны, как при туберкулёзе или раке лёгкого. У детей возможно развитие «шокового» лёгкого с исходом в необратимую ДН и лёгочно-сердечную недостаточность.

Одним из первых описанных внелёгочных поражений при пневмоцистозе у больного СПИДом был пневмоцистный ретинит (в виде «ватных пятен»). При пневмоцистном тиреоидите, в отличие от воспалительного процесса щитовидной железы другой этиологии, не бывает симптомов интоксикации, преобладают опухолевидное образование на шее, дисфагия, иногда похудание. Известно о тяжёлом поражении пневмоцистами всех органов (табл. 19-6).

**Таблица 19-6.** Наиболее важные признаки внелёгочного пневмоцистоза

Место поражения	Признак
Печень	Гепатомегалия, повышение активности печёночных ферментов в сыворотке, гипоальбуминемия, коагулопатия
Селезёнка	Боль, спленомегалия
Лимфатические узлы	Лимфаденопатия



Глаза	Снижение остроты зрения, «ватные» пятна на сетчатке или желтоватые пятна на радужке
Желудочно-кишечный тракт	Тошнота, рвота, боль в животе, симптомы острого живота, диарея
Уши	Боль, ухудшение слуха, средний отит, мастоидит
Щитовидная железа	«Зоб», гипотиреозидизм, дисфагия
Костный мозг	Панцитопения
Кожа	Участки изъязвления

## ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливают на основании комплекса клинических и лабораторных данных.

### Клиническая диагностика

Среди клинических признаков наиболее существенна выраженная одышка при минимальных физикальных изменениях.

### Специфическая и неспецифическая лабораторная диагностика

При анализе лабораторных показателей следует опираться на повышение активности ЛДГ и снижение  $\text{pO}_2$  крови, что свидетельствует о ДН. Эти признаки хотя и неспецифичны, но характерны для пневмоцистной пневмонии.

### Инструментальные методы

Рентгенологическое исследование не является ценным диагностическим методом, поскольку при некоторых других оппортунистических инфекциях бывают сходные изменения на рентгенограмме, а картина на рентгенограмме может быть нормальной.

Часто доказательством правильного диагноза пневмоцистной пневмонии является эффективность терапии, назначаемой *ex juvantibus*.

### Стандарт диагностики

Решающее значение для подтверждения диагноза имеет обнаружение возбудителя. Основной материал для исследования — мокрота, бронхиальный секрет, промывные воды, полученные при промывании бронхов или бронхоальвеолярном лаваже, кусочки лёгочной ткани, взятые при трансбронхиальной, чрескожной или открытой биопсии. Чаще всего в связи с тяжёлым состоянием больного эти манипуляции не проводятся во избежание осложнений.

Исследование мокроты является наиболее доступным методом диагностики. Для получения достаточного количества мокроты, а также слизистого секрета трахеи и бронхов, где пневмоцисты более вероятны, назначают ингаляции растворов, стимулирующих секрецию и/или кашлевые толчки. При использовании солевой ингаляции пневмоцисты можно обнаружить в 40–50% проб мокроты. На основании отрицательного результата исследования мокроты исключить пневмоцистоз нельзя, как нельзя со стопроцентной уверенностью утверждать, что при получении положительного результата именно пневмоцисты служат причиной патологии, а не имеет место носительство или болезнь вызвана другим возбудителем.

У больных ВИЧ-инфекцией диагностика на основе выявления антигенов и антител неэффективна. Трудности в трактовке результатов серологических исследований связаны с высоким уровнем носительства среди больных, взаимодействии



ем различной флоры дыхательных путей и факторов тканевой резистентности, потерей иммунитета в стадии СПИДа. В последние годы для более точной диагностики разработаны методы ПЦР, иммунофлюоресцентные методы с моно- и поликлональными антителами, определение антигена в мокроте или промывных водах бронхоальвеолярного лаважа с помощью НРИФ.

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика особенно трудна у больных СПИДом при развитии других вторичных поражений, протекающих со сходной лёгочной симптоматикой — клинической и рентгенологической (туберкулёз, ЦМВИ, токсоплазмоз), тем более что они часто могут протекать в виде микст-инфекции с пневмоцистной пневмонией. Нужно учитывать наиболее важные клинические и лабораторные признаки (постепенно нарастающая ДН, скудность физикальных данных, высокая активность ЛДГ и СОЭ), а также эффект от терапии, часто называемой *ex juvantibus*.

### Показания к консультации других специалистов

Развитие тяжёлых, угрожающих жизни осложнений (пневмоторакс, выраженная лёгочно-сердечная недостаточность, шоковое лёгкое) требует консультации реаниматолога с последующим проведением интенсивной терапии.

### Пример формулировки диагноза

ВИЧ-инфекция, стадия вторичных проявлений 4В (СПИД): пневмоцистная пневмония, тяжёлое течение.

### Показания к госпитализации

Госпитализация больных обязательна в связи с угрозой осложнений.

Режим в период разгара болезни постельный.

## ЛЕЧЕНИЕ

### Медикаментозная терапия

#### Этиотропная терапия

Для лечения детей без иммунодефицитных состояний в настоящее время используют преимущественно триметоприм/сульфаметоксазол (по 120 мг четыре раза в сутки), чаще в сочетании с фуразолидоном (по одной таблетке четыре раза в день) или трихополом (по четыре таблетки в день) в течение 1–2 нед.

Лечение больных СПИДом обязательно должно сочетаться с патогенетическим и симптоматическим лечением, а также с антиретровирусной терапией, которую назначают в периоде реконвалесценции после пневмоцистной пневмонии.

#### Основной режим

- Триметоприм/сульфаметоксазол назначают из расчёта по триметоприму (по 15–20 мг/кг в сутки) или из расчёта по сульфаметоксазолу (по 75–80 мг/кг в сутки) внутрь или внутривенно капельно в течение 21 дня. Суточную дозу распределяют на четыре приёма.
- После двухнедельного приёма необходимо провести контрольное исследование периферической крови: при развитии тяжёлых нарушений показано назначение препаратов фолиевой кислоты.

#### Альтернативная схема

Клиндамицин по 600 мг каждые 8 ч внутривенно капельно или по 300–450 мг каждые 6 ч внутрь вместе с примахином по 30 мг в сутки внутрь в течение 21 дня.

#### Патогенетические средства

Патогенетическая терапия направлена в основном на улучшение дыхательной и сердечно-сосудистой деятельности, она должна быть интенсивной при развитии ДН, отёка лёгких, острой лёгочно-сердечной недостаточности.

При наличии у больного ДН показано назначение глюкокортикоидов: преднизолон по 80 мг в сутки (по 40 мг два раза) в течение 5 дней, затем по 40 мг один раз в сутки в течение 5 дней, затем по 20 мг в сутки до конца курса лечения.

ИВЛ проводят по показаниям при наличии подходящих условий.

### Прогноз

В среднем количество выживших больных после перенесённой пневмоцистной пневмонии составляет 75–90%. При рецидивах выживают около 60% больных.

### Диспансеризация

Диспансерному наблюдению подлежат все больные с ВИЧ-инфекцией.

Перенёвшим пневмоцистную пневмонию проводят профилактику рецидивов и антиретровирусную терапию.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Каражас Н.В. Эпидемиологическая характеристика цитомегаловирусной инфекции и пневмоцистоза как оппортунистических инфекций: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2002. — 40 с.

Пневмоцистоз — эпидемиология, клиника, диагностика и лечение // Методические рекомендации. — М., 1999. — 17 с.

Покровский В.В., Ермак Т.Н., Беляева В.В., Юрин О.Г. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. — 488 с.

Bartlett J.G. The Johns Hopkins Hospital 2006 Guide to Medical Care of Patients with HIV Infection // Philadelphia, 2006. — 275 p.

# Глава 20

## Гельминтозы

### ТРЕМАТОДОЗЫ

#### Описторхоз

Описторхоз (лат. *opisthorchosis*, англ. *opisthorchiasis*, франц. *opisthorchiasé*) — природно-очаговый биогельминтоз с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, характеризующийся длительным течением и преимущественным поражением гепатобилиарной системы и поджелудочной железы.

#### КОД ПО МКБ-10

B66.0. Описторхоз.

#### ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель — *Opisthorchis felineus* (кошачья двуустка) принадлежит к типу плоских червей (трематоды), классу сосальщиков. Имеет плоское удлинённое тело длиной 8–14 мм и диаметром 1–3,5 мм; снабжён двумя присосками — ротовой и брюшной (рис. 20-1, см. ☉). Описторхи — гермафродиты. Яйца бледно-жёлтые, почти бесцветные, с гладкой двухконтурной оболочкой, имеющей крышечку на слегка суженном полюсе и небольшое утолщение на противоположном конце. Размеры яиц — 23–24×11–19 мкм.

Возбудитель обладает сложным циклом развития (рис. 20-2, см. ☉). Помимо окончательных, он имеет двух промежуточных и дополнительного хозяев. У дефинитивных (основных) хозяев гельминт паразитирует в половозрелой стадии своего развития. Из жёлчных ходов, жёлчного пузыря и протоков поджелудочной железы человека и плотоядных млекопитающих (кошки, собаки, лисица, песец, соболь, росомаха, свинья домашняя и др.) яйца паразитов вместе с жёлчью проникают в кишечник и затем попадают в окружающую среду. Дальнейшее развитие проходит в водоёмах, где описторхи сохраняют жизнеспособность до 6 мес и заглатываются первым промежуточным хозяином — пресноводным моллюском рода *Codiella*, в теле которого происходит ряд превращений: из яйца выходит мирацидий, образующий спороцисту, в которой формируются редии, рождающие большое количество личинок следующей стадии (церкариев). Последние выходят из моллюска и проникают в мышцы второго промежуточного хозяина — рыб семейства карповых (язь, сибирский елец, линь,

европейская плотва, чебак, краснопёрка, сазан, карп, усач, лещ, густера, подуст, жерех, укля), где церкарии превращаются в метацеркариев, которые через 6 нед становятся инвазионными. Рыба, поражённая метацеркариями описторхов, — источник заражения человека и многих плотоядных животных.

В желудке и двенадцатиперстной кишке окончательного хозяина происходит экскистирование метацеркариев. Под действием желудочного сока перевариваются ткань рыбы и соединительнотканная капсула, а под действием дуоденального сока метацеркарий освобождается от внутренней оболочки. Обладая положительным хемотаксисом к жёлчи, паразиты отыскивают отверстия жёлчного протока и через общий жёлчный проток проникают в жёлчные ходы и жёлчный пузырь, а иногда и в поджелудочную железу. Спустя 3–4 нед после заражения гельминты достигают половозрелого состояния и после оплодотворения начинают выделять яйца. Продолжительность жизни описторхов достигает 15–25 лет.

Яйца *O. felineus* устойчивы в окружающей среде: в пресной воде сохраняют жизнеспособность около года. Личинки описторха погибают при варке рыбы цельным куском через 20 мин, в рыбном фарше — через 10 мин после начала кипячения. При засолке рыбы личинки погибают через 4–7 сут. Горячее копчение губительно для возбудителя, а холодное не разрушает его.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Описторхоз широко распространён на Евразийском континенте. Его регистрируют в ряде стран Восточной и Центральной Европы. В России и странах СНГ наиболее обширные очаги инфекции обнаруживают на территории Западной Сибири, Северного Казахстана (бассейн Оби и Иртыша), Пермской и Кировской областей и бассейнов рек Камы, Вятки, Днепра, Десны, Сейма, Северного Донца, Южного Буга. Самую напряжённую ситуацию отмечают в Западной Сибири, где расположен крупнейший Обь-Иртышский очаг инвазии.

Восприимчивость населения к инвазии высокая. Поражённость описторхозом коренного населения севера РФ достигает 80–100% и связана с особенностями питания: употреблением термически не обработанной рыбы и высокой степенью инвазированности последней. Поражённость местного русского населения несколько ниже.

Основной источник описторхоза в населённых пунктах — человек, домашние животные (кошки, свиньи) или синантропные грызуны. Механизм передачи — фекально-оральный, путь передачи — пищевой.

Через 3–4 нед после заражения в течение многих лет (до 10–20) источник инвазии выделяет с фекалиями в окружающую среду яйца описторхов.

Источник заражения для человека — рыбы семейства карповых, инвазированные метацеркариями и употребляемые в пищу в сыром или полусыром виде. Более других заражены язь, елец, плотва.

Метацеркарии устойчивы к низким температурам (в замороженной рыбе они могут сохранять жизнеспособность при  $-40^{\circ}\text{C}$  до 7 ч, при  $-35^{\circ}\text{C}$  — до 14 ч, при  $-28^{\circ}\text{C}$  — 32 ч), но чувствительны к высоким: после выделения из рыбы они погибают при  $55^{\circ}\text{C}$  в течение 5 мин.

Описторхозу свойственна летне-осенняя сезонность. Несколько чаще болеют мужчины. Ежегодно на долю описторхоза приходится около 60% всех зарегистрированных биогельминтозов. После излечения стойкого иммунитета не возникает; часто наблюдают повторные случаи заражения.

### МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Комплекс мер по борьбе с описторхозом включает следующие направления:

- ♦ обнаружение очагов и лечение больных описторхозом;

- ✧ проведение широкой санитарно-просветительной работы среди населения в очагах;
- ✧ дегельминтизация домашних плотоядных животных;
- ✧ охрана окружающей среды от фекального загрязнения;
- ✧ качественная термическая обработка рыбы карповых пород перед употреблением её в пищу;
- ✧ борьба с промежуточными хозяевами описторхов и свободноплавающими стадиями паразита.

В домашних условиях обеззараживать рыбу рекомендуют следующими способами:

- ✧ прожаривать небольшие куски не менее 20 мин;
- ✧ варить 20 мин с момента закипания;
- ✧ выпекать рыбные пироги 40–60 мин;
- ✧ применять крепкий посол (20% соли к массе рыбы) с 10-дневной выдержкой;
- ✧ вялить мелкие карповые породы (плотва, елец) в течение 3 нед с 2–3-дневным предварительным посолом;
- ✧ холодное копчение рыбы проводить после крепкого посола или промораживания в течение 3–4 нед.

## ПАТОГЕНЕЗ

После употребления в пищу инвазированной рыбы метацеркарии попадают в желудок и двенадцатиперстную кишку, а через 3–5 ч достигают внутрипечёночных жёлчных ходов — места своего основного обитания в организме окончательного хозяина. У 20–40% заражённых лиц описторхов обнаруживают в протоках поджелудочной железы и жёлчном пузыре. В процессе миграции и при дальнейшем развитии они выделяют ферменты и продукты метаболизма, оказывающие сенсibiliзирующее и прямое токсическое действие на организм.

В динамике инвазионного процесса при описторхозе выделяют две фазы — раннюю (острую) и позднюю (хроническую).

- В основе патогенеза ранней стадии лежат токсико-аллергические реакции организма на метаболиты, выделяемые личинками в процессе их миграции и созревания, а также на антигены последних. В этой стадии наблюдают повышенную проницаемость сосудов печени и поджелудочной железы; продуктивный васкулит; эозинофильную инфильтрацию стромы органов, их отёчность; пролиферацию и десквамацию эпителия жёлчных ходов. В ЖКТ (в двенадцатиперстной кишке, печени, лёгких и др.) формируются эозинофильные инфильтраты.
- В хронической стадии токсико-аллергические реакции сохраняются, но основные патологические изменения обусловлены жизнедеятельностью описторхов, которые своими присосками и шипиками оказывают раздражающее и повреждающее действие на стенку жёлчных и панкреатических протоков, жёлчного пузыря, вызывая воспалительную и регенеративно-гиперпластическую реакцию с развитием холангита и перихолангита, приводящую к фиброзу органов. Скопления паразитов и их яиц замедляют ток жёлчи и панкреатического сока. Гиперпластические и воспалительные процессы приводят к развитию стриктур в терминальной части общего жёлчного и пузырного протока, способствуют присоединению бактериальной инфекции и образованию конкрементов в желчевыводящих протоках и протоке поджелудочной железы. Длительная инвазия может завершиться циррозом печени. Часто её сопровождает гастродуоденит (вплоть до эрозивно-язвенного).

Пролиферативные процессы при описторхозе, расцениваемые как предраковое состояние, в сочетании с действием экзогенных канцерогенов могут приводить к развитию холангиокарциномы. В Западной Сибири, где высок уровень поражённости населения описторхозом, заболеваемость холангиокарциномой в 10–15 раз выше, чем в остальных популяциях.

Ранний иммунный ответ при описторхозе сопровождается увеличением уровня общих IgM в 10–12 раз с максимумом на 2–3-й неделе и снижением их концентрации через 6–8 нед, когда отмечают увеличение содержания IgG. В дальнейшем концентрация антител падает ниже пороговых значений, что создаёт условия для реинвазии и длительного паразитирования описторхов в организме. Иммуносупрессия, сопровождающая инвазию, снижает резистентность к другим инфекциям, способствует тяжёлому течению шигеллёза и других кишечных инфекций, часто провоцирует хроническое бактерионосительство у больных брюшным тифом, отягощает течение вирусных гепатитов выраженным холестазом, частыми обострениями и рецидивами.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период при описторхозе составляет 2–6 нед после употребления в пищу поражённой рыбы. Заболевание характеризуется полиморфизмом клинической картины.

Единой классификации описторхоза не существует. Выделяют острую фазу инвазии, которая может протекать бессимптомно или стёрто у коренных жителей эндемичных регионов при реинвазии или суперинфекции. Клинически выраженную форму острой фазы наблюдают у лиц, прибывших в эндемичный регион. Хроническую фазу болезни при отсутствии симптомов острой фазы расценивают как первично-хроническую; если же ей предшествует острая фаза — как вторично-хроническую. Органные поражения (желчевыводящих путей, поджелудочной железы, желудка и двенадцатиперстной кишки) могут сохраняться и после освобождения организма от описторхов, поэтому некоторые авторы выделяют резидуальную фазу болезни.

Острую фазу при бессимптомной инвазии диагностируют по яйцам паразита, обнаруженным в дуоденальном содержимом и фекалиях, по незначительной эозинофилии и повышенному содержанию IgM.

Стёртую форму, помимо этих критериев, характеризует кратковременный субфебрилитет.

Клинически выраженная форма манифестирует внезапно возникшей лихорадкой, болями в правом подреберье, миалгией, артралгией, высыпаниями на коже, увеличением селезёнки и печени, лейкоцитозом и гиперэозинофилией крови.

При лёгкой форме лихорадка (около 38 °C) продолжается до 2 нед, возможны боли в животе неопределённой локализации, диарея, умеренный лейкоцитоз и эозинофилия.

Среднетяжёлая форма характеризуется лихорадкой (38–39,5 °C) ремиттирующего, постоянного или неправильного типа длительностью до 3 нед, уртикарными высыпаниями на коже, миалгией и артралгией, болями в правом подреберье, в части случаев — умеренной диареей и рвотой. Печень и селезёнка увеличены; возможен астматический бронхит.

Тяжёлому течению болезни свойственны высокая лихорадка, выраженная интоксикация (головная боль, бессонница, заторможенность или возбуждение, тахикардия), полиморфные кожные высыпания. Выражена картина гепатита: боли в правом подреберье, увеличение печени, желтуха, повышение уровня билирубина, увеличение активности аминотрансфераз и ЩФ. У части больных развивается эрозивно-язвенный гастродуоденит с сильными болями в эпигастральной области, тошнотой, рвотой, метеоризмом, диареей. Возможны боли в грудной

клетке, одышка, кашель, летучие инфильтраты в лёгких. Известны случаи миокардита. Характерен гиперлейкоцитоз ( $20-60 \times 10^9/\text{л}$ ), эозинофилия в пределах от 10 до 80–90%, увеличение СОЭ.

Острая фаза болезни длится от 2–3 нед до 2 мес, после чего клинические симптомы стихают и болезнь переходит в хроническую фазу, признаки которой проявляются через несколько месяцев и даже лет и характеризуются значительным полиморфизмом.

Чаще всего наблюдают поражение гепатобилиарной системы. Больные отмечают тяжесть в правом подреберье и эпигастральной области, ухудшение аппетита, тошноту, рвоту, диарею. Печень немного увеличена, чувствительна при пальпации, плотноватая. Функциональные показатели обычно не изменены. Жёлчный пузырь увеличен, точка жёлчного пузыря болезненна; возможны приступы коликообразных болей. При дуоденальном зондировании количество жёлчи увеличено, содержание лейкоцитов в ней повышено.

При поражении поджелудочной железы отмечают боли опоясывающего характера. Возможны развитие хронического гастрита, гастродуоденита, язвенное поражение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Больные часто страдают головной болью, головокружением, бессонницей; бывает депрессия.

### Осложнения

В хронической фазе болезни часто обнаруживают гнойный холангит и холецистит, острый и хронический панкреатит, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, перитонит, холангиокарциному.

Течение инвазии длительное (до 20 лет и более), но доброкачественное. Летальные исходы редки и связаны с осложнениями (перитонит, холангиокарцинома).

### ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливают на основании клинико-эпидемиологических и лабораторных данных: употребление термически не обработанной, слабосолёной рыбы в эндемичных регионах; лихорадка, токсико-аллергический синдром; лейкоцитоз и эозинофилия в крови; в хронической фазе — симптомы холецистопанкреатита, гастродуоденита.

Для клинической диагностики применяют ЭГДС, холецистографию, дуоденальное зондирование, УЗИ органов брюшной полости, определяют кислотность желудочного сока.

### Специфическая лабораторная диагностика

Паразитологическая диагностика острого описторхоза невозможна, так как гельминты начинают выделять яйца только через 6 нед после начала инвазии. Для определения специфических антител используют ИФА. Применяют следующие тест-системы:

- ✦ для определения IgM — «Описторхис-IgM-стрип»;
- ✦ для определения IgG — «Тиатоп-стрип»;
- ✦ для определения специфических ЦИК — «Описторх-ЦИК-стрип».

Паразитологическое исследование жёлчи — наиболее достоверный метод диагностики описторхоза. Проводят микроскопическое исследование осадка трёх порций жёлчи. Дуоденальное зондирование — сложная и не всегда приемлемая процедура, малоприменимая для массовых обследований. Именно поэтому наиболее распространена копроовоскопия, основанная на изучении морфологических особенностей яиц описторхов. При исследовании кала используют различные методы: качественный формалин-эфирный, химико-седиментационный Березанцева, количественный Столла и полуколичественный Като. Применяют также флотационные методы Фюллеборна и Горячева.



При незначительной инвазии яйца описторхов обнаруживают непостоянно, поэтому необходимо неоднократное паразитологическое обследование больных после процедур, стимулирующих желчеотток (тюбажи по Демьяновичу, приём холекинетиков).

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика описторхоза затруднена, что связано с полиморфизмом и неспецифичностью клинических симптомов.

Острую фазу описторхоза необходимо дифференцировать от брюшного тифа, ОРЗ, воспалительных заболеваний органов брюшной полости (холецистит, холангит, панкреатит), глистных инвазий (трихинеллёз, фасциолёз, парагонимоз), заболеваний крови, пневмонии, острых кишечных инфекций, вирусных гепатитов.

Острый описторхоз с признаками гепатита отличается от вирусных гепатитов лихорадкой на фоне желтухи, более выраженным болевым синдромом, высокой эозинофилией, увеличением активности ЩФ в сочетании с умеренно выраженными признаками цитолитического синдрома.

В отличие от ОРЗ острому описторхозу свойственны слабовыраженные катаральные симптомы, увеличение и болезненность печени, эозинофилия.

Хроническую фазу описторхоза дифференцируют от фасциолёза, холецистита, панкреатита, гастродуоденита, хронического гепатита другой этиологии.

### Показания к консультации других специалистов

При возникновении симптомов острого холецистита, панкреатита — консультация хирурга, при стойкой желтухе — гепатолога, онколога, хирурга, при выраженных изменениях со стороны ЦНС — консультация невролога.

### Пример формулировки диагноза

В66.0. Хронический описторхоз. Хронический холецистопанкреатит (яйца *Opisthorhis felinus* в дуоденальном содержимом).

### ЛЕЧЕНИЕ

Лечение больных описторхозом должно быть комплексным, индивидуальным и учитывать сопутствующие заболевания. Госпитализацию больных осуществляют по клиническим показаниям. Назначают щадящий режим, диету № 5 в течение 6 мес.

Препарат выбора — празиквантел или его отечественный аналог азинокс\*. Лечение, как правило, амбулаторное (кроме больных с выраженными симптомами острой фазы, тяжёлыми органными поражениями, токсико-аллергическими проявлениями). В острой фазе терапию начинают после купирования лихорадки, устранения интоксикации и аллергических симптомов. Препарат назначают в суточной дозе 75 мг/кг массы тела после еды в три приёма с интервалом 4–6 ч. Максимальная разовая доза — 2 г, суточная — 6 г. Препарат не рекомендуют детям до двух лет и беременным (в I триместре). Кормящие женщины в день приёма и на следующий день не должны кормить ребёнка грудью. Противопоказано употребление алкоголя. Возможны кратковременные побочные эффекты: головная боль, головокружение, чувство опьянения, диспепсические расстройства. Эффективность одного курса лечения составляет 90–94%.

В острой фазе проводят дезинтоксикационную и десенсибилизирующую терапию с использованием антигистаминных препаратов. В тяжёлых случаях назначают преднизолон по 40–60 мг в сутки в течение 5–7 дней, в хронической стадии — желчегонные препараты, спазмолитики, ферментные препараты, тюбаж с сернокислой магнезией, боржоми. При присоединении бактериальных осложнений применяют противомикробные препараты.

## Прогноз

При отсутствии бактериальных осложнений прогноз обычно благоприятный; серьёзный — при развитии гнойных процессов в желчевыводящих путях, жёлчном перитоните и остром панкреатите; неблагоприятный при развитии холангиокарциномы или рака печени.

## Диспансеризация

Врачебную экспертизу осуществляют при тяжёлом и осложнённом течении инвазии.

Диспансеризацию проводят в течение 1–2 лет. Кратность осмотров гастроэнтеролога и объём реабилитационных мероприятий определяют индивидуально. При аллергии необходима консультация аллерголога.

Контрольное обследование на яйцевыделение осуществляют через 3, 6, 12 мес после окончания антигельминтной химиотерапии. Проводят трёхкратное исследование фекалий и дуоденальное зондирование.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Бронштейн А.М., Токмаков А.К. Паразитарные болезни человека: протозоозы и гельминтозы. — М.: РУДН, 2002. — 207 с.

Лекции по инфекционным болезням / Под общ. ред. Н.Д. Юшука. — М.: ВУНМЦ, 1999. — 433 с.

Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы): Руководство для врачей / Под общ. ред. В.П. Сергиева. — СПб.: Фолиант, 2006. — 592 с.

Поляков В.Е., Лысенко А.Я. Гельминтозы у детей и подростков. — М.: Медицина, 2003. — 256 с.

## Фасциолёз

Фасциолёз (лат. fasciolosis, англ. fascioliasis) — хронический зоонозный биогельминтоз, вызываемый паразитированием трематод семейства *Fasciolidae*, характеризуется преимущественным поражением желчевыделительной системы.

## КОД ПО МКБ-10

В66.3. Фасциолёз.

## ЭТИОЛОГИЯ

Возбудители фасциолёза — два вида трематод. *Fasciola hepatica* (двуустка печёночная) имеет плоское листовидное тело длиной 20–30 мм, шириной 8–12 мм. *Fasciola gigantea* (двуустка гигантская), длиной 33–76 мм, шириной 5–12 мм, встречается во Вьетнаме, на Гавайских островах и в некоторых странах Африки. *Fasciola hepatica* и *Fasciola gigantea* относятся к типу *Plathelminthes*, классу *Trematoda*, семейству *Fasciolidae*. Они имеют крупные овальные яйца размером 0,125–0,150 × 0,062–0,081 мм, хорошо выраженную оболочку и крышечку. Цвет яиц желтовато-бурый, во внешнюю среду они выделяются незрелыми. Окончательные хозяева — жвачные животные (мелкий и крупный рогатый скот, свиньи, лошади и др.), иногда крысы, а также человек. Гельминты паразитируют в желчевыводящей системе в течение 3–5 лет и более. В окружающую среду яйца выделяются с фекалиями, дальнейшее их развитие возможно только в пресной воде. Выделившиеся из яиц личинки (мирации) проникают в тело промежуточного хозяина — моллюска (малый прудовик), из которого спустя 30–70 дней после длительных и сложных преобразований выходят хвостатые церкарии. Они сбрасывают хвост, инцистируются и превращаются в шаровидной формы адолескарии, которые прикрепляются к стеблям подводных растений или к поверхностной плёнке воды. В организм окончательного хозяина личинки попадают с водой или растениями.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Основной источник инвазии для человека — овцы и крупный рогатый скот. Человек заражается при питье загрязнённой адолескариями воды, употреблении овощей и зелени (обычно водяного кресс-салата). Фасциолёз распространён практически во всех регионах мира, но более широко в странах Азии, Африки и Южной Америки. В Европе наибольшее число случаев фасциолёза зарегистрировано в Португалии и Франции. В некоторых регионах России и в странах СНГ регистрируют спорадические случаи, отдельные вспышки иногда возникают в Средней Азии, Закавказье.

## ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика фасциолёза предусматривает проведение мероприятий, снижающих поражённость сельскохозяйственных животных. Вода из стоячих и медленно текущих водных источников при использовании для питья и хозяйственных нужд подлежит кипячению.

## ПАТОГЕНЕЗ

Миграция личинок фасциол из кишечника в печень происходит двумя путями — гематогенно и посредством их активного внедрения через перитонеальную полость, фиброзную оболочку (глиссонову капсулу) печени. Основные патологические изменения возникают во время миграции личинок через паренхиму печени, длящейся 4–6 нед и более. Обычно половозрелые особи фасциол локализуются в жёлчных протоках. Иногда личинки могут мигрировать и созревать в местах, для них не свойственных: в поджелудочной железе, подкожной ткани, головном мозге. В миграционной фазе выражены токсико-аллергические реакции вследствие сенсибилизации организма антигенами личинок, а также повреждения тканей по ходу их продвижения. Гельминты вызывают деструктивные изменения в печени, микроабсцессы, в последующем — фиброзные изменения. Взрослые особи, обитающие в желчевыводящих протоках и жёлчном пузыре, вызывают пролиферативный холангит с аденоматозными изменениями эпителия, перидуктальным фиброзом и фиброзом стенки жёлчного пузыря. Возможна обструкция жёлчных протоков, что создаёт условия для присоединения вторичной инфекции.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период длится 1–8 нед. Выделяют острую и хроническую стадии фасциолёза. У многих лиц, подвергшихся заражению *Fasciola hepatica*, клинические проявления острой стадии отсутствуют, у некоторых больных в течение многих месяцев заболевание протекает субклинически (бессимптомно). При клинически манифестных формах начало болезни острое: с повышением температуры тела до 38–39 °С, недомоганием, общей слабостью, потливостью, головной болью, потерей аппетита. Лихорадка может быть ремиттирующей, гектической, волнообразной. Наблюдают кашель, приступы бронхоспазма, боли в эпигастриальной области, правом подреберье, тошноту, рвоту. Печень увеличена (более выражено увеличение левой доли), плотновата, болезненна. В некоторых случаях наблюдают желтуху, спленомегалию, асцит. На коже возможны высыпания уртикарного или полиморфного характера. В периферической крови лейкоцитоз, гиперэозинофилия (до 80%), иногда признаки анемии. С переходом болезни в хроническую стадию аллергический симптомокомплекс стихает, но субфебрильная лихорадка продолжается иногда до нескольких месяцев.

Хронический неосложнённый фасциолёз протекает с болями в правом подреберье, подложечной области, диспепсическими явлениями. Для фасциолёза, осложнённого бактериальной инфекцией желчевыводящих путей, характерны присту-

пообразные боли, сопровождающиеся лихорадкой, лейкоцитозом. При длительном течении гельминтоза развиваются нарушения функции печени, анемия.

Осложнения — гнойный и склерозирующий холангит, подпечёчная желтуха, абсцесс и цирроз печени.

### ДИАГНОСТИКА

В острой стадии болезни диагноз основан на анамнестических, эпидемиологических данных, клинических проявлениях, а также на результатах серологических исследований (РНГА, РИФ, ИФА). Через 3–4 мес после заражения, с началом откладывания яиц взрослыми гельминтами, диагноз можно подтвердить овоскопическими исследованиями фекалий и дуоденального содержимого.

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику в острой стадии проводят с трихинеллёзом, описторхозом, клонорхозом, вирусными гепатитами, эозинофильным лейкозом; в хронической — с холециститом, холангитом, панкреатитом.

Показания к консультации хирурга — подозрение на развитие бактериальных осложнений со стороны гепатобилиарной системы.

### Пример формулировки диагноза

В66.3. Фасциолёз, хроническая стадия. Осложнение: хронический некалькулёзный холецистит.

### ЛЕЧЕНИЕ

В острой стадии назначают диету (стол № 5), антигистаминные средства. После стихания симптомов — антигельминтную терапию. Средство выбора по рекомендации ВОЗ — триклабендазол®, который применяют в суточной дозе 10 мг/кг в один приём, в тяжёлых случаях препарат применяют в дозе 20 мг/(кг×сут) в два приёма с интервалом в 12 ч. Менее эффективен празиквантел в суточной дозе 75 мг/кг в три приёма после еды в течение одного дня.

Для освобождения жёлчных протоков от погибших паразитов используют желчегонные ЛС.

Эффективность противогельминтного лечения оценивают по исчезновению яиц фасциол в дуоденальном содержимом в исследованиях через 3 и 6 мес.

### Прогноз

Прогноз для жизни благоприятный. Редкие летальные исходы обусловлены осложнениями.

### Сроки нетрудоспособности

Определяют индивидуально.

### Диспансеризация

Не регламентировано.

## Шистосомозы

Шистосомозы, или бильгарциозы (лат. *schistosomosis*; англ. *schistosomiasis*, *bilharziasis*), — тропические гельминтозы, характеризующиеся в острой стадии токсико-аллергическими реакциями, в хронической — преимущественным поражением кишечника или мочеполовой системы, в зависимости от вида возбудителя.

Различают следующие нозологические формы шистосомозов: мочеполовой, кишечный, японский и протекающие с преимущественным поражением кишечника шистосомозы, вызываемые *S. intercalatum* и *S. mekongi*.

**КОДЫ ПО МКБ-10**

B65. Шистосомоз (бильгарциоз).

B65.0. Шистосомоз, вызванный *Schistosoma haematobium* (мочеполовой шистосомоз).

B65.1. Шистосомоз, вызванный *Schistosoma mansoni* (кишечный шистосомоз).

B65.2. Шистосомоз, вызванный *Schistosoma japonicum*.

B65.3. Церкариальный дерматит.

B65.8. Другие шистосомозы.

B65.9. Шистосомоз неуточнённый.

**ЭТИОЛОГИЯ**

Шистосом относят к типу *Plathelminthes*, классу *Trematoda*, семейству *Schistosomatidae*. Пять видов шистосом: *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma haematobium*, *Schistosoma japonicum*, *Schistosoma intercalatum* и *Schistosoma mekongi* — возбудители гельминтоза у человека. Шистосомы отличаются от всех остальных представителей класса *Trematoda* тем, что они раздельнополые и различаются половым диморфизмом. Тело половозрелых шистосом удлинённое, цилиндрическое, покрыто кутикулой. Имеются расположенные близко друг к другу присоски — ротовая и брюшная. Тело у самки длиннее и тоньше, чем у самца. Вдоль тела самца проходит особый копулятивный желобок (гинекоформный канал), в котором самец удерживает самку. Самец и самка почти постоянно находятся вместе. Наружная поверхность самца покрыта шипиками или бугорками, у самки шипы имеются только на переднем конце тела, остальная поверхность гладкая. Шистосомы обитают в мельчайших венозных сосудах окончательного хозяина — человека и некоторых животных, питаются кровью через пищеварительную трубку и частично адсорбируют жидкую часть через кутикулу. В матке *S. haematobium* находится одновременно не более 20–30 яиц. Наибольшей репродуктивной способностью обладает самка *S. japonicum*, за сутки откладывающая от 500 до 3500 яиц. Личинка в яйце шистосомы, отложенном в мелких венах хозяина, созревает в тканях в течение 5–12 дней. Миграция яиц из кровеносных сосудов происходит благодаря наличию шипа, протеолитической активности секрета личинок, а также под влиянием сократительных движений мышечного слоя стенок сосудов, кишечника и мочевого пузыря. В окружающую среду яйца попадают с мочой (*S. haematobium*) или калом (*S. mansoni* и др.). Дальнейшее развитие происходит в воде, где оболочка яиц разрушается; из них выходят мирацидии. Цикл развития шистосом связан со сменой хозяина. Их промежуточный хозяин — пресноводные моллюски, в теле которых мирацидии в течение 4–6 нед проходят сложный процесс формирования церкариев (поколения инвазионных личинок, способных внедряться в организм окончательного хозяина). После проникновения в тело человека личинки теряют хвостовой придаток. Продолжительность жизни мирацидия — до 24 ч, церкариев — до 2–3 сут, половозрелых особей шистосом — 5–8 лет.

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ**

Основной источник заражения окружающей среды при всех шистосомозах — больной человек. Некоторые животные (обезьяны, грызуны) также могут заражаться *S. mansoni*, но в распространении шистосомоза значимой роли не играют. *S. japonicum* имеет значительно более широкий круг хозяев и, по-видимому, может поражать всех млекопитающих и достигать в них половой зрелости, поэтому животные, особенно домашние (крупный рогатый скот, свиньи, лошади, собаки, кошки и др.), могут быть резервуаром инфекции.

Промежуточные хозяева шистосом — пресноводные моллюски: для *S. haematobium* — родов *Bulinus*, *Physopsis*, *Planorbis*; для *S. mansoni* — рода *Biomphalaria*; для *S. japonicum* — рода *Oncomelania*. Ежедневно тело инфицированного моллюска

покидает до 1500–4000 и более церкариев, а в итоге за период жизни моллюска — до нескольких сот тысяч инвазионных личинок шистосом.

Естественная восприимчивость людей к заражению всеми пятью видами шистосом всеобщая. В высокоэндемичных очагах поражённость людей шистосомозом достигает максимума во втором десятилетии жизни, затем снижается вследствие формирующегося иммунитета. Отмечают определённый уровень невосприимчивости к суперинвазии и низкую интенсивность инвазии после реинфекции. Шистосомы наиболее чувствительны к воздействию иммунных механизмов организма хозяина в течение первых дней после заражения, т.е. в стадии мигрирующих личинок.

Человек заражается шистосомозом при купании, стирке белья, при работе в водоёмах, сельскохозяйственных работах на поливных землях, во время религиозных обрядов и других контактов с заражённой водой. Местом заражения служат как естественные, так и искусственные водоёмы. Появлению новых очагов способствует строительство новых ирригационных сооружений, усиление миграции населения, связанное с хозяйственным освоением новых территорий, туризмом, паломничеством. Из различных групп населения по роду деятельности чаще заражаются сельские жители, рыбаки, садоводы, сельскохозяйственные рабочие, но особенно велик риск заражения детей (обычно заражаются дети и подростки в возрасте 7–14 лет), так как их игры часто связаны с водой. Ареал различных форм шистосомоза охватывает 74 страны и территории мира тропического и субтропического пояса, в которых, по данным ВОЗ, число инфицированных превышает 200 млн человек, из них более 120 млн страдают клинически манифестными формами болезни, а 20 млн имеют серьёзные осложнения. В странах Африки отмечают как изолированные очаги мочевого, кишечного шистосомоза, так и сочетанное их распространение. В ряде стран центра Западной Африки (Габон, Заир, Камерун, Чад) выявлены очаги, где регистрируют одновременно мочевого, кишечный и интеркалатный шистосомоз. Изолированные очаги мочевого шистосомоза отмечают в странах Ближнего и Среднего Востока, а сочетание мочевого и кишечного шистосомоза — в Йемене, Саудовской Аравии. Ареал японского шистосомоза охватывает Китай, Малайзию, Филиппины, Индонезию, Японию; ареал меконговского шистосомоза — Кампучию, Лаос, Таиланд. В странах Центральной и Южной Америки и на островах Карибского бассейна (за исключением Кубы) распространён кишечный шистосомоз (*S. mansoni*).

Борьба с шистосомозами включает комплекс мероприятий, направленных на то, чтобы прекратить передачу инвазии, предупредить заражение людей. Уничтожить шистосом или остановить выделение ими яиц можно благодаря своевременному выявлению и специфическому лечению больных. С помощью химических и биологических средств в водоёмах уничтожают моллюсков и церкариев. Предупредить заражение людей в инфицированной воде можно с помощью защитной одежды (перчатки, резиновые сапоги и т.п.) или репеллентов. В настоящее время в программах борьбы с шистосомозами наибольшее значение имеют массовая химиотерапия и применение моллюскоцидов. На всех этапах борьбы с шистосомозом большое значение придают активной санитарно-просветительной работе среди населения эндемичных очагов, особенно среди школьников.

## МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

- ✦ Раннее выявление и лечение больных.
- ✦ Борьба с моллюсками — промежуточными хозяевами шистосом.
- ✦ Очистка водоёмов, предупреждение их фекального загрязнения.
- ✦ Запрет на купание в заражённых водоёмах.
- ✦ Обеззараживание воды.



- ✦ Рекомендации носить защитную одежду при контакте с водой.
- ✦ Санпросветработа с населением.

## ПАТОГЕНЕЗ

Шистосомы не размножаются в организме окончательного хозяина, поэтому их число может увеличиться только вследствие реинвазии. Патогенное влияние паразитов начинается с момента проникновения церкарий через кожу. Секреты желёз мигрирующих личинок, продукты распада части из них — сильные антигены, вызывающие реакции ГНТ и ГЗТ. Клинически это проявляется преходящей папулёзной зудящей сыпью и известно под названием церкариальный гепатит (чесотка пловцов). Личинки, утратившие хвостовой придаток (шистосомулы), внедряясь в периферические лимфатические и венозные сосуды, мигрируют и попадают в правые отделы сердца, в лёгкие, затем достигают сосудов печени, где и происходит их развитие и созревание до взрослых особей. Половозрелые самки и самцы спариваются и мигрируют в сосуды постоянной локализации — в систему мезентериальных вен (кишечные разновидности шистосом) или мочевого пузыря и малого таза — *S. haematobium*. Через 4–6 нед после заражения, в период завершения миграции шистосомул и начала откладывания яиц созревшими самками, резко усиливаются аллергические реакции, которые лежат в основе острой («токсемической») фазы болезни, именуемой также болезнью Катаямы. По характеру клинических проявлений эта фаза напоминает сывороточную болезнь. Чаще её наблюдают при инвазии *S. japonicum*, значительно реже — после заражения *S. mansoni* и другими видами возбудителя.

Из общего числа яиц шистосом, отложенных самками в мелких венозных сосудах, питающих стенки кишечника или мочевого пузыря, в окружающую среду попадает не более 50%; остальные задерживаются в тканях поражённых органов или током крови заносятся в другие органы. Основа патологических изменений в хроническом периоде болезни — совокупность воспалительных изменений вокруг яиц шистосом (формирование специфического клеточного инфильтрата — гранулёмы, с последующим фиброзом и кальцификацией). В формировании гранулёмы вокруг яиц участвуют Т-лимфоциты, макрофаги, эозинофилы. Вначале процесс имеет обратимый характер, но с отложением коллагена и развитием фиброза морфологические изменения в тканях становятся необратимыми. Гранулематозная реакция и фиброз вызывают нарушения кровоснабжения в стенке органа, что становится причиной вторичных дистрофических изменений слизистой оболочки, образования язв. Следствием постоянного и длительного раздражения тканей яйцами паразитов, продуктами жизнедеятельности находящихся в них личинок и их распада могут быть также гиперплазия и метаплазия эпителия слизистой. В мочевом пузыре в 85% случаев основным местом поражений, связанных с отложением яиц *S. haematobium*, является подслизистый слой; мышечный слой поражается реже. В мочеточниках, наоборот, глубоко расположенные слои поражаются чаще. Поскольку возбудитель кишечного шистосомоза *S. mansoni* локализуется в венах геморроидального сплетения и в нижней брыжеечной вене, и там же скапливаются откладываемые яйца, основные патологические изменения развиваются преимущественно в дистальных отделах толстой кишки. *S. japonicum*, в отличие от других видов, откладывает не одиночные яйца, а группы, и они быстрее подвергаются кальцификации. При всех формах шистосомозов яйца заносятся и в другие органы, прежде всего в печень и лёгкие. Наиболее тяжёлые поражения печени, приводящие к циррозу, развиваются при японском и кишечном шистосомозе (при инвазии *S. mansoni* — трубчато-индуративный фиброз Симмерса). Попадание яиц в лёгкие ведет к развитию обструктивно-деструктивного артериита, артериовенозных анастомозов — в результате развивается гипертензия малого круга кровообращения, которая становится причиной формирования «лёгочного»



сердца. Возможен занос яиц шистосом (чаще при инвазии *S. japonicum*) в спинной и головной мозг.

Тяжесть клинических проявлений болезни во многом зависит от интенсивности инвазии, т.е. в конечном счёте от количества откладываемых самками паразитов яиц и их скопления в поражённых тканях. В то же время размеры гранулём вокруг яиц, выраженность фиброза в тканях органов зависят от особенностей иммунного ответа хозяина, в частности от уровня продукции антител, иммунных комплексов, активности Т-лимфоцитов-супрессоров, макрофагов. Определённое значение имеют генетические факторы, которые, например, оказывают влияние на развитие трубчато-индуративного фиброза в печени. Зрелые шистосомы устойчивы к воздействию факторов иммунитета. Немаловажную роль в этом играет феномен антигенной мимикрии, который характерен для этих паразитов. Шистосомозы могут быть факторами канцерогенеза, о чём свидетельствует то, что в очагах этого гельминтоза относительно часто встречаются опухоли мочеполовой системы и толстой кишки. Опухолевый рост при шистосомозах объясняют развитием фиброза в органах, метаплазией эпителия, иммуносупрессии, а также синергизмом действия шистосом, экзо- и эндогенных канцерогенов.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

### Мочеполовой шистосомоз

Возбудитель — *Schistosoma haematobium*. Самец имеет размеры  $12-14 \times 1$  мм, самка —  $18-20 \times 0,25$  мм. Яйца удлинённые, овальные, с шипом на одном полюсе. Размер яиц —  $120-160 \times 40-60$  мкм. Самка откладывает яйца в мелких сосудах мочевого пузыря и половых органов.

В клиническом течении выделяют три стадии: острую, хроническую и стадию исхода.

Проявления, связанные с внедрением церкарий, в виде аллергического дерматита у неиммунных лиц регистрируют редко. Через 3–12 нед скрытого периода может развиваться острый шистосомоз. Появляются головные боли, слабость, распространённая болезненность в спине и конечностях, отсутствие аппетита, повышается температура тела, особенно вечером, нередко с ознобом и сильным потом, наблюдают уртикарную сыпь (непостоянно); характерна гиперэозинофилия (до 50% и выше). Печень и селезёнка часто увеличены. Выявляют нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы и органов дыхания.

Наиболее ранний симптом хронического мочеполового шистосомоза — гематурия, которая чаще бывает терминальной (в конце мочеиспускания в моче появляются капли крови). Отмечают боли в надлобковой области и промежности. Эти симптомы обусловлены реакцией тканей мочевого пузыря и половых органов на внедрение яиц шистосом. В более поздних стадиях может присоединиться цистит, вызванный вторичной инфекцией. При цистоскопии на слизистой оболочке мочевого пузыря обнаруживают бугорки (гистологически — конгломерат специфических гранулём) — беловато-жёлтые образования размером с булавочную головку, а также инфильтраты, папилломатозные разрастания, эрозии, язвы, «песчаные пятна» — просвечивающие через истончённую слизистую оболочку скопления обызвествлённых яиц шистосом. Стеноз мочеточников и фиброз шейки мочевого пузыря создаёт условия для застоя мочи, образования конкрементов, впоследствии — гидронефроза и пиелонефрита. Отмечают также поражения половых органов: у мужчин — фиброз семенных канатиков, орхит, простатит, у женщин — образование папиллом и изъязвления слизистых оболочек влагалища и шейки матки. В позднем периоде возможно образование свищей мочевого пузыря, новообразований мочеполовой системы. Поражение лёгких и их сосудов ведёт к гипертензии в малом круге кровообращения: у больных

возникают одышка, ощущение сердцебиения, признаки гипертрофии правого желудочка сердца.

### Кишечный шистосомоз

Возбудитель — *S. mansoni*. Самец имеет размеры 10–12 × 1,2 мм, самка — 12–16 × 0,17 мм. Яйца (130–180 × 60–80 мкм) несколько удлинённые, на боковой поверхности оболочки, ближе к одному полюсу, расположен крупный, загнутый к полюсу шип.

Вскоре после заражения также возможно развитие дерматита, вслед за которым могут появиться лихорадка, слабость, головная боль. Продолжительность этих проявлений от 1 до 7–10 дней.

*Острый кишечный шистосомоз* характеризуется лихорадкой (ремиттирующей, интермиттирующей, неправильной), ухудшением аппетита, тошнотой, рвотой, частым жидким стулом, иногда с обезвоживанием организма; возможны примесь крови в испражнениях, боли в животе, в отдельных случаях напоминающие картину «острого живота», кашель с мокротой, часто тахикардия, артериальная гипотензия. Отмечают слабость, адинамию, реже — возбуждение. В крови — гиперэозинофилия, лейкоцитоз. Иногда развивается гепатит. Клинические проявления острого кишечного шистосомоза наблюдают в течение первых 3 мес после заражения.

В *хроническом периоде* болезни основные симптомы связаны с поражением толстой кишки, особенно дистальных её отделов. Возникает дисфункция кишечника в виде жидкого стула, чередования жидкого стула и запора или хронического запора. Отмечают боли ноющего характера по ходу толстой кишки. При обострениях развивается дизентериеподобный синдром: стул учащён, слизисто-кровянистый; схваткообразные боли в животе, тенезмы; лихорадка, как правило, отсутствует. Стихающее обострение сменяется запором; часто образуются трещины заднего прохода, геморрой. При колоноскопии преимущественно в её дистальных отделах регистрируют гиперемию, отёчность слизистой оболочки, множественные точечные геморрагии; иногда обнаруживают полипоз кишечника, инфильтраты в стенке кишки, напоминающие опухоль.

При шистосомозном поражении печени (гепатоспленомегалическая форма) исходом процесса становятся перипортальный фиброз и цирроз печени. Независимо от кишечных симптомов больные отмечают появление «опухоли» в верхней половине живота. Боли незначительные, беспокоит чувство тяжести, дискомфорта. Печень увеличенная, плотная, поверхность её бугристая. Биохимические показатели не претерпевают существенных изменений, пока не появятся признаки декомпенсации функции печени. С развитием портальной гипертензии расширяются вены пищевода и желудка, вследствие их разрыва могут возникать кровотечения. Декомпенсация портального кровообращения проявляется асцитом. При этом также увеличена селезёнка. При инвазии *S. mansoni* регистрируют гломерулонефрит, который обусловлен образованием и отложением иммунных комплексов.

Поражение лёгких, если в них не нарушено кровообращение, не даёт заметных клинических проявлений. Если давление в лёгочной артерии превышает 60 мм рт. ст., то возникают типичные признаки хронического «лёгочного» сердца: одышка, чувство сердцебиения, повышенная утомляемость, кашель, цианоз губ, надчревная пульсация, акцент и раздвоение II тона над лёгочной артерией.

*Шистосомоз кишечный интеркалатный* вызывается паразитированием *S. intercalatum* в венах кишечника, брыжейки, системы воротной вены. Болезнь встречается в ограниченных очагах Африки, патогенетически и клинически аналогична кишечному шистосомозу, вызванному *S. mansoni*. Течение болезни доброкачественное, случаи портального фиброза не зарегистрированы.

**Японский шистосомоз**

Возбудитель — *S. japonicum*. Самец имеет размеры 9,5–17,8 × 0,55–0,97 мм, самка — 15–20 × 0,31–0,36 мм. Яйца (70–100 × 50–65 мкм) округлой формы, на боковой стороне ближе к одному полюсу расположен небольшой шип.

*Острый период* болезни, известный как болезнь Катаямы, при японском шистосомозе отмечают значительно чаще, чем при инвазии *S. mansoni* и *S. haematobium*. Он может протекать в разных формах — от лёгких, бессимптомных до молниеносных, с внезапным началом, тяжёлым течением и летальным исходом.

При хроническом японском шистосомозе преимущественно поражаются кишечник, печень и брыжейка. Работы последних лет показывают, что даже среди наиболее поражаемого возраста (дети 10–14 лет) желудочно-кишечные расстройства наблюдают только у 44% больных. Беспокоят диарея, запор или их чередование; в стуле возможны слизь, кровь; беспокоят боли в животе, метеоризм. Иногда выявляют аппендицит. Занос яиц в портальную систему приводит к тому, что через 1–2 года после инвазии развивается перипортальный фиброз, в последующем — цирроз печени, все проявления портальной гипертензии и спленомегалия, причём селезёнка может увеличиваться до больших размеров и становиться очень плотной. Тяжёлое и частое осложнение японского шистосомоза — кровотечение из расширенных вен пищевода. Поражения лёгких имеют такую же природу, как и при других формах шистосомозов, но при инвазии *S. japonicum* развиваются реже, чем при кишечном и мочеполовом шистосомозе.

Поражение ЦНС может развиваться у 2–4% инвазированных. Неврологические симптомы появляются уже через 6 нед после заражения, т.е. после того, как паразиты начинают откладывать яйца; в большинстве случаев эти симптомы становятся заметными в течение первого года болезни. Наиболее частый симптом — джексоновская эпилепсия. Также развиваются признаки энцефалита, менингоэнцефалита, гемиплегии, параличи. В запущенных случаях кровотечения из расширенных вен пищевода, нарастающая кахексия и вторичная инфекция приводят к смерти больного.

Шистосомоз, вызываемый *S. mekongi*, регистрируют в бассейне реки Меконга в Лаосе, Кампучии, Таиланде. Яйца его возбудителя сходны с яйцами *S. japonicum*, но мельче. Патогенез и клиническая характеристика идентичны таковым японского шистосомоза.

**ДИАГНОСТИКА**

В остром периоде шистосомозов при проведении диагностики необходимо учитывать эпидемиологический анамнез, наличие признаков «церкарийного дерматита» после купания в заражённых водоёмах.

Исследование мочи производят после центрифугирования, при этом следует иметь в виду, что максимальное количество яиц выделяется с мочой в период с 10 до 14 ч дня. Инвазию оценивают как интенсивную при количестве яиц *S. haematobium* более 50 в 10 мл мочи и более 100 яиц *S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. intercalatum* и *S. mekongi* в 1 г фекалий. Яйца шистосом в фекалиях обнаруживают с помощью различных методов копроовоскопии: исследования нативного мазка (малозффективно), осаждения после разведения фекалий, приготовление мазков по Като–Кац и др. Анализы необходимо повторять многократно, особенно в случаях хронического течения и развития фиброзных изменений в кишечнике.

Цистоскопия даёт возможность выявить специфичные для мочеполового шистосомоза изменения на слизистой оболочке мочевого пузыря: гранулёмы, «песчаные пятна», чёрные микрогрануляции, инфильтраты. Ценное дополнение цистоскопии — эндобиопсия. При контрастной урографии наблюдают изменения структуры мочеточников. Обзорная рентгенография позволяет обнаружить изменения в лёгких, обызвествление стенок мочевого пузыря. Для выявления

органных и функциональных нарушений используют также фиброколоноскопию (с эндобиопсией), УЗИ органов брюшной полости и малого таза и др.

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с острыми кишечными инфекционными болезнями, тифо-паратифозными болезнями, висцеральным лейшманиозом, с сывороточной болезнью, а при выраженной эозинофилии — с миграционной фазой других гельминтозов (стронгилоидоз, филяриозы и др.). Кишечные формы шистосомоза необходимо дифференцировать от амёбиаза, шигеллёза, хронических колитов, цирроза печени вирусной и другой природы; мочеполовой шистосомоз — от различных заболеваний мочеполовой системы, включая воспалительные заболевания, туберкулёз и рак мочевыводящих путей. Однако диагностика становится нетрудной после появления яиц (*S. haematobium*) и фекалиях (*S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. mekongi*, *S. intercalatum*).

### Показания к консультации других специалистов

Необходимы консультации проктолога при осложнённом течении кишечного шистосомоза; уролога при осложнённом течении мочеполового шистосомоза; гепатолога — при поражении печени; кардиолога — при наличии признаков «лёгочного» сердца.

### Пример формулировки диагноза

В65.1. Кишечный шистосомоз, хроническая стадия (яйца *S. mansoni* в анамнезе фекалий).

### ЛЕЧЕНИЕ

Противопаразитарное лечение проводят в условиях стационара. Режим полупостельный, специальной диеты не требуется. При поражении печени — стол № 5.

Основное средство лечения больных шистосомозом в настоящее время — празиквантел, высокоэффективный при всех формах гельминтоза. Препарат назначают в дозе 40–75 мг/кг в 2–3 приёма после еды с интервалом 4–6 ч в течение 1 сут. Побочные реакции регистрируют довольно часто, но они слабо выражены и кратковременны: сонливость, головокружение, головная боль, слабость, боли в животе, иногда высыпания на коже.

После завершения специфического лечения через 3–4 нед проводят контрольные исследования мочи или кала на наличие яиц шистосом; исследования повторяют трехкратно с интервалом 2 нед. При неэффективности проведённого специфического лечения назначают повторно празиквантел. Диспансерное наблюдение за переболевшими проводят в течение 6 мес, а при наличии осложнений болезни — до 2–3 лет.

## ЦЕСТОДОЗЫ

### Дифиллоботриозы

Дифиллоботриозы (лат. *diphyllobothriosis*; англ. *diphyllobothriasis*, fish tapeworm infection) — кишечные гельминтозы, вызываемые лентецами. Характеризуются хроническим течением с преимущественным нарушением деятельности ЖКТ и развитием мегалобластной анемии.

### код по МКБ-10

В70.0. Дифиллоботриоз.

### этиология

Возбудители дифиллоботриозов человека — лентец широкий (*Diphyllobothrium latum*) и ряд так называемых малых лентецов (более 10 видов дифиллоботриид).

*D. latum* относят к типу *Plathelminthes*, классу *Cestoda*, семейству *Diphyllobothriidae*. Лентец широкий достигает в длину 10 м и более, на сколексе имеет две щелевидные присоски, с помощью которых он прикрепляется к стенке тонкой кишки человека. Тело гельминта состоит из 3–4 тыс. члеников, поперечный размер которых больше продольного. В зрелых гермафродитных члениках формируются яйца овальной формы, покрытые желтовато-коричневой оболочкой с крышечкой на одном конце.

Развитие *D. latum* происходит со сменой трёх хозяев. Окончательные хозяева — человек, реже животные, питающиеся рыбой (кошка, собака, медведь, лисица и др.). В отличие от цепней зрелые членики лентеца не отрываются от стробилы. Яйца выделяются с фекалиями и сохраняют жизнеспособность в течение 3–30 дней, но продолжают развитие только при попадании в воду. В воде через 2–3 нед из яйца выходит корацидий, которого заглатывает промежуточный хозяин. В его теле происходит развитие второй личиночной стадии — процеркоида. Рачков, содержащих инвазионные личинки, проглатывает дополнительный хозяин — хищная (щука, окунь, ёрш, налим) или проходная лососёвая рыба (кета, горбуша), — в кишечнике которого рачки перевариваются, а процеркоиды мигрируют в мышцы, икру, печень и другие органы, где превращаются в плероцеркоиды (инвазионная для человека стадия).

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Основным источником заражения окружающей среды служит человек, определённую роль могут играть домашние и дикие животные, питающиеся рыбой. Механизм заражения человека пероральный. Факторы передачи — инвазированная сырая, недостаточно просоленная или плохо термически обработанная рыба, а также икра. Заболеваемость дифиллоботриозом имеет очаговый характер. Чаше поражается взрослое население, особенно занятое ловлей и переработкой рыбы. Дифиллоботриозы распространены преимущественно в северном полушарии: в странах севера Европы, США, Канаде; в России основные очаги гельминтоза расположены в бассейне рек Северо-Западного региона, Волги, Енисея, Лены, на Сахалине.

## МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Чтобы предотвратить заражение, употреблять в пищу рыбу следует после тщательной термической обработки или длительного посола (последнее относится и к употреблению икры). Необходимо охранять водоёмы от загрязнения фекалиями человека и животных, проводить санитарно-просветительную работу среди населения очагов.

## ПАТОГЕНЕЗ

Лентецы, прикрепляясь к слизистой оболочке тонкой кишки, ущемляют её ботриями, изъязвляя, некротизируя и атрофируя травмируемые участки. При множественной инвазии гельминты могут вызвать непроходимость кишечника. Эозинофилия и катаральные явления в слизистой оболочке в раннем периоде болезни обусловлены сенсibilизацией организма к антигенам гельминта. Эндогенный гипо- и авитаминоз  $B_{12}$  и фолиевой кислоты лежит в основе патогенеза дифиллоботриозной мегалобластной анемии. Гельминт выделяет специфический белковый компонент (рилизинг-фактор), нарушающий связь витамина  $B_{12}$  и гастромукопротеина. В результате длительного паразитирования возбудителя (до 20 лет), даже одной особи гельминта, анемия приобретает черты пернициозной и сопровождается поражением периферических нервов и спинного мозга.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Дифиллоботриоз нередко протекает бессимптомно или со слабовыраженными ощущениями дискомфорта в животе. Однако при любом клиническом течении наблюдают отхождение крупных фрагментов гельминта с каловыми массами. При манифестном течении инвазии возникают боли в животе, периодически приобретающие схваткообразный характер, тошнота, гиперсаливация. Аппетит иногда повышен, но отмечаются похудание и снижение работоспособности. При развитии анемии более выражены повышенная утомляемость, головокружение, сердцебиение. Раннее проявление анемии — глоссит, сопровождающийся жжением языка. В дальнейшем могут появиться боли при приёме пищи вследствие распространения воспалительно-дистрофических изменений на дёсны, слизистую оболочку щёк, нёба, глотки и пищевода. В тяжёлых случаях наблюдается увеличение печени и селезёнки. Неврологические нарушения при дифиллоботриозе: парестезии, нарушение чувства вибрации, онемение, атаксия — возникают чаще, чем при истинной пернициозной анемии, могут не сопровождаться признаками анемии. Позже нарушается проведение по боковым столбам, появляются спастичность, гиперрефлексия; больные становятся раздражительными, может развиваться депрессия.

## Осложнения

Основным осложнением дифиллоботриоза является  $B_{12}$ -дефицитная анемия, иногда возможно развитие кишечной непроходимости.

## ДИАГНОСТИКА

Дифиллоботриоз диагностируют, основываясь на клинико-эпидемиологических данных (употребление рыбы, сочетание диспепсического синдрома с признаками анемии), выявлении яиц гельминтов при копроовоскопическом исследовании или в результате исследования выделенных при дефекации фрагментов стробилы гельминта.

В мазках периферической крови определяют анизо- и пойкилоцитоз, базофильную зернистость эритроцитов (в них нередко видны тельца Жолли), ретикулоцитопению, тромбоцитопению, нейтропению. Дифиллоботриозная  $B_{12}$ -дефицитная анемия развивается примерно у 2% инвазированных *D. latum*, примерно у 40% больных понижено содержание витамина в сыворотке крови. Чаще гематологические изменения регистрируют у лиц пожилого возраста.

## Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с другими гельминтозами, сопровождающимися анемией (анкилостомидоз, трихоцефалёз), гиперхромными и гемолитическими анемиями.

## Показания к консультации других специалистов

При выраженной анемии показана консультация гематолога.

## Пример формулировки диагноза

В70.0. Дифиллоботриоз. Гиперхромная анемия средней тяжести.

## ЛЕЧЕНИЕ

### Показания к госпитализации

Госпитализация показана при тяжёлой анемии.

## Медикаментозная терапия

Специфическое лечение проводят празиквантелом или никлозамидом (см. «Тениаринхоз»).



При выраженной анемии и уровне цианокобаламина в сыворотке менее 100 пг/мл до дегельминтизации показано лечение цианокобаламином в дозе 200–400 мкг/кг в течение 2–4 нед.

### Примерные сроки нетрудоспособности

Сроки нетрудоспособности устанавливают индивидуально.

### Диспансеризация

Диспансеризация не регламентирована. Контрольные анализы кала на наличие яиц широкого лентеца проводят через 1 и 3 мес после антигельминтной терапии. Если возобновляется отхождение фрагментов лентеца или в фекалиях обнаруживают яйца гельминта, проводят повторный курс противопаразитарного лечения.

### Прогноз

Прогноз при неосложнённом течении благоприятный.

## Тениаринхоз

Тениаринхоз (лат. *taeniarhynchosis*) — гельминтоз из группы цестодозов, вызываемый *Taeniarhynchus saginatus* (бычьим цепнем) или *Taeniarhynchus confusum* и характеризующийся развитием диспепсических явлений. Человек заражается при употреблении в пищу говядины, содержащей личинки возбудителя и не прошедшей достаточной термической обработки.

### КОД ПО МКБ-10

B68.1. Инвазия, вызванная *Taeniarhynchus saginatus*.

### ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель — *Taeniarhynchus saginatus* (цепень невооружённый, бычий цепень), относится к типу *Plathelminthes*, классу *Cestoda*, семейству *Taeniidae*. Тело его плоское, лентовидное и состоит из головки с четырьмя мощными присосками и множества (1000 и более) члеников (проглоттид). Длина зрелого членика 20 мм, ширина 5 мм. Матка имеет медианный ствол и 18–30 боковых ответвлений. Гельминт достигает в длину 4–12 м. Зрелые гермафродитные проглоттиды содержат более 140 000 яиц. Яйца почти шаровидной формы, внутри находится зародыш (онкосфера). Бычий цепень относится к биогельминтам, при развитии сменяет двух хозяев. Человек — окончательный хозяин, промежуточные — крупный рогатый скот, буйвол, як, зебу.

В организме человека взрослые гельминты паразитируют в тонкой кишке в течение длительного времени (до 20 лет). Зрелые членики, отрываясь от стробилы, попадают в окружающую среду с фекалиями, пассивно или активно выползают из анального отверстия. В организме промежуточного хозяина личинки развиваются в мышечной и соединительной ткани, где превращаются в ларвоцисты овальной формы — цистицерки (финны). Личинки, попавшие в кишечник человека, достигают стадии взрослого гельминта через 2,5–3 мес.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источником заражения окружающей среды онкосферами бычьего цепня служит человек — единственный дефинитивный хозяин. Наибольшую опасность представляют лица, ухаживающие за животными (пастухи, доярки и т.д.) Заражение животных чаще всего происходит на пастбищах. Яйца гельминта с кормом попадают в кишечник промежуточного хозяина. Через 16 нед после заражения животного его мясо становится заразным для человека. Цистицерки в мышцах животных сохраняют жизнеспособность в течение 1–3 лет. Механизм заражения человека пероральный — при употреблении в пищу сырого или недо-



статочно проваренного финнозного мяса животных, промежуточных хозяев гельминта. Наиболее поражено мясо молодых животных. Гельминтоз распространён в районах, где принято пастбищное и отгонное содержание скота. Тениаринхоз регистрируют во многих регионах нашей страны. Эндемичные районы — Дагестан, Республика Саха, Бурятия, Алтайский край, Иркутская, Красноярская и Новосибирская области.

### МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Профилактику осуществляют с помощью комплекса медицинских и ветеринарных мероприятий, направленных на выявление источников инвазии при массовом обследовании населения. Проводят мероприятия по защите окружающей среды (пастбищ) от фекального загрязнения. Личная профилактика заключается в исключении из пищевого рациона сырого и недостаточно термически обработанного мяса крупного рогатого скота.

### ПАТОГЕНЕЗ

Бычий цепень в кишечнике человека, как правило, паразитирует в единственном числе (старое название гельминта — солитёр). Паразит, достигаящий размером нескольких метров, прикрепляясь присосками к слизистой оболочке тонкой кишки, наносит повреждение, раздражает рецепторы кишечника, оказывая влияние на моторную и секреторную функции кишечника. Дополнительное механическое воздействие могут оказывать отделившиеся проглоттиды, которые провоцируют болевой синдром, особенно при прохождении через илеоцекальный клапан. Описаны случаи проникновения паразитов в червеобразный отросток, общий жёлчный и панкреатический проток, что приводило к обструкции и воспалительным изменениям. Возможно развитие тениаринхозной непроходимости кишечника. Интенсивное потребление паразитом пищевых веществ в процессе роста и развития (молодая особь за сутки удлиняется на 7–10 см) создает дефицит наиболее биологически ценных компонентов в пищевом рационе больного. Определённое значение в патогенезе тениаринхоза имеют блокирующее действие веществ, выделяемых гельминтом, на ферментную систему кишечника человека, а также сенсибилизация продуктами метаболизма бычьего цепня.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Нередко инвазия бычьим цепнем протекает без заметных нарушений общего состояния и проявляется только выделением члеников из заднего прохода с фекалиями и/или вне акта дефекации в результате их активного выползания из ануса. На 2–3-й неделе появляются изжога, тошнота, чувство тяжести в эпигастрии, на 8-й неделе нарушается стул. При длительной инвазии больные отмечают общую слабость, боли в животе, иногда наблюдаются снижение массы тела, диарея, повышение аппетита, возникают астеноневротические проявления: головокружение, головная боль, нарушение сна, обморочные состояния, эпилептиформные судороги. В отдельных случаях регистрируются эозинофилия в крови и анемия.

### Осложнения

Осложнения: механическая кишечная непроходимость, аппендицит, холангит, панкреатит — возникают очень редко.

### Прогноз

Прогноз обычно благоприятный.

## ДИАГНОСТИКА

Клиническая картина малоспецифична. Подозрение на инвазию может вызывать сочетание диспепсического синдрома и потери массы тела с повышением аппетита.

Проводят исследование фекалий, чтобы выявить фрагменты стробилы (проглотид) и яйца гельминтов методами обогащения.

## Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с другими кишечными цестодозами — тениозом и дифиллоботриозом, при которых, в отличие от тениаринхоза, не наблюдается самостоятельного активного отхождения члеников гельминта из анального отверстия.

## Показания к консультации других специалистов

При кишечной непроходимости и острых воспалительных заболеваниях органов брюшной полости показана консультация хирурга.

## Пример формулировки диагноза

В68.1. Тениаринхоз, астеновегетативный синдром.

## ЛЕЧЕНИЕ

Препарат выбора — празиквантел, назначаемый однократно в дозе 15 мг/кг. Для дегельминтизации можно использовать также никлозамид: 2 г принимают на ночь, тщательно разжёвывая и запивая водой. За 15 мин до приёма рекомендуют выпить 1–2 г натрия гидрокарбоната (питьевой соды). Препарат вызывает гибель сколекса и незрелых члеников. Если выделение члеников возобновляется, проводят повторный курс лечения теми же антигельминтными препаратами. Если отхождение члеников прекращается в течение 2–3 мес после противопаразитарного лечения, это свидетельствует об эффективном лечении. В таких случаях проводят контрольное исследование фекалий на наличие онкосфер гельминта.

## Примерные сроки нетрудоспособности

Трудоспособность во время заболевания не нарушена.

## Диспансеризация

Диспансеризация не регламентирована. Через 2–3 мес после лечения проводят контрольное гельминтологическое исследование. При выявлении в фекалиях онкосфер повторяют курс лечения.

## Тениоз

Тениоз (латинское название — taeniosis; английское — taeniasis) — биогельминтоз, вызываемый паразитированием в кишечнике человека свиного цепня и проявляющийся нарушением функций ЖКТ.

## КОД ПО МКБ-10

В68.0. Инвазия, вызванная *Taenia solium*.

## ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель — *Taenia solium* — цепень вооружённый (свиной цепень), тип *Plathelminthes*, класс *Cestoda*, семейство *Taeniidae*. Гельминт имеет плоское лентовидное тело, на шаровидном сколексе расположены четыре присоски и хоботок с двумя рядами чередующихся коротких и длинных хитиновых крючьев (всего 22–23). Длина взрослого гельминта достигает 3–4 м. От бычьего цепня свиной отличается меньшим количеством члеников (800–1000), их размерами

(длина 12–15 мм, диаметр 6–7 мм) и меньшим количеством боковых ответвлений матки в зрелом членике (7–12 пар). Членики не обладают активной подвижностью. Каждый из них содержит 30 000–50 000 яиц. Выводное отверстие у матки отсутствует. Онкосферы свиного и бычьего цепня морфологически неотличимы.

Окончательный хозяин — человек, в кишечнике которого паразитирует половозрелая форма гельминта. В организме промежуточного хозяина — свиньи (факультативными хозяевами могут быть дикие свиньи, собаки, кошки, иногда человек) зародыш освобождается из яйца, проникает в кишечную стенку и с кровотоком разносится по всему организму. Через 60–70 дней зародыш превращается в цистицерк (*Cysticercus cellulosae*) — финны, достигающие в диаметре 5–8 мм, а в паренхиматозных органах — 1,5 см. Цистицерки сохраняют жизнеспособность до пяти лет.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источник инвазии — человек, который, будучи поражён тениозом, вместе со своими экскрементами выделяет в окружающую среду онкосферы. Это приводит к заражению промежуточных хозяев (свиней) финнозом. Люди заражаются тениозом при употреблении в пищу сырого или недостаточно термически обработанного финнозного свиного мяса. Тениоз регистрируют в странах, где развито свиноводство.

### ПРОФИЛАКТИКА

Основные меры профилактики — выявление и лечение больных, санитарное просвещение населения, благоустройство населённых мест, санитарный надзор за содержанием и убоем свиней, ветеринарный контроль мяса.

### ПАТОГЕНЕЗ

При неосложнённом кишечном тениозе в основе патогенеза лежат те же факторы, что и при тениаринхозе. Однако когда зрелые членики вследствие антиперистальтических сокращений забрасываются из кишечника в желудок, возможна аутоинвазия онкосферами. В этом случае тениоз может осложниться развитием цистицеркоза мозга, скелетных мышц, глаз.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина неосложнённого кишечного тениоза близка к таковой при тениаринхозе. При тениозе сравнительно часто регистрируют диспепсические и астеноневротические проявления: нарушение аппетита, тошноту, рвоту, боли в животе, расстройство стула, головные боли, головокружение, нарушение сна, кратковременные обморочные состояния.

Осложнения редки. Возможны кишечная непроходимость, перфорация кишки, аппендицит, холангит, панкреатит, цистицеркоз. Течение доброкачественное.

### ДИАГНОСТИКА

Предположительный диагноз тениоза устанавливают на основании указания больного на отхождение члеников или небольших фрагментов стробила гельминта при дефекации. Для подтверждения диагноза и дифференциации тениоза от тениаринхоза необходимо провести микроскопическое исследование выделяемых большим члеников, тем более что онкосферы свиного и бычьего цепней морфологически друг от друга неотличимы.

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с другими кишечными гельминтозами, прежде всего с тениаринхозом.

**Показания к консультации других специалистов**

При появлении болей в животе показана консультация хирурга для исключения абдоминальных осложнений. Для исключения цистицеркоза при нарушении зрения необходима консультация офтальмолога, при появлении неврологической симптоматики — консультация невролога.

**Пример формулировки диагноза**

Тениоз, неосложнённое течение.

**ЛЕЧЕНИЕ**

Лечение больных тениозом проводят в стационаре никлозамидом: 2 г принимают на ночь, тщательно разжёвывая и запивая водой. За 15 мин до приёма рекомендуется выпить 1–2 г натрия гидрокарбоната (питьевая сода). Препарат высокоэффективен, вызывает гибель сколекса и незрелых члеников. В настоящее время часто применяют празиквантел, который назначают однократно в дозе 15 мг/кг больным всех возрастных групп. Оба препарата характеризуются хорошей переносимостью, побочные реакции выражены слабо (иногда возникают тошнота, рвота, боли в животе, понос).

Трудоспособность в неосложнённых случаях не нарушается.

**Дальнейшее ведение**

Диспансеризацию не проводят. Через 1–3 мес после лечения необходимо контрольное исследование фекалий на наличие члеников гельминта.

**Цистицеркоз**

Цистицеркоз (лат. *cysticercosis*) — хронический биогельминтоз, вызываемый личиночной стадией свиного цепня — цистицерка (финны).

**коды по МКБ-10**

- B69. Цистицеркоз.
- B69.0. Цистицеркоз ЦНС.
- B69.1. Цистицеркоз глаза.
- B69.8. Цистицеркоз других локализаций.
- B69.9. Цистицеркоз неуточнённый.

**ЭТИОЛОГИЯ**

Возбудитель — *Cysticercus cellulosae* (личиночная стадия *Taenia solium*) представляет собой образование в виде пузырька диаметром 5–15 мм, содержащего ввёрнутый внутрь сколекс.

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ**

Цистицеркоз у человека развивается после заражения онкосферами фекально-оральным путём или в результате аутоинвазии при наличии кишечного тениоза, когда зрелые членики вследствие антиперистальтических сокращений забрасываются из кишечника в желудок. Цистицеркоз, как и кишечный тениоз, регистрируют в странах, где развито свиноводство.

**ПАТОГЕНЕЗ**

Паразитирование *Cysticercus cellulosae* чаще наблюдается в подкожной клетчатке, головном и спинном мозге, глазах, мышцах, сердце, печени, лёгких, брюшине и др. Вокруг гельминта во всех органах и тканях (кроме глаза) образуется реактивная соединительнотканная капсула, развиваются воспалительные и дегенеративные изменения. Значение фактора механического сдавливания паразитами окружающих тканей зависит от локализации цистицерков. К тяжё-

лым последствиям ведёт занос в головной мозг и глаза. В мозговой ткани вокруг цистицерка развиваются васкулит, выраженная глиальная реакция, возможны энцефалит, менингит, нарушение ликвородинамики. При локализации личинки в оболочках основания мозга развивается рацемозная (ветвистая) форма цистицерка, при этом паразит, достигающий в длину более 20 см, может опускаться по ходу спинного мозга. При поражении глаз в процесс нередко вовлекаются оба глаза. Выраженные токсико-аллергические реакции наблюдаются при отмирании паразита, когда происходит его расплавление; при кальцификации воспалительная реакция отсутствует.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические проявления цистицеркоза весьма разнообразны и определяются его локализацией, интенсивностью инвазии и стадией развития паразита.

Цистицеркоз подкожной клетчатки и мышц часто не имеет каких-либо явных признаков, иногда в тканях пальпируются плотные узелки. Цистицеркоз ЦНС протекает в виде церебрального, спинального поражения или сочетанных поражений полушарий большого мозга, желудочковой системы, основания мозга, поэтому и развивающаяся симптоматика весьма разнообразна. Характерна приступообразная головная боль, сопровождающаяся тошнотой, рвотой, приступами эпилепсии. Возможны нарушения психики в виде делириозных, галлюцинаторных и аментивных состояний, имеющих до определённого времени преходящий характер. При локализации цистицерков в желудочках мозга выявляют внутричерепную гипертензию; локализация паразита в IV желудочке может привести к внезапной смерти. Цистицеркоз глаза вначале проявляется нарушениями зрения, снижением его остроты, вплоть до слепоты. Внедрение цистицерка в глазницу вызывает экзофтальм. Локализация его в сердце в области предсердно-желудочкового пучка ведёт к нарушению сердечного ритма.

### ДИАГНОСТИКА

Примерно у 50% больных цистицеркозом регистрируют подкожную локализацию паразита. Диагноз в этом случае устанавливают на основании рентгенограммы или по результатам биопсии узлов. Цистицеркоз мозга диагностируют на основании анамнестических (в том числе заболевание тениозом), клинических и эпидемиологических данных, положительных результатов серологических исследований (ИФА и др.), однако следует иметь в виду, что иногда отмечают перекрёстные реакции при наличии других инвазий.

При поражениях мозга в цереброспинальной жидкости возможны плеоцитоз с преобладанием эозинофилов и лимфоцитов, повышение концентрации белка.

Для идентификации поражений мозга используют КТ, МРТ, ангиографию головного мозга.

Обнаружение внутриглазного цистицерка возможно при прямой офтальмоскопии и биомикроскопии, когда видны волнообразные движения живого паразита. При гибели возбудителя диагностика затруднена вследствие дезорганизации внутриглазных структур.

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с опухолями и воспалительными заболеваниями органов, эхинококкозом.

### Показания к консультации других специалистов

К консультации других специалистов (нейрохирург, офтальмолог, хирург) прибегают, чтобы решить вопрос об оперативном лечении.

**Пример формулировки диагноза**

В69. Цистицеркоз головного мозга, эпилептический синдром (МРТ головного мозга, ИФА).

**Показания к госпитализации**

Больных нейростистицеркозом и глазным цистицеркозом для обследования и лечения госпитализируют в профильные стационары.

**ЛЕЧЕНИЕ**

Противопаразитарное лечение проводят празиквантелом в суточной дозе 50 мг/кг массы тела в сутки в три приёма в течение 14 дней и более или албендазолом по 15 мг/кг массы тела в сутки в три приёма в течение 28 сут. Рекомендуют проводить три цикла лечения с интервалом 2–3 нед.

Одновременно с применением антигельминтных препаратов осуществляют противовоспалительную терапию, назначают глюкокортикоиды.

Больным с цистицеркозом мышц и подкожной клетчатки назначают симптоматическое лечение.

Хирургическое удаление одиночных цистицерков (при наличии технических возможностей) показано при поражении глаз, желудочков головного мозга и спинного мозга.

**Прогноз**

Прогноз зависит от топографии и объёма поражения тканей и органов.

При цистицеркозе мозга (особенно при многофокусных поражениях различных его отделов) и глаз прогноз неблагоприятный. Больные с такими поражениями нуждаются в длительном (практически пожизненном) наблюдении и лечении.

**Эхинококкозы**

Эхинококкозы — хронически протекающие биогельминтозы, вызываемые паразитированием у человека личинок цестод рода *Echinococcus*.

**Коды по МКБ-10**

В67. Эхинококкоз.

В67.8. Эхинококкоз печени неуточнённый.

В67.9. Эхинококкоз других органов и неуточнённый.

**Гидатидозный эхинококкоз**

Гидатидозный эхинококкоз (однокамерный эхинококкоз, эхинококкоз цистный, лат. echinococcosis, англ. echinococcus disease) — хронический зоонозный биогельминтоз с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, характеризующийся образованием паразитарных кист в печени, реже в лёгких и других органах.

**Коды по МКБ-10**

В67.0. Инвазия печени, вызванная *Echinococcus granulosus*.

В67.1. Инвазия лёгкого, вызванная *Echinococcus granulosus*.

В67.2. Инвазия кости, вызванная *Echinococcus granulosus*.

В67.3. Инвазия другой локализации и множественный эхинококкоз, вызванный *Echinococcus granulosus*.

В67.4. Инвазия, вызванная *Echinococcus granulosus*, неуточнённая.

**Этиология**

Возбудителя гидатидозного эхинококкоза *Echinococcus granulosus* относят к типу *Plathelminthes*, классу *Cestoda*, семейству *Taeniidae*. Половозрелый

*E. granulosus* — это ленточный гельминт белого цвета длиной 3–8 мм. Он состоит из головки с четырьмя присосками и двойной коронкой крючьев, из шейки и 2–6 члеников. Последний членик заполнен маткой, содержащей яйца (онкосферы), которые обладают инвазионной способностью и не нуждаются в дозревании в окружающей среде. Половозрелый гельминт паразитирует в тонкой кишке окончательного хозяина — плотоядных животных (собаки, волки, рыси, кошки и др.). Зрелые членики с фекалиями попадают в окружающую среду. Яйца обладают высокой устойчивостью во внешней среде, зимой сохраняют жизнеспособность до 6 мес.

Личиночная стадия представляет собой пузырь, наполненный жидкостью. Стенка эхинококковой кисты (ларвоцисты) состоит из внутренней зародышевой (герминативной) и наружной (кутикулярной) оболочек. В результате реакции тканей хозяина вокруг эхинококковой кисты образуется плотная фиброзная оболочка. Из зародышевого слоя формируются выводковые капсулы, в которых развиваются сколексы. Зрелые сколексы выводятся из капсул и свободно плавают в жидкости, образуя так называемый гидатидный песок. В толще зародышевой оболочки из сколексов образуются дочерние пузыри; отрываясь, они также свободно плавают в жидкости. В полости дочерних могут образоваться внучатые пузыри, и все они содержат выводковые капсулы. Ларвоциста растёт в тканях промежуточного хозяина (овцы, крупный рогатый скот, лоси, северные олени, свиньи, зайцы и др.). Человек, оказываясь в роли промежуточного хозяина, в жизненном цикле данного паразита становится биологическим тупиком.

### Эпидемиология

Источником *E. granulosus* для человека чаще всего служат домашние собаки, реже — дикие животные (волки, шакалы и др.). Основной фактор передачи — руки, загрязнённые онкосферами эхинококка, которые в обилии находятся на шерсти инвазированных собак. Заражение человека может происходить также при сборе ягод и трав, употреблении воды из источников, загрязнённых яйцами гельминта. Заболевание чаще встречается в определённых профессиональных группах: у работников скотобоев, пастухов, кожевников, охотников, членов их семей, особенно детей. Существуют различные штаммы эхинококков, адаптированных к разным промежуточным и окончательным хозяевам. К некоторым штаммам у человека, в частности к «лошадиному штамму», распространённому в странах Западной Европы и Великобритании, отмечают определённую резистентность, в то время как «овечий штамм» высокопатогенен для человека.

Гидатидозный эхинококкоз встречается на всех континентах. Чаще его регистрируют в странах с пастбищным скотоводством, особенно там, где традиционно для охраны овец и крупного рогатого скота используют собак. В южном полушарии интенсивность поражения особенно высока. В странах СНГ эхинококкоз распространён в регионах с развитым животноводством, главным образом овцеводством: в Закавказье, Казахстане и других странах Средней Азии, на Украине, в Молдове; регистрируют и в некоторых регионах России: на Северный Кавказе, в Поволжье, Западной Сибири, Бурятии, республике Саха (Якутия), горно-таёжной зоне Дальнего Востока.

### Меры профилактики

Состоят в соблюдении личной гигиены. Особая настороженность необходима при содержании собак в доме и уходе за животными. Проводят плановую дегельминтизацию собак. В местах, неблагополучных по эхинококкозу, необходима плановая диспансеризация групп риска.



## Патогенез

Из-за гематогенного пути распространения онкосферы эхинококка могут быть занесены в любой орган, но чаще всего эхинококковые кисты локализуются в печени (30–75%) и лёгких (15–20%), значительно реже в ЦНС (2–3%), селезёнке, поджелудочной железе, сердце, в трубчатых костях и почках (до 1%). Превращение онкосферы в ларвоцисту у инвазированного человека длится около 5 мес; за это время она достигает в диаметре 5–20 мм. Патологическое воздействие эхинококка обусловлено механическим и сенсibiliзирующим факторами. У большинства пациентов поражается единственный орган одной солитарной кистой, но может развиваться и множественный эхинококкоз. Паразит имеет ряд приспособительных механизмов, обеспечивающих его длительное развитие в организме промежуточного хозяина. К ним относят потерю ларвоцистой части рецепторов в период формирования гиалиновой оболочки, выработку иммуносупрессоров, белковую мимикрию за счёт включения белков хозяина в свою оболочку. Размеры кист варьируют от 1 до 20 см (и более) в диаметре. Эхинококковая киста растёт медленно в течение ряда лет, отодвигая ткани поражённых органов, где постепенно развиваются дистрофические изменения, склероз стромы и атрофия паренхимы. У 5–15% больных отмечают сдавление жёлчных протоков обызвествлёнными внутрпечёчными кистами. В лёгочной ткани вокруг погибшего паразита возникают ателектазы, очаги пневмосклероза, бронхоэктазы. Кисты, поражающие кости, постепенно разрушают структуру костной ткани, что приводит к патологическим переломам. При длительном течении болезни может происходить нагноение и разрыв эхинококковых кист. При вскрытии кисты (самопроизвольно или в результате повреждения её стенок) развиваются сильные аллергические реакции на антигены, входящие в состав жидкости; высвобождение многочисленных сколексов ведёт к диссеминации возбудителя.

## Клиническая картина

Различают следующие стадии гидатидозного эхинококкоза: доклиническую, неосложнённую и стадию осложнений.

При наиболее частом поражении — эхинококкозе печени — первые признаки болезни обычно появляются через несколько лет и даже десятилетий после заражения. Нередко эхинококкоз диагностируют случайно (при плановой флюорографии, УЗИ) или при целенаправленном обследовании населения в очагах. Гидатидозный эхинококкоз чаще выявляют у лиц среднего возраста. В клинически манифестной стадии в неосложнённых случаях у больных эхинококкозом печени отмечают снижение работоспособности, общую слабость, диспепсические расстройства, головные боли, иногда аллергические проявления: кожные высыпания, зуд, эозинофилию в крови. Печень при пальпации увеличенная, плотная (при локализации пузыря в глубине паренхимы) или мягкая, эластичная (при поверхностном расположении кисты), при кальцификации — деревянisto-плотная.

Симптоматика эхинококкоза лёгких определяется локализацией кисты и темпами её роста. Даже небольшая киста, расположенная вблизи плевры, рано проявляет себя болевым синдромом, а при локализации у бронхиального ствола — упорным сухим кашлем, кровохарканьем, болями в груди, одышкой. Возможны деформация грудной клетки, сглаженность межрёберных промежутков, отставание при дыхании поражённой стороны, укорочение перкуторного звука и ослабление дыхания над кистой. При небольших единичных кистах симптомы могут отсутствовать, но течение болезни может резко измениться при вскрытии кисты. При прорыве в бронх появляются сильный кашель, удушье, цианоз, возможны тяжёлые аллергические реакции и аспирационная пневмония. Прорыв в плевральную полость приводит к развитию острого экссудативного плеврита, в тяжёлых случаях насту-

пает анафилактический шок, а перфорация в полость перикарда бывает причиной внезапной смерти.

### Осложнения

Наиболее частые осложнения гидатидозного эхинококкоза печени — нагноение эхинококковой кисты (присоединение вторичной бактериальной флоры при гибели эхинококка), прорыв или сдавление кистой жёлчных путей с возникновением обтурационной желтухи. Возможен холангит, в последующем развитие билиарного цирроза, амилоидоза. Кисты больших размеров могут сдавливать крупные сосуды портальной системы, что приводит к развитию портальной гипертензии. Грозное осложнение — разрыв кисты, который может быть спровоцирован ударом, поднятием тяжестей, грубой пальпацией. Разрыв кисты сопровождается резкой болью и проявлениями аллергической реакции различной степени выраженности, вплоть до развития анафилактического шока. В результате разрыва жизнеспособной кисты печени происходит диссеминация возбудителя в брюшную полость и развивается вторичный множественный эхинококкоз других органов.

Клинические проявления вторичного множественного эхинококкоза, обусловленного диссеминацией возбудителя после разрыва кист, появляются через 1–2 года и больше. При локализации паразита в головном мозге, глазнице, спинномозговом канале или миокарде уже маленькие кисты могут давать выраженную симптоматику, схожую с объёмным поражением. Быстрое, «галопирующее» течение эхинококкоза с ускоренным ростом пузырей отмечают у лиц с иммунодефицитом, тяжёлыми хроническими заболеваниями, у беременных; подобное течение нередко развивается у инвазированных, не являющихся коренными жителями очагов инвазии.

Эхинококкоз лёгких может осложняться повторными лёгочными кровотечениями, острой сердечно-сосудистой недостаточностью.

### Диагностика

Предполагать эхинококкоз позволяют клинические проявления (опухолевидное, медленно растущее образование в печени, лёгких или других органах) и эпидемиологические данные.

Сероиммунологические методы (ИФА, РНГА, РЛА) дают положительные результаты в 90% случаев и более при поражении печени, при эхинококкозе лёгких эффективность ниже (60%). Титры антител в раннем периоде инвазии, при не вскрывшихся или медикаментозно не леченных кистах могут быть невысокими или реакции дают отрицательные результаты. Внутрикожную пробу с эхинококковым антигеном (известна как реакция Касони) в настоящее время не используют в связи с частым развитием аллергических осложнений. Паразитологическая диагностика возможна при прорыве эхинококковых кист в просвет полых органов — тогда сколексы или отдельные крючья паразита можно обнаружить в мокроте, дуоденальном содержимом, кале.

Рентгенологические методы обследования, УЗИ, КТ и МРТ позволяют оценить характер и распространённость процесса. В лёгких на рентгенограмме обнаруживают округлые, часто неправильной формы образования равномерной плотности; они не обызвествляются, в то время как примерно в 50% случаев вокруг кист в печени обнаруживают кольцо обызвествления. Небольшие кисты выявляют с помощью томографии. УЗИ — один из наиболее эффективных методов диагностики при локализации эхинококкозов печени и органов брюшной полости. УЗИ, как скрининг, позволяет определить наличие объёмного жидкостного образования в печени и гипертензию во внутри- и внепечёночных жёлчных протоках. КТ и МРТ обладают более высокой разрешающей способностью. КТ в осложнённых случаях используют для уточнения локализации кисты и её соотношения с соседними анатомическими образованиями. Алгоритм диагностики обтурационной желтухи

эхинококкового генеза в обязательном порядке должен включать УЗИ брюшной полости, КТ и РХПГ с декомпрессией жёлчных путей. В некоторых случаях показана диагностическая лапароскопия (осторожно: пунктировать кисту нельзя из-за опасности диссеминации).

### **Дифференциальная диагностика**

Дифференциальную диагностику гидатидозного эхинококкоза проводят с опухолями, паразитарными кистами другой этиологии, гемангиомами печени.

### **Показания к консультации других специалистов**

При осложнённом течении болезни (разрыв кисты, сдавление жизненно важных органов) необходима консультация хирурга для решения вопроса об оперативном лечении.

### **Пример формулировки диагноза**

В67.0. Гидатидный эхинококк печени, неосложнённое течение (КТ печени, ИФА — положительный результат).

### **Показания к госпитализации**

Госпитализация показана при осложнённом течении болезни.

## **Лечение**

Режим и диета определяются характером осложнений.

Химиотерапию проводят в случаях разрыва кист, когда есть опасность обсеменения при нарушении целостности кисты во время операции, а также в случаях множественных кист небольших размеров (не более 3–5 см) печени, лёгких и других органов, при которых оперативное вмешательство технически сложно. Противорецидивное лечение рекомендуют после операции, когда нельзя исключить другую локализацию паразита небольших размеров.

Противопаразитарное лечение проводят албендазолом внутрь после еды по 10 мг/кг (не более 800 мг в сутки) в два приёма, курс 28 дней, интервалы между курсами не менее 2 нед. Продолжительность лечения клинически выраженных форм инвазии (наличие кист) 12–18 мес. Лечение проводят при нормальных лабораторных показателях (клинический и биохимический анализы крови), в процессе лечения каждые 5–7 дней осуществляют контрольное исследование крови. Применение высоких доз албендазола в течение длительного времени само по себе становится причиной развития осложнений, обусловленных токсическим действием препарата: отмечают лейкопению, агранулоцитоз, алопецию, лихорадку, токсический гепатит. Один из важных показателей, свидетельствующих о нежелательном действии албендазола и угрозе развития серьёзных осложнений, — повышение активности аминотрансфераз. При уменьшении количества лейкоцитов ниже  $3,0 \times 10^9/\text{л}$  и повышении активности аминотрансфераз в 5–6 раз необходимо приостановить лечение до нормализации или значительного улучшения показателей. При прогрессирующей лейкопении и гиперферментемии необходимо отменить препарат. В процессе химиотерапии в связи с угнетением жизнедеятельности или гибелью паразита возможны нагноение и спонтанные разрывы кист. В этих случаях проводят антибактериальную терапию, по показаниям — хирургическое лечение.

Эффективность лечения оценивают при инструментальном контроле и контроле за динамикой титра специфических антител.

Основной метод лечения больных эхинококкозом хирургический. Важно тщательно взвешивать пользу и риск, а также показания и противопоказания к выбору подходов к лечению: хирургическое удаление кист, проведение противопаразитарной медикаментозной терапии или их сочетание. При больших, поверхностно расположенных (опасность разрыва), инфицированных кистах или кистах, соединяющихся с системой жёлчных ходов, оперативное вмешательство носит срочный или срочно-отложенный характер, его выполняют после комплексной предопера-

ционной подготовки. Показанием к оперативному лечению также считают воздействие объёмного процесса на жизненно важные органы, такие, как кисты лёгких, головного мозга, почек, костей и других органов. При множественном поражении оперативное лечение проводят поэтапно.

Противопоказания — труднодоступные, отмирающие, обезыствлённые или множественные мелкие кисты. Учитывают общие хирургические, анестезиологические и терапевтические противопоказания. Показания к операции у маленьких детей и людей со множественными кистами должны быть очень обоснованными. Обтурационную желтуху при эхинококкозе печени разрешают только оперативным путём.

### Прогноз

После радикального удаления эхинококковых кист прогноз благоприятный; если невозможно оперативное лечение — неблагоприятный.

### Диспансеризация

После хирургического лечения 1–2 раза в год проводят обследование, включающее клиническое, биохимическое исследование крови, серологические реакции и инструментальное исследование (УЗИ, КТ, МРТ). Реконвалесцентов снимают с учёта не ранее чем через 5 лет при отсутствии признаков рецидива и стойких отрицательных результатах серологических реакций.

## АЛЬВЕОЛЯРНЫЙ ЭХИНОКОККОЗ

Альвеолярный эхинококкоз (альвеококкоз многокамерный эхинококкоз, лат. *alveoscoscosis*, англ. *alveosoccus disease*) — зоонозный хронически протекающий гельминтоз, который характеризуется развитием в печени кистозных образований, способных к инфильтративному росту и метастазированию в другие органы.

### Коды по МКБ-10

D67.5. Инвазия печени, вызванная *Echinococcus multilocularis*.

B67.6. Инвазия другой локализации и множественный эхинококкоз, вызванные *Echinococcus multilocularis*.

B67.7. Инвазия, вызванная *Echinococcus multilocularis*, неуточнённая.

### Этиология

Возбудитель — *Alveococcus multilocularis*, развивается со сменой хозяев. Окончательные хозяева альвеококка — плотоядные животные (лисицы, песцы, собаки, кошки и др.), в тонкой кишке которых паразитируют половозрелые формы. Промежуточные хозяева — грызуны. Половозрелая форма *A. multilocularis* по строению сходна с ленточной стадией *E. granulosus*, но имеет меньшие размеры (длина 1,6–4 мм), головка снабжена одним венчиком коротких крючьев, матка шаровидной формы. Но основное различие состоит в строении финны, которая у *A. multilocularis* имеет вид грозди пузырьков и представляет собой конгломерат экзогенно почкующихся мелких пузырьков, заполненных жидкостью или студенистой массой. У человека пузырьки часто не имеют сколексов. Рост финны происходит медленно, в течение нескольких лет.

### Эпидемиология

Источник инфекции для человека — окончательные хозяева гельминта. Зрелые яйца и членики, заполненные яйцами, выделяются в окружающую среду с фекалиями животных. Заражение человека происходит при попадании в рот онкосфер из окружающей среды при охоте, обработке шкур убитых диких животных, употреблении в пищу лесных ягод и трав, обсеменённых яйцами гельминта. Онкосферы альвеококка очень устойчивы к действию факторов окружающей среды: они переносят температуру от –30 до +60 °С, на поверхности почвы при температуре 10–26 °С сохраняют жизнеспособность в течение месяца.

Альвеококкоз — природно-очаговое заболевание. Факторы, определяющие активность очагов, — обилие промежуточных хозяев (грызунов), большие территории (луга, пастбища), которые не вспахиваются, прохладный дождливый климат. Заболевания в основном отмечают среди лиц, посещающих природные очаги по профессиональной или бытовой необходимости (сбор ягод, грибов, охота, пеший туризм и др.), а также среди работников зверосовхозов. Отмечают и семейные случаи заражения. Выраженной сезонности нет. Чаще болеют мужчины в возрасте 20–40 лет, дети болеют редко.

В России заболевание встречается в Поволжье, Западной Сибири, на Камчатке, Чукотке, в республике Саха (Якутии), Красноярском и Хабаровском крае, в странах СНГ — в республиках Средней Азии, Закавказья. Эндемичные очаги альвеококкоза имеются в Центральной Европе, в Турции, Иране, в центральных районах Китая, северной Японии, на Аляске, в Северной Канаде.

### Меры профилактики

Такие же, как при гидатидозном эхинококкозе.

### Патогенез

У человека личинка *A. multilocularis* развивается 5–10 лет и более. Развитие и темпы роста паразита могут быть обусловлены генетическими особенностями коренного населения в эндемичных очагах. Личиночная форма альвеококка представляет собой плотную, мелкобугристую опухоль, которая состоит из конгломерата мелких пузырьков. На разрезе она напоминает мелкопористый сыр. Альвеококковый узел — это очаг продуктивно-некротического воспаления. Вокруг очагов некроза образуется грануляционный вал, содержащий живые пузырьки альвеококка. Особенности альвеококка — инфильтрирующий рост и способность к метастазированию, что сближает данное заболевание со злокачественными опухолями. Первично всегда поражается печень. Чаще всего (75% случаев) паразитарный очаг локализуется в правой её доле, реже — в обеих долях. Возможно солитарное и многоузловое поражение печени. Паразитарные узлы округлые, цвета слоновой кости, от 0,5 до 30 см и более в диаметре, желеподобной плотности. Паразитарный узел может прорасти в жёлчные протоки, диафрагму, почку. Компенсация функции органа возможна за счёт гипертрофии непоражённых отделов печени. В осложнённой стадии болезни в центре альвеококковых узлов практически всегда появляются полости некроза (каверны) различной формы и величины. Стенка каверны местами может истончаться, что создаёт предпосылки для её разрыва. Активно размножающиеся пузырьки паразита в периферической зоне узла внедряются в ткань печени по ходу сосудисто-протоковых структур, в жёлчный пузырь. Развивается обтурационная желтуха, в поздних стадиях — билиарный цирроз. Альвеококковый узел может прорасти в соседние органы и ткани (малый и большой сальники, забрюшинная клетчатка, диафрагма, правое лёгкое, правые надпочечник и почка, заднее средостение). Возможно метастазирование в лимфатические узлы забрюшинной клетчатки, лёгкие, головной мозг, кости.

В патогенезе важную роль играют иммунологические и иммунопатологические механизмы (иммуносупрессия, формирование аутоантител). Установлено, что скорость роста личинки зависит от состояния клеточного иммунитета.

### Клиническая картина

Альвеококкоз выявляют преимущественно у лиц молодого и среднего возраста. Нередко заболевание многие годы протекает бессимптомно (доклиническая стадия). Выделяют стадии заболевания: раннюю, неосложнённую, осложнений и терминальную стадию. В клинически манифестной стадии симптоматика малоспецифична и зависит от объёма паразитарного поражения, его локализации и наличия осложнений. По характеру течения различают медленно прогрессирую-

щий, активно прогрессирующий и злокачественного течения альвеолярный эхинококкоз.

Первый признак заболевания — увеличение печени, которое обнаруживают обычно случайно. Больные отмечают ощущение давления в правом подреберье или в эпигастральной области. Появляются чувство тяжести и тупая, ноющая боль. Часто отмечают увеличение и асимметрию живота. Через переднюю брюшную стенку пальпируется плотная печень с неровной поверхностью. Печень продолжает увеличиваться, становясь деревянисто-плотной, бугристой и болезненной при пальпации. Больные отмечают слабость, ухудшение аппетита, похудание; как правило, значительно повышена СОЭ. Выявляют непостоянную эозинофилию, лимфопению, возможна анемия. Рано появляются гиперпротеинемия с гипергаммаглобулинемией. Показатели биохимических проб длительное время сохраняются в пределах нормы. В этой стадии чаще всего развивается обтурационная желтуха, особенно характерная для центральной локализации паразитарной опухоли. Она начинается без болевого синдрома и нарастает медленно, сопровождается кожным зудом, повышением концентрации связанного билирубина, активности ЩФ. В случаях, когда присоединяется бактериальная инфекция, развивается клиническая картина абсцесса печени. Прорыв содержимого паразитарной кисты в жёлчные пути происходит редко. При вскрытии полости могут образовываться бронхопечёчные, плевропечёчные свищи, развиваться перитонит, плеврит, перикардит. Портальная или кавальная гипертензия возникает реже, чем желтуха. Симптомы портальной гипертензии (расширение вен на передней брюшной стенке, варикозное расширение вен пищевода и желудка, геморроидальных вен, спленомегалия, геморрагические проявления, асцит) возникают в поздних стадиях альвеококкоза. Наиболее опасным осложнением портальной гипертензии считают кровотечение из вен пищевода и желудка. Метастазы чаще всего обнаруживаются в лёгких, головном мозге, реже — в почках, костях. Более чем у 50% больных наблюдают почечный синдром: протеинурию, гематурию, пиурию, цилиндрурию. Поражение почек бывает обусловлено сдавлением органа извне или за счёт метастазов, нарушением почечного кровотока и пассажа мочи с развитием инфекции мочевыводящих путей. Вследствие присоединения иммунопатологических процессов формируются хронический гломерулонефрит, системный амилоидоз с хронической почечной недостаточностью. Более тяжело и скоротечно альвеококкоз протекает у приезжих в эндемичных очагах, у лиц с иммунодефицитом, в период беременности и при её прерывании, при тяжёлых сопутствующих заболеваниях.

### Диагностика

Диагностика основана на данных эпидемиологического анамнеза, клинико-лабораторных и инструментальных исследований.

Используют серологические методы: РЛА, РНГА, ИФА; можно использовать ПЦР, однако отрицательная реакция не исключает наличия альвеококкоза у исследуемого.

Рентгенологические исследования, УЗИ, КТ и МРТ позволяют оценить степень поражения органов. На обзорных рентгенограммах печени у больного альвеококкозом можно видеть мелкие очаги обызвествления в виде так называемых известковых брызг или известковых кружев. Лапароскопию применяют и для прицельной биопсии узла альвеококка, но её можно проводить только после исключения гидатидного эхинококкоза. При обтурационной желтухе, обусловленной альвеококкозом, используют как визуальные (ЭГДС, лапароскопия), так и прямые рентгеноконтрастные методы (ретроградная панкреатохолангиография, антеградная, чрескожная, чреспечёчная холангиография). Достоинство этих методов исследования, помимо высокой информативности, заключается в воз-



возможности использования их в качестве лечебных мероприятий, главным образом для декомпрессии желчевыводящих путей.

### **Дифференциальная диагностика**

Альвеококкоз печени необходимо дифференцировать от гидатинозного эхинококкоза, новообразований холедохопанкреатической области, амёбного абсцесса, цирроза печени.

### **Показания к консультации других специалистов**

Консультация хирурга для решения вопроса о возможности оперативного лечения.

### **Пример формулировки диагноза**

В67.5. Альвеококкоз печени, осложнённый обтурационной желтухой (УЗИ, КТ печени).

## **Лечение**

Режим и диета показаны при осложнённом течении болезни.

Химиотерапию используют в качестве дополнительного средства. Применяют албендазол в тех же дозах и режиме, что и при гидатидозном эхинококкозе. Продолжительность курсового лечения зависит от состояния больного и переносимости препарата. При выраженной желтухе, нарушениях функции печени и почек, нагноении полости распада, в терминальной стадии болезни противопаразитарное лечение проводить не рекомендуют.

При возможности проводят тотальное хирургическое удаление альвеококкового узла печени в пределах интактных тканей. При кровотечении из вен пищевода наиболее эффективный метод консервативного лечения — сдавливание вен пищевода зондом Блэкмора. Паллиативные операции в сочетании с химиотерапией способны на длительное время улучшить состояние больного. В последние годы в разных странах мира проведено более 50 трансплантаций печени у больных альвеолярным эхинококкозом, однако, несмотря на тщательное предоперационное исследование, немало случаев рецидива процесса или метастазирования.

### **Прогноз**

Серьёзный, если невозможно оперативное лечение.

### **Диспансеризация**

Диспансерное наблюдение за переболевшим после перенесённой операции длится 8–10 лет с обследованием не реже чем один раз в 2 года. Снимают с учёта только лиц, показавших отрицательный результат при трёх- или четырёхкратном серологическом исследовании в течение 3–4 лет. При появлении клинических признаков рецидива или нарастании титров антител при серологических реакциях показано обследование в условиях стационара. Больные с неоперабельными формами заболевания остаются нетрудоспособными, и наблюдение за ними пожизненное.

## **НЕМАТОДОЗЫ**

### **Аскаридоз**

Аскаридоз (лат. *ascaridosis*) — гельминтоз из группы кишечных нематодозов, вызываемый аскаридами (обычно *Ascaris lumbricoides*), характеризующийся в ранней стадии явлениями аллергии, а в поздней — диспепсическими явлениями и осложнениями при проникновении гельминтов в другие органы, а также в результате закупорки или спазма кишечника.

### **коды по МКБ-10**

В77.0. Аскаридоз с кишечными осложнениями.

В77.8. Аскаридоз с другими осложнениями.

В77.9. Аскаридоз неуточнённый.



## ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель аскаридоза, *Ascaris lumbricoides*, относится к типу *Nemathelminthes*, классу *Nematoda*, отряду *Rhabditida*, семейству *Oxyuridae*. В цикле развития *A. lumbricoides* различают следующие стадии: половозрелую форму, яйцо, инвазионное яйцо, личинку.

В связи со значительными морфологическими и метаболическими изменениями в разных стадиях развития у аскариды, как и у других видов гельминтов, существенно изменяются экзогенные и эндогенные антигены и их иммуногенные свойства.

Половозрелые особи имеют длинное тонкое тело беловато-розового цвета. Самка размером 20–40 см × 3–6 мм, самец — 15–25 см × 2–4 мм. Ротовое отверстие, расположенное на переднем конце тела, окружено тремя кутикулярными губами. Хвост короткий, у самца загнут на брюшную сторону. Внутреннее строение обычное для нематод. Паразитируют половозрелые аскариды в тонкой кишке человека, питаясь содержимым кишечника. Каждая самка в сутки откладывает до 240 000 оплодотворённых и неоплодотворённых яиц. Оплодотворённые яйца (50–70 × 40–50 мкм) почти шаровидной или вытянутой формы, жёлтого или жёлто-коричневого цвета, имеют три оболочки. При благоприятных условиях внешней среды (наличие кислорода, высокая влажность, температура 20–25 °C) развитие личинки в яйце занимает 2–3 нед. Зрелые личинки способны в течение 20 дней сохраняться при температуре –20...–27 °C. При –30 °C личинки быстро погибают, а температура 47 °C вызывает их гибель в течение 1 ч.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Аскаридоз относится к геогельминтозам. Источник заражения окружающей среды — только больной аскаридозом человек. Он заражается при проглатывании инвазивных яиц. Факторами передачи служат загрязнённые овощи, ягоды, другие пищевые продукты, вода, а также руки. В зоне умеренного климата сезон заражения длится до 7 мес — с апреля по октябрь, в условиях тёплого влажного климата — круглый год.

В эндемичных очагах у людей формируется иммунитет к суперинвазии и реинвазии. Иммунный ответ более выражен в период паразитирования личиночных стадий гельминта, находящихся в процессе миграции. Иммунные реакции против личинок гельминта защищают хозяина от бесконтрольного увеличения интенсивности инвазии при повторном заражении. Для жителей эндемичных очагов, подверженных частым повторным заражениям, характерно развитие определённой невосприимчивости и, соответственно, кишечной инвазии низкой интенсивности.

Аскаридоз широко распространён во влажных зонах умеренного, субтропического и тропического поясов, редко регистрируется в сухих степях, отсутствует в зоне вечной мерзлоты, высокогорья и пустынь. Аскаридозом в мире ежегодно поражаются более 1 млрд человек, большинство из которых составляют дети дошкольного и школьного возраста.

## МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

В профилактике аскаридоза основное значение имеют санитарное благоустройство населённых мест и охрана почвы от фекального загрязнения. В индивидуальной профилактике важно строго соблюдать правила личной гигиены, тщательно промывать употребляемые в пищу сырые овощи, ягоды и фрукты. В очагах аскаридоза с поражённостью менее 10% населения один раз в два года проводят паразитологическое обследование 20% жителей; в очагах, где поражено более 10% жителей, ежегодно обследуют всё население. Для дегельминтизации используют антигельминтные препараты с учётом особенностей их применения в разных возрастных группах.

## ПАТОГЕНЕЗ

Из инвазионных яиц аскарид в тонкой кишке человека выходят рабдитовидные личинки, которые через 3–4 ч проникают в толщу слизистой оболочки. Далее происходит миграция личинок по системе портальной вены в печень, затем в лёгкие, где в течение 1–2 нед продолжается их развитие. В печени на 5–6-й день после заражения и в лёгких (на 10-й день) личинки совершают линьку. В лёгких, разрывая капиллярную сеть и стенки альвеол, они проникают в просвет бронхов и продвигаются по воздухоносным путям в ротоглотку. С заглатываемой слюной и пищей личинки повторно попадают в тонкую кишку, где превращаются в половозрелых самцов и самок, совершив перед этим ещё две линьки. Продолжительность миграции личинок составляет около 2 нед, а созревание самок до начала откладывания яиц длится более 10 нед. В организме человека взрослая особь живёт 11–13 мес.

В ранней миграционной стадии в основе патологических изменений лежит sensibilization организма продуктами метаболизма, линьки и распада погибших личинок. Аллергены аскарид самые сильные среди аллергенов паразитарного происхождения. При интенсивной инвазии наблюдается механическое повреждение стенки тонкой кишки, кровеносных сосудов, ткани печени, лёгких. Отмечают также эозинофильные инфильтраты в лёгких, капиллярный стаз, геморрагии. Клинические проявления в поздней кишечной стадии связаны с механическим воздействием гельминтов и продуктов их метаболизма на слизистую оболочку кишечника, что ведёт к нарушению пищеварения, моторной функции, нарушению азотистого баланса, гиповитаминозам. Один из выделяемых аскаридой полипептидов оказывает токсическое влияние на ЦНС. Аскариды могут мигрировать за пределы тонкой кишки: в жёлчные и панкреатические протоки, аппендикс, дыхательные пути. Иногда скопления аскарид приводят к закупорке, завороту кишки, инвагинации. Кишечная непроходимость чаще возникает при интенсивной инвазии, а инвагинация — при наличии единичных гельминтов или нескольких особей одного и того же пола. Аскариды существенно подавляют иммунологическую реактивность хозяина.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Выделяют две клинические стадии болезни — раннюю (миграционную) и позднюю (кишечную). Ранняя стадия часто протекает субклинически или бессимптомно. При клинически выраженной форме на 2–3-й день после заражения появляются такие признаки болезни, как недомогание, слабость, субфебрилитет. Наблюдаются уртикарные высыпания на коже, возможно увеличение селезёнки и печени. Более характерен симптомокомплекс поражения лёгких с образованием транзиторных инфильтратов, определяемых рентгенологически, и эозинофилией в периферической крови (синдром Лёффлера). В этих случаях появляются сухой кашель, иногда с мокротой с прожилками крови, одышка, боли в груди, удушье. В лёгких выслушивают сухие и влажные хрипы.

В кишечной стадии аскаридоз у взрослых часто протекает со слабовыраженными симптомами или бессимптомно. Наблюдаемые симптомы (ухудшение аппетита, тошнота, иногда рвота, схваткообразные боли в животе, диарея или неустойчивый стул) малоспецифичны. Самочувствие больных ухудшается, снижается работоспособность, появляются головная боль, головокружение.

У детей в ранней стадии аскаридоза может развиваться пневмония, при интенсивной инвазии — тяжёлая интоксикация. Снижается масса тела, дети становятся капризными, рассеянными, возможны эпилептиформные приступы, менингизм, синдром Меньера; в анализе крови — нормо- и гипохромная анемия, эозинофилия.

## Осложнения

Различают кишечные и внекишечные осложнения аскаридоза, которые возникают в поздней стадии инвазии и часто обусловлены повышенной подвижностью взрослых гельминтов. Наиболее частое осложнение, особенно у детей в возрасте от 4 до 8 лет, — непроходимость кишечника. При деструктивных изменениях слизистой оболочки кишечника или после оперативных вмешательств возможны проникновение аскарид в брюшную полость и развитие перитонита. Внедрение гельминтов в желчевыводящие и панкреатические ходы может привести к механической желтухе, реактивному панкреатиту, в случае присоединения вторичной бактериальной инфекции развиваются гнойный холангит, абсцессы печени, иногда аппендицит. При рвоте, антиперистальтических движениях аскариды могут попасть в пищевод, откуда они проникают в глотку, дыхательные пути, вызывая асфиксию.

## ДИАГНОСТИКА

При распознавании ранней (миграционной) стадии аскаридоза необходимо ориентироваться на симптомы поражения лёгких в сочетании с эозинофилией крови. Редко удаётся обнаружить личинок аскарид в мокроте. Существуют методы серодиагностики (ИФА, РЛА), но они широкого применения в практике не имеют. Лабораторная диагностика аскаридоза в кишечной стадии заключается в выявлении яиц гельминтов в фекалиях. При отрицательных результатах в случае подозрения на гельминтоз рекомендуют проводить повторные исследования с интервалом 1–2 нед.

## Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику аскаридоза в миграционной стадии проводят с токсокарозом, ранней фазой других гельминтозов, характеризующихся аллергическими проявлениями, острым бронхитом, пневмонией. В кишечной стадии по клиническим симптомам практически невозможно дифференцировать аскаридоз от хронических болезней ЖКТ. При возникновении осложнений, в зависимости от их характера, дифференциальную диагностику проводят с кишечной непроходимостью, холангитом, абсцессом печени, панкреатитом другой этиологии. В этих случаях необходимы дополнительные инструментальные исследования (УЗИ органов брюшной полости) и консультация хирурга.

## Пример формулировки диагноза

В77.0. Аскаридоз, кишечная непроходимость.

## ЛЕЧЕНИЕ

### Показания к госпитализации

Лечение больных проводят амбулаторно или в дневном стационаре. Госпитализации подлежат больные с хирургическими осложнениями аскаридоза.

### Медикаментозная терапия

Все больные аскаридозом подлежат лечению антигельминтными средствами.

- Албендазол назначают взрослым однократно в дозе 400 мг внутрь после еды, детям старше 3 лет — по 10 мг/кг в два приёма в течение 1–3 дней.
- Мебендазол показан взрослым и детям старше 2 лет внутрь по 100 мг два раза в сутки в течение 3 дней.
- Карбендацим рекомендуют внутрь через 20–30 мин после еды в дозе 10 мг/кг в три приёма в течение 3 дней.
- Пирантел назначают по 10 мг/кг однократно внутрь после еды.

При приёме указанных антигельминтных препаратов не требуется специальной диеты и назначения слабительных средств.

Патогенетическая и симптоматическая терапия необходима при длительной и интенсивной инвазии: применяют пробиотики и ферментативные препараты.

### Дополнительные методы лечения

При возникновении хирургических осложнений необходимо оперативное или инструментальное вмешательство.

### Прогноз

Прогноз при неосложнённом течении аскаридоза благоприятный. В отсутствие повторного заражения через 9–12 мес наступает самоизлечение вследствие естественной гибели гельминтов. Осложнения аскаридоза сравнительно редки, однако они представляют серьёзную угрозу здоровью и могут привести к летальному исходу, особенно у детей.

### Диспансеризация

Диспансерное наблюдение за переболевшими осуществляют в течение 2–3 мес. Контрольные исследования фекалий на наличие яиц аскарид проводят через 3 нед после окончания лечения с интервалом в 2 нед. При неэффективности курс лечения следует повторить.

## Трихоцефалёз

Трихоцефалёз (трихиуриаз, трихуроз лат. *trichocephalosis*, англ. *trichocephaliasis*, *trichuriasis*) — антропонозный геогельминтоз, характеризующийся хроническим течением с преимущественным нарушением функций ЖКТ.

### КОД ПО МКБ-10

B79. Трихуроз.

### ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель — власоглав, *Trichocephalus trichiurus*, тип *Nemathelminthes*, класс *Nematoda*, отряд *Enoplida*, семейство *Trichocephalidae*. Передняя часть тела гельминта тонкая волосовидная, хвостовой отдел утолщён; отношение нитевидной части к утолщённой у самки составляет 2:1, у самца — 3:2. Длина тела самки 30–35 мм, тела самца — 30–45 мм. У самок задний конец изогнут, у самцов имеет вид спирали. Яйца власоглава имеют форму бочонка размером 0,02×0,05 мм, коричневую толстую оболочку, на полюсах расположены бесцветные пробочки. Взрослые особи гельминта паразитируют в толстой, чаще в слепой кишке. Здесь самки откладывают до 3500 яиц в сутки. Яйца с фекалиями попадают в окружающую среду. Они должны пройти инкубацию в почве в течение 3 нед и более, после чего личинка приобретает инвазионные свойства. В жизненном цикле *Trichocephalus trichiurus* отсутствует фаза миграции, паразит обладает низкой иммуногенностью. Когда яйцо проглочено, в тонкой кишке высвобождается личинка, она внедряется в ворсинки, через несколько дней перемещается в толстую кишку, где достигает зрелости через 3 мес. Среди взрослых особей преобладают самки. Продолжительность жизни власоглава около 5 лет.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Трихоцефалёз относят к группе геогельминтозов. Источник загрязнения окружающей среды — больной человек. Созревание яиц власоглава в почве длится 20–25 дней. Человек заражается в результате заглатывания зрелых яиц с загрязнёнными овощами, фруктами, ягодами, водой. Власоглав — убиквитарный паразит. Трихоцефалёз распространён преимущественно в тропических и субтропических странах, влажных районах умеренного климата. В Российской Федерации гельминтоз распространён на Северном Кавказе и в центральных чернозёмных

областях. Болеют преимущественно дети в возрасте от 5 до 15 лет. В профилактике центральное место занимают мероприятия по охране почвы от фекального загрязнения, а также соблюдение правил личной гигиены.

### ПАТОГЕНЕЗ

В патогенезе трихоцефалёза главную роль отводят травмирующему действию возбудителя. Власоглавы тонким головным концом повреждают слизистую оболочку, проникая до подслизистого, а иногда и мышечного слоя. При интенсивной инвазии наблюдают геморрагии, образование эрозий и язв в кишечнике. Власоглавы — факультативные гематофаги. Полагают, что инвазированные люди теряют 0,005 мл крови на одного паразита в день, поэтому наличие более 800 гельминтов в кишечнике у детей служит причиной гипохромной анемии. Сенсибилизирующее воздействие на организм метаболитов паразита также имеет определённое значение, но ограничивается чаще тканями кишки, что способствует развитию диареи. Клинические проявления гельминтоза очевидны при паразитировании большого количества власоглавов. Симптомы болезни наблюдаются у людей, выделяющих более 5000 яиц возбудителя в 1 г фекалий.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

У большинства больных с низкой интенсивностью инвазии клинические проявления выражены слабо или отсутствуют. При умеренной инвазии больные предъявляют жалобы на ухудшение аппетита, тошноту, слюнотечение, диарею, метеоризм. Возможны спастические боли в животе с локализацией в правой подвздошной области. Больные отмечают слабость, раздражительность, головокружение, головную боль. При массивной инвазии развивается гемоколит, проявляющийся болевым синдромом, тенезмами, кровавистым жидким стулом. Дети, больные трихоцефалёзом, отстают от сверстников в физическом и умственном развитии. В тропических странах трихоцефалёзу приписывают роль фактора, способствующего развитию кишечного амёбиаза и его тяжёлому течению.

Осложнения трихоцефалёза — выпадение прямой кишки, гипохромная анемия, дисбиоз кишечника, кахексия. Трихоцефалёз — фактор риска развития аппендицита.

### Прогноз

Прогноз обычно благоприятный, может быть отягощён развитием гипохромной анемии и кишечных осложнений при интенсивной инвазии.

### ДИАГНОСТИКА

Лабораторная диагностика трихоцефалёза основана на обнаружении яиц гельминтов в фекалиях методами обогащения, регламентированными Методическими указаниями (МУК 3.2.735-99). Взрослых гельминтов в кишечнике обнаруживают при эндоскопии (колоноскопия).

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с другими кишечными гельминтозами, шигеллёзом, амёбиазом, ЯК. При подозрении на хирургические осложнения показана консультация хирурга, при подозрении на ЯК — консультация проктолога.

### Пример формулировки диагноза

В79. Трихоцефалёз. Осложнение: гипохромная анемия.

### ЛЕЧЕНИЕ

Противопаразитарное лечение больных трихоцефалёзом проводят амбулаторно. В госпитализации нуждаются больные с тяжёлым и осложнённым течением инвазии.

Применяют следующие лекарственные препараты.

- Албендазол — внутрь после еды по 400 мг один раз в сутки 3 дня подряд.
- Мебендазол — внутрь по 100 мг два раза в сутки через 20–30 мин после еды в течение 3 дней.
- Карбендацим — внутрь после еды по 10 мг/кг в сутки в течение 3–5 дней.

При проведении противопаразитарного лечения назначать специальную диету и слабительные средства не требуется. При сохраняющихся нарушениях со стороны ЖКТ после этиотропной терапии назначают ферментные препараты и пробиотики.

Трудоспособность нарушается при массивной инвазии. Сроки нетрудоспособности определяют индивидуально.

В случаях упорной инвазии проводят повторный курс лечения спустя 3–4 нед.

Контрольное исследование фекалий необходимо через 3–4 нед после завершения курса лечения антигельминтным препаратом.

### Диспансеризация

Не регламентирована.

## Энтеробиоз

Энтеробиоз (лат. enterobiosis; англ. enterobiasis, oxyuriasis) — антропонозный контагиозный гельминтоз человека, характеризующийся перианальным зудом и кишечными расстройствами.

### КОД ПО МКБ-10

B80. Энтеробиоз.

### ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель энтеробиоза — острица (*Enterobius vermicularis*), относящаяся к типу *Nemathelminthes*, классу *Nematoda*, отряду *Rhabditida*, семейству *Oxyuridae*. Тело взрослых гельминтов веретенообразное; длина самки 9–12 мм, самца — 3–5 мм. У самки хвостовой конец заострён, у самца — спирально загнут на вентральную сторону. Яйца асимметричной, продолговатой формы, размером 0,05×0,02 мм; оболочка их прозрачная, с двойным контуром. Зрелая самка паразитирует в слепой кишке. В ночное время, когда сфинктер расслабляется, она самостоятельно выходит через анальное отверстие и на перианальных складках откладывает от 5000 до 15 000 яиц, после чего погибает. Содержащийся в яйце зародыш развивается в инвазионную личинку в течение 4–5 ч. Яйца, относительно устойчивые к высушиванию, загрязняют нательное и постельное бельё, где сохраняют инвазивность до 2–3 нед. Особенность жизненного цикла *E. vermicularis* — отсутствие фазы миграции и низкая иммуногенность. Длительность жизни острец с момента заражения до выхода зрелых самок для яйцекладки составляет около 30 сут.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источником заражения служит только инвазированный человек. Механизм заражения фекально-оральный. Основной фактор передачи — загрязнённые яйцами острец руки, а также предметы домашнего обихода, игрушки. Яйца острец находят на полу, коврах, ночных горшках и др. Расчёсы из-за сильного зуда в перианальной области способствуют скоплению яиц под ногтями, где личинки заканчивают развитие до инвазионного состояния. Иногда возможна ретроинвазия, когда яйца острец созревают в аногенитальной зоне, личинки заползают обратно в кишечник и там созревают. Контагиозность очень высока. Несмотря на небольшую длительность жизни острец, вследствие возможности частых повторных заражений энтеробиоз может длиться годами. Энтеробиоз распространён повсеместно, преимущественно в странах с умеренным климатом. Интенсивность



поражения в значительной степени зависит от санитарной культуры населения. Энтеробиозом в основном поражаются дети дошкольного и младшего школьного возраста. По оценкам ВОЗ, в мире этим гельминтозом поражены 350 млн человек, в России энтеробиоз — наиболее распространённый из гельминтозов.

### МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

В профилактике энтеробиоза значение придают выявлению источника инвазии и устранению путей передачи возбудителя. С этой целью один раз в год (после летнего периода при формировании детского коллектива или по эпидемическим показаниям) проводят плановые профилактические обследования детей и обслуживающего персонала. Детей, больных энтеробиозом, в период лечения и проведения контрольного обследования отстраняют от посещения дошкольных и образовательных учреждений. Если выявлено 20% и более заражённых энтеробиозом при проведении плановых профилактических обследований в организованных коллективах, в соответствии с нормативными документами одновременно всем детям и персоналу проводят противогельминтное лечение (двукратно с интервалом в 2 нед). В очаге энтеробиоза необходимо строго соблюдать чистоту жилища, служебных, школьных помещений. Лица, соприкасающиеся с больными, должны соблюдать чистоту тела, одежды, мыть руки перед едой и после посещения туалета.

### ПАТОГЕНЕЗ

Острицы наносят механическое повреждение при фиксации на слизистой оболочке кишечника, особенно сильно травмируют её самки своим длинным и острым хвостовым концом. Механическое раздражение и действие продуктов жизнедеятельности гельминтов вызывают зуд кожи в периаанальной зоне. Острицы иногда погружаются в толщу слизистой оболочки кишки, при этом вокруг них формируются гранулёмы. В результате заноса патогенных микроорганизмов в глубь тканей острицы могут способствовать развитию тифлита, аппендицита, а сами гельминты, проникая в червеобразный отросток, способны вызвать аппендикулярную колику. Эктопическая миграция остриц бывает причиной вагинита, эндометрита и сальпингита у девочек. Описаны случаи, когда гельминтов находили в органах брюшной полости при нарушении целостности кишечной стенки, обусловленном другими болезнями, на фоне которых протекала инвазия.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические проявления энтеробиоза больше выражены у детей, у взрослых гельминтоз может протекать бессимптомно или субклинически. Наиболее частый симптом — зуд в области заднего прохода. При низкой инвазии зуд возникает периодически, по мере созревания очередных поколений самок остриц. Зуд появляется вечером или ночью, когда гельминты выползают из анального отверстия. При интенсивной инвазии зуд и жжение становятся постоянными и изнуряющими, распространяются на область промежности, половые органы. Длительное и сильное расчёсывание зудящих мест (вокруг заднего прохода, в области промежности, половых губ) способствует лихенизации кожи и развитию экзематозного дерматита, пиодермии, сфинктерита, иногда парапроктита. Энтеробиоз во многих случаях бывает «пусковым фактором» зудящих дерматозов аногенитальной области. Больные, особенно дети, становятся раздражительными, жалуются на плохой сон, повышенную утомляемость; у детей регистрируются обмороки, эпилептиформные припадки, ночное недержание мочи. При массивной инвазии возникают нарушения со стороны ЖКТ: боли и урчание в животе, метеоризм, тошнота, рвота, запор или понос, иногда с примесью слизи. При проникновении остриц в червеобразный отросток могут появиться симптомы острого живота, в таких случаях больных оперируют: в удалённом аппендиксе обнаруживают катаральные изменения, в его просвете и толще слизистой оболочки находят яйца и взрослых гельминтов.



**Осложнения**

Дерматит.

**ДИАГНОСТИКА**

Взрослых гельминтов иногда обнаруживают на поверхности испражнений. Метод выбора для выявления яиц остриц — исследование материала (соскоба), полученного с перианальных складок с помощью тампона, шпателя, прозрачной липкой ленты, методом отпечатка с применением стеклянных глазных палочек с клеевым слоем по Рабиновичу. Рекомендуют не менее трёх повторных исследований, чтобы полностью исключить вероятность инвазии.

**Дифференциальная диагностика**

Дифференциальную диагностику следует проводить с другими болезнями, проявляющимися перианальным зудом: геморроем, заболеваниями прямой кишки (язвенные, неопластические поражения), сахарным диабетом, нейродерматитом и др.

**Показания к консультации других специалистов**

Необходимы консультации гинеколога при зуде в области половых органов у женщин, консультации хирурга — при болях в животе.

**Пример формулировки диагноза**

В80. Энтеробиоз (яйца *Enterobius vermicularis* в соскобе из промежности).

**Показания к госпитализации**

Для проведения противопаразитарного лечения госпитализации больных не требуется.

**ЛЕЧЕНИЕ**

Препараты выбора — албендазол, мебендазол, карбендацим; в качестве альтернативны — пирантел.

Албендазол назначают внутрь: взрослым по 400 мг однократно, детям от 2 лет — 5 мг/кг однократно; повторный приём в той же дозе через 2 нед.

Мебендазол внутрь по 10 мг/кг однократно; повторный приём в той же дозе через 2 нед.

Карбендацим внутрь по 10 мг/кг в три приёма в течение 1 дня; повторный приём в той же дозе через 2 нед.

Пирантел внутрь по 5–10 мг/кг однократно; повторный приём в той же дозе через 2 нед.

Необходимость повторного лечения выбранным антигельминтным препаратом через 2 нед связана с тем, что из-за возможности ре- и суперинвазий один курс может не оказать должного эффекта. Непременные условия успешной дегельминтизации при энтеробиозе — одновременное лечение всех членов семьи (детского коллектива) и строгое соблюдение гигиенического режима для исключения повторного заражения. Перед лечением проводят тщательную влажную уборку помещения. Больного ребёнка рекомендуется вымыть (душ), перед сном сменить нижнее бельё, надеть трусы, плотно облегающие бёдра. Утром ребёнка необходимо подмыть, сменить нижнее бельё, постельное бельё заменить или прогладить горячим утюгом. В помещении ежедневно следует проводить влажную уборку. То же самое выполняют при проведении повторного курса лечения.

Контроль за эффективностью лечения с помощью указанных выше паразитологических методов проводят через 15 дней после полного завершения курса лечения.

## Прогноз

Обычно благоприятный.

## Стронгилоидоз

Стронгилоидоз (лат. *strongyloidosis*) — гельминтоз из группы кишечных нематодозов, вызываемый *Strongyloides stercoralis* и протекающий с аллергическими реакциями, а позже — с диспепсическими расстройствами. Человек заражается при проникновении личинок через кожу или при проглатывании их с пищей.

### коды по МКБ-10

- B78. Стронгилоидоз.
- B78.0. Кишечный стронгилоидоз.
- B78.1. Кожный стронгилоидоз.
- B78.7. Диссеминированный стронгилоидоз.
- B78.0. Стронгилоидоз неуточнённый.

### ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель стронгилоидоза — *Strongyloides stercoralis* (кишечная угрица) — мелкая раздельнополая нематода, относится к типу *Nemathelminthes*, классу *Nematoda*, отряду *Rhabditida*, семейству *Strongyloididae*. В цикле развития *S. stercoralis* различают следующие стадии: свободноживущую и паразитическую половозрелую особь, яйцо, рабдитовидную личинку, филяриевидную личинку (инвазионная стадия). Развитие происходит без промежуточного хозяина.

Половозрелые паразитические самки длиной 2,2 мм и шириной 0,03–0,04 мм имеют бесцветное нитевидное тело, суживающееся к переднему концу, и конический хвост. Свободноживущие самки несколько меньших размеров: длиной 1 мм и шириной около 0,06 мм. Самцы свободноживущие и паразитические имеют одинаковые размеры (0,07 мм в длину и 0,04–0,05 мм в ширину).

Цикл развития *S. stercoralis* сложный, возможно несколько вариантов. При первом варианте развития половозрелые гельминты паразитируют в организме хозяина (человека), личинки развиваются в окружающей среде. При втором варианте в окружающей среде формируются половозрелые формы, размножение и развитие всех стадий гельминта происходит без участия теплокровного хозяина. При третьем варианте личинки, не выходя из организма хозяина, трансформируются в половозрелые формы. Таким образом происходит чередование паразитического и свободноживущего поколений данного гельминта.

В организме человека половозрелые черви паразитируют в верхних отделах тонкой кишки, иногда в жёлчных и панкреатических протоках, но чаще всего в либеркюновых криптах, где самки ежедневно откладывают до 40 яиц (размером около 0,05×0,03 мм), здесь же из них выходят рабдитовидные личинки, которые с фекалиями попадают в окружающую среду. Личинки имеют размеры 0,25×0,016 мм, конически заострённый задний конец тела, пищевод с двойным расширением (рабдитовидный пищевод). При неблагоприятных условиях среды рабдитовидные личинки линяют и через 3–4 дня превращаются в филяриевидных личинок (инвазионная стадия), имеющих несколько большие размеры (0,5×0,017 мм), слегка расщеплённый задний конец тела, очень тонкий пищевод. Личинки способны перемещаться в почве. В организм человека личинки проникают активно через кожу или заносятся пассивно через рот с загрязнёнными овощами, фруктами, водой. При всех видах заражения филяриевидные личинки совершают миграцию по организму хозяина, подобно личинкам аскариды. Самки внедряются в слизистую оболочку кишечника и через 17–28 дней после заражения начинают откладывать яйца. При инвазии *S. stercoralis* патогенное воздействие обусловлено сильным сенсибилизирующим свойством их антигенов, особенно в стадии миграции личинок. В то же время пара-

зиты вызывают частичный иммунный ответ на суперинвазию, что ограничивает их распространение за пределы тонкой кишки.

При благоприятных условиях внешней среды (температуре и влажности почвы) рабдитовидные личинки дают начало половозрелому поколению (самкам и самцам). При изменении температуры, влажности, недостатке питания рабдитовидные личинки превращаются в филяриевидных, инфицирующих хозяина, и черви переходят к паразитическому образу жизни.

Если рабдитовидные личинки задерживаются в кишечнике свыше 24 ч (при наличии дивертикулов, запора), происходит их превращение в инвазионные филяриевидные, которые обладают способностью сразу внедряться в слизистую оболочку кишечника или кожу перианальной области. Феномен самозаражения (аутосуперинвазии) обуславливает многолетнее течение стронгилоидоза (иногда десятки лет) и высокую интенсивность инвазии.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Человек — основной источник заражения окружающей среды. Заражение человека в большинстве случаев происходит в результате активного проникновения личинок через кожу при соприкосновении с заражённой почвой (перкутанный путь). Однако возможны другие пути заражения: алиментарный (при употреблении овощей и фруктов, загрязнённых личинками гельминта), водный (при питье воды из загрязнённых источников водоснабжения). Описаны случаи профессионального заражения при нарушении правил техники безопасности в лабораториях во время паразитологических исследований фекалий больных. При стронгилоидозе возможны также внутрикишечное самозаражение и половой путь заражения (у гомосексуалистов).

Заражение обычно происходит весной, летом и осенью. Гельминтоз чаще регистрируют у жителей сельской местности, так как к группам риска заражения стронгилоидозом относят лиц, по роду трудовой деятельности контактирующих с почвой. Кроме того, в группу риска входят также лаборанты паразитологических лабораторий, лица, находящиеся в наркологических отделениях, психиатрических клиниках и интернатах для умственно отсталых.

Стронгилоидоз регистрируют повсеместно вследствие интенсивного завоза с эндемичных территорий — стран тропического и субтропического пояса (между 45° северной широты и 30° южной широты). В умеренном климатическом поясе наблюдают спорадические случаи. Наиболее высокий уровень поражённости населения в РФ регистрируют в Ростовской области, Краснодарском крае; в странах СНГ — в Молдове, на Украине, в Азербайджане, Грузии.

### МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Профилактические мероприятия предусматривают активное выявление больных стронгилоидозом среди групп риска по клиническим показаниям: при заболеваниях ЖКТ (язвенная болезнь), аллергиях (линейные формы крапивницы), эозинофилии крови, а также при профилактических осмотрах. Мероприятия по предупреждению заражения, в том числе профессионального, регламентирует СанПиН 3.2.1333-03. Необходимо проводить систематическую санитарно-просветительную работу среди населения по мерам индивидуальной профилактики.

### ПАТОГЕНЕЗ

В ранней стадии патологические изменения в тканях и органах на путях миграции личинок обусловлены сенсибилизацией организма продуктами метаболизма гельминтов и их механическим воздействием. Паразитирование самок и личинок вызывает в ЖКТ воспалительную реакцию. При миграции личинки могут попасть в печень, лёгкие, почки и другие органы и ткани, где развиваются гранулёмы,

дистрофические изменения и микроабсцессы. При иммунодефицитных состояниях, обусловленных длительным приёмом глюкокортикоидов или цитостатиков, ВИЧ-инфекцией, возникают гиперинвазия и диссеминированный стронгилоидоз. *S. stercoralis* паразитируют в организме хозяина многие годы. Возможно многолетнее бессимптомное течение кишечной инвазии, способной быстро реактивироваться при подавлении клеточного иммунитета.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Длительность инкубационного периода не установлена.

Различают острую (раннюю миграционную) и хроническую стадии гельминтоза. У большинства инвазированных ранняя миграционная стадия протекает бессимптомно. В манифестных случаях в этот период стронгилоидоза преобладает симптомокомплекс острого инфекционно-аллергического заболевания. При перкутанном заражении в месте внедрения личинок появляются эритематозные и макулопапулёзные высыпания, сопровождающиеся зудом. Больные жалуются на общую слабость, раздражительность, головокружение и головную боль, повышение температуры тела (до 38–39 °С). Наблюдаются симптомы бронхита или пневмонии: кашель, иногда с примесью крови в мокроте, одышка, бронхоспазм. Рентгенологически обнаруживают «летучие» инфильтраты в лёгких. Эти явления продолжаются от 2–3 сут до недели и более. Через 2–3 нед после заражения у большинства больных появляются симптомы поражения ЖКТ: тупые или схваткообразные боли в животе, диарея, сменяющаяся запором, нарушение аппетита, саливация, тошнота, рвота. Возможно увеличение печени и селезёнки. В периферической крови эозинофилия до 30–60%, лейкоцитоз, увеличение СОЭ. Через 2–3 мес описанные симптомы стихают и заболевание переходит в хроническую стадию, для которой характерны полиморфизм клинических проявлений с преобладанием нарушений деятельности ЖКТ (в том числе дуоденожёлчно-пузырный синдром), функциональные расстройства ЦНС и вегетативной нервной системы и аллергические симптомы.

Для *желудочно-кишечной формы* свойственно длительное течение с периодическими обострениями симптомов гастрита, энтерита, энтероколита (изжога, боль в животе, метеоризм, похудание, анорексия, тошнота, рвота, понос). При интенсивной инвазии слизистая изъязвляется, возможно развитие пареза кишечника. В таких случаях заболевание протекает по типу язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, язвенного колита или острого живота. Нередко при этой форме инвазии наблюдают признаки дискинезии билиарной системы.

*Нервно-аллергическая форма* протекает с астеноневротическим синдромом, уртикарной сыпью (линейная, кольцеобразная) с сильным зудом. При аутосуперинвазии (при задержке личинок в перианальных складках вследствие фекального загрязнения кожи), наблюдающейся чаще у лиц с психическими расстройствами и низкой санитарной культурой, возникает упорный дерматит в области промежности, на ягодицах, внутренних поверхностях бёдер.

Возможно поражение органов дыхания с развитием астмоидного бронхита. При *смешанной форме* могут быть выражены все проявления заболевания или некоторые из них.

При тяжёлом течении инвазии наблюдаются истощающая диарея с обезвоживанием, синдром мальабсорбции, анемия, кахексия. Возможны серьёзные осложнения: язвенные поражения кишечника, нередко заканчивающиеся перфоративным перитонитом, паренхиматозной дистрофией печени, некротическим панкреатитом. У больных ослабленных, злоупотребляющих алкоголем, с иммунодефицитом (при СПИДе, лейкозе, лучевой терапии, длительном приёме глюкокортикоидов, цитостатиков), отмечается крайне неблагоприятное течение стронгилоидоза, который переходит в гиперинвазивную и диссеминированную форму. Стронгилоидная

гиперинвазия обусловлена высокой численностью паразитов и характеризуется проникновением филяриевидных личинок во многие органы и ткани. Миграция личинок в головной мозг вызывает тромбоз сосудов, отёк и быструю гибель больного. При диссеминированном стронгилоидозе нередко отсутствует один из характерных лабораторных признаков — эозинофилия. Стронгилоидоз относят к числу СПИД-ассоциированных паразитарных болезней.

### Осложнения

Основное осложнение стронгилоидоза — развитие гиперинвазивного синдрома с перечисленными выше тяжёлыми клиническими последствиями, вплоть до летального исхода.

### ДИАГНОСТИКА

Для лабораторной диагностики необходимо выявление личинок *S. stercoralis* в фекалиях или в дуоденальном содержимом с помощью специальных методов (метод Бермана, его модификации и др.). При массивной инвазии личинок можно обнаружить в нативном мазке фекалий. При генерализации процесса личинок гельминта могут выявлять в мокроте, в моче. Паразитологические методы лабораторной диагностики гельминтоза регламентирует МУК 4.2735-99.

Дополнительные инструментальные исследования (рентгенологическое исследование лёгких, УЗИ, ЭГДС с биопсией слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки) проводят по клиническим показаниям.

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика на основании клинической картины затруднена, что объясняется полиморфизмом проявлений стронгилоидоза. В миграционной стадии стронгилоидоз дифференцируют от миграционной стадии аскаридоза и других гельминтозов, в хронической — от язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, хронического холецистита, панкреатита.

### Показания к консультации других специалистов

В зависимости от того, какие органы поражены, показаны консультации гастроэнтеролога, пульмонолога, невролога, кардиолога.

### Пример формулировки диагноза

В78.1. Кишечный стронгилоидоз, среднетяжёлое течение.

### Показания к госпитализации

Лечение больных неосложнённым стронгилоидозом проводят в амбулаторных условиях; больных генерализованным и гиперинвазивным стронгилоидозом госпитализируют в инфекционный стационар.

### ЛЕЧЕНИЕ

Этиотропную терапию проводят противогельминтными препаратами. Средства выбора — албендазол, карбендацим. Альтернативное ЛС — мебендазол.

- Албендазол назначают в суточной дозе 400–800 мг (детям старше 2 лет по 10 мг/кг в сутки) в 1–2 приёма в течение 3 дней, при интенсивной инвазии — до 5 дней.
- Карбендацим рекомендуют внутрь в дозе 10 мг/кг в сутки в течение 3–5 дней.
- Мебендазол показан внутрь после еды по 10 мг/кг в сутки в 3 приёма в течение 3–5 дней.

Противопаразитарное лечение проводят на фоне приёма антигистаминных препаратов. Использовать глюкокортикоиды не рекомендуют. Характер патогне-

нетической и симптоматической терапии зависит от тяжести течения болезни и нарушений в деятельности органов и систем.

При эффективном лечении возможно временное увеличение (при невысоком исходном уровне) или значительное снижение (при высоком исходном уровне) эозинофилии крови. Кожный зуд, экзантемы, артралгии исчезают вскоре после лечения.

Контроль за эффективностью лечения больных стронгилоидозом проводят непосредственно после окончания лечения и через месяц. Для этого трёхкратно исследуют кал с интервалом 1–2 дня на наличие личинок *S. stercoralis* соответствующими методами. В сомнительных случаях целесообразно исследовать дуоденальное содержимое.

Больным, получающим иммуносупрессивную терапию, пациентам с ВИЧ-инфекцией даже при отрицательных контрольных анализах после эффективного лечения целесообразно проводить ежемесячное профилактическое противопаразитарное лечение указанными выше препаратами в половинной дозе курсами по 2 дня.

### Примерные сроки нетрудоспособности

Сроки нетрудоспособности определяют индивидуально для каждого больного.

### Прогноз

Прогноз благоприятный в неосложнённых случаях при проведении этиотропной терапии в ранние сроки болезни. При тяжёлом течении, особенно протекающем на фоне иммунодефицита, прогноз серьёзный.

### Диспансеризация

Диспансеризация не регламентирована.

## Трихинеллёз

Трихинеллёз (лат. trichinellosis) — гельминтоз, вызываемый паразитирующими в организме человека нематодами рода *Trichinella*. Характеризуется острым течением, лихорадкой, болями в мышцах, отёками, высокой эозинофилией и различными аллергическими проявлениями.

### КОД ПО МКБ-10

B75. Трихинеллёз.

### ЭТИОЛОГИЯ

Возбудители трихинеллёза — круглые черви семейства *Trichinellidae*, включающего два вида — *Trichinella spiralis* с тремя вариантами (*T. s. spiralis*, *T. s. nativa*, *T. s. nelsoni*) и *Trichinella pseudospiralis*. В патологии населения России наибольшее значение имеют *T. s. spiralis* и *T. s. nativa*. *Trichinella s. spiralis* распространена повсеместно, паразитирует у домашних свиней, патогенна для человека. *Trichinella s. nativa* встречается в северном полушарии, паразитирует у диких млекопитающих, чрезвычайно устойчива к холоду, патогенна для человека. *Trichinella s. nelsoni* обитает в Экваториальной Африке, паразитирует у диких млекопитающих, малопатогенна для человека. *Trichinella pseudospiralis* распространена повсеместно, паразитирует у птиц и диких млекопитающих. Патогенность для человека не доказана.

Трихинеллы — мелкие нематоды с цилиндрическим бесцветным телом, покрытым прозрачной кутикулой кольчатой структуры. Длина неоплодотворённой самки 1,5–1,8 мм, оплодотворённой — до 4,4 мм, половозрелого самца — около 1,2–2 мм, диаметр гельминтов менее 0,5 мм. В отличие от других нематод трихинеллы — живородящие гельминты. Их личинки, юные трихинеллы, имеют палоч-



ковидную форму, длину до 0,1 мм; через 18–20 дней развития личинка удлинняется до 0,7–1,0 мм.

Один и тот же организм теплокровного животного для трихинелл служит сначала дефинитивным (кишечные трихинеллы), а затем промежуточным (инкапсулированные в мышцах личинки) хозяином. В организм нового хозяина паразит попадает с мясом животных, в котором содержатся живые инкапсулированные личинки. Под действием желудочного сока капсула растворяется, личинки в тонкой кишке через час активно внедряются в слизистую оболочку. На 4–7-е сутки самки начинают производить живых личинок. Каждая самка в течение репродуктивного периода, длящегося 10–30 дней, рождает от 200 до 2000 личинок. Из кишечника личинки током крови разносятся по всему организму. Дальнейшее развитие паразита возможно только в поперечнополосатых мышцах. На третьей неделе после заражения личинки становятся инвазионными и принимают типичную спиралевидную форму. К началу второго месяца после заражения вокруг них в мышцах формируется фиброзная капсула, которая через 6 мес начинает обызвестляться. В капсулах личинки сохраняют жизнеспособность 5–10 лет и более. В мышцах человека капсулы личинок трихинелл размером 0,3–0,6 мм всегда имеют лимонovidную форму.

Личинки трихинелл, находящиеся в мышцах животных, устойчивы к высоким и низким температурам. Нагревание мяса, содержащего инкапсулированные личинки трихинелл, в микроволновой печи до 81 °С не обеспечивает их инактивации. При варке куска мяса толщиной около 10 см личинки погибают только через 2–2,5 ч. Личинки устойчивы к таким видам кулинарной обработки, как соление, копчение, замораживание. Наибольшую опасность представляют термически не обработанные мясные продукты: строганина, сало (шпик) и т.д.

## Эпидемиология

Источником возбудителя инфекции для человека служат поражённые трихинеллами домашние и дикие животные. Механизм заражения оральный. Человек заражается при употреблении в пищу инвазированного трихинеллами мяса: чаще свинины, реже мяса диких животных (медведя, кабана, барсука, моржа и др.).

Трихинеллёз — природно-очаговый биогельминтоз. Чётких границ между природными и синантропными очагами во многих случаях провести не удаётся, так как возможен обмен возбудителем между дикими и домашними животными. Известно более 100 видов млекопитающих, которые могут быть хозяевами трихинелл. Возбудитель циркулирует между хищными (бурые и белые медведи, псовые, кошачьи, куньи), факультативно-плотоядными парнокопытными животными (кабан, северный олень, лось) и грызунами (крысы, полёвки, лемминги и др.). Возможно также заражение ластоногих (морж, тюлень) и китообразных (белуха). Циркуляция трихинелл в природе осуществляется преимущественно через хищничество и поедание падали. Инкапсулированные личинки трихинелл проявляют жизнеспособность и заразность в течение 4 мес после полного разложения трупа инвазированного животного.

Синантропные очаги вторичны. Циркуляция возбудителя в них обычно идёт по цепи «домашняя свинья–крыса–домашняя свинья». В циркуляции трихинелл человек не участвует, так как в цикле развития гельминта становится биологическим тупиком. Заболеваемость трихинеллёзом часто носит групповой характер.

Ареал распространения трихинеллёза среди людей соответствует таковому среди животных. В природе среди млекопитающих трихинеллёз регистрируют повсеместно, за исключением Австралии. Заболеваемость человека существенно различается по регионам мира. В России синантропный трихинеллёз распространён в умеренно-северных, умеренных и южных зонах, на юге Дальнего Востока, Камчатке. Основные районы трихинеллёза, где заражение связано с употребле-



нием в пищу мяса диких животных, — это Магаданская, Камчатская области, Красноярский край, Республика Саха и Хабаровский край. Очаги смешанного типа с циркуляцией возбудителя между синантропными (свинья, кошка, собака) и дикими (кабан, медведь, грызуны) животными встречаются на Северном Кавказе.

## МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Меры профилактики паразитарных болезней на территории Российской Федерации регламентирует Санитарные правила и нормы 3.2.1333-03. Основу профилактики трихинеллёза составляют обеспечение ветеринарно-санитарного надзора и санитарно-просветительная работа. Для предупреждения заболевания людей наибольшее значение имеют обязательная ветеринарная экспертиза используемого в пищу мяса, которое допускается к реализации только после трихинеллоскопии. Исследованию подлежат также и туши диких животных, добытых на охоте. Большое значение имеет информирование населения через средства массовой информации о гельминтозе и путях его распространения, а также распространение зоотехнических знаний среди лиц, содержащих свиней в личном хозяйстве. По каждому случаю заболевания трихинеллёзом проводят экстренное эпидемиологическое расследование с целью выявить источник инвазии и предотвратить её распространение. Всем лицам, заведомо употреблявшим в пищу мясные продукты, инвазированные трихинеллами, проводят превентивное лечение.

## ПАТОГЕНЕЗ

В основе патогенеза трихинеллёза лежит сенсibilизация организма к антигенам гельминта, проявляющаяся в разной степени в кишечной, миграционной и мышечной стадиях инвазии. К концу первой недели после заражения преимущественно в тонкой кишке обнаруживают самок трихинелл, погружённых в слизистую оболочку, вокруг которых развивается местная катарально-геморрагическая воспалительная реакция. При тяжёлой инвазии наблюдаются язвенно-некротические повреждения слизистой оболочки кишечника. Взрослые особи гельминта выделяют иммуносупрессивные вещества, подавляющие бурную воспалительную реакцию, что способствует миграции личинок. В тощей кишке активизируется система кининов, других гормонов, вызывающих функциональные расстройства, болевой синдром. Метаболиты мигрирующих личинок, продукты, освобождающиеся после их гибели, — это антигены, обладающие сенсibilизирующим, ферментативным и токсическим свойствами. Вследствие этого развиваются выраженные аллергические реакции с поражением кровеносных сосудов, коагуляционными нарушениями, тканевым отёком, повышением секреторной активности слизистых оболочек. На второй неделе личинок обнаруживают не только в скелетных мышцах, но и в миокарде, лёгких, почках, головном мозге. В паренхиматозных органах личинки погибают. Развивающиеся иммунопатологические реакции ведут к тяжёлым поражениям: миокардиту, менингоэнцефалиту, пневмонии. Воспалительные процессы со временем стихают, но через 5–6 нед могут сменяться дистрофическими, последствия которых исчезают только через 6–12 мес. Из скелетных мышц чаще всего поражаются группы с обильным кровоснабжением (межрёберные, жевательные, глазодвигательные мышцы, диафрагма, мышцы шеи, языка, верхних и нижних конечностей). У больных с тяжёлой формой болезни находят 50–100 и более личинок трихинелл в 1 г мышечной массы. К концу третьей недели личинки приобретают спиралевидную форму, вокруг них наблюдается интенсивная клеточная инфильтрация, на месте которой затем формируется фиброзная капсула. Процесс образования капсулы нарушается при чрезмерной антигенной нагрузке (при массивной инвазии), а также под воздействием веществ с иммунодепрессивными свойствами (глюкокортикоиды и др.). В

паренхиматозных органах встречаются узелковые инфильтраты. В миокарде личинки трихинелл обуславливают появление множественных воспалительных очагов в интерстициальной ткани, но настоящие капсулы в сердечной мышце не формируются. При интенсивной инвазии в миокарде развиваются очагово-диффузная воспалительная реакция и дистрофические изменения; возможны образование гранулём и развитие васкулитов с поражением артериол и капилляров мозга и мозговых оболочек.

Для трихинеллёза характерен стойкий нестерильный иммунитет, который обусловлен наличием инкапсулированных личинок возбудителя в мышцах заражённых людей. Высокое содержание специфических антител в сыворотке крови отмечается с конца второй недели и достигает максимума на 4–7-й неделе. Комплекс реакций в энтеральной стадии предупреждает проникновение в кровоток значительной части личинок, что ограничивает их распространение в организме.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период при трихинеллёзе в среднем длится 10–25 дней, но может составлять от 5–8 дней до 6 нед. При заражении в синантропных очагах (после употребления инфицированного мяса домашних свиней) наблюдается обратная зависимость между продолжительностью инкубационного периода и тяжестью течения болезни: чем короче инкубационный период, тем тяжелее клиническое течение, и наоборот. При заражении в природных очагах такой закономерности обычно не отмечают.

В зависимости от характера клинического течения различают следующие формы трихинеллёза: бессимптомную, abortивную, лёгкую, средней степени тяжести и тяжёлую.

Первые симптомы в виде тошноты, рвоты, жидкого стула, болей в животе у некоторых больных появляются в ближайшие дни после употребления заражённого мяса и могут длиться от нескольких дней до 6 нед.

При бессимптомной форме единственным проявлением может быть эозинофилия крови. Для abortивной формы характерны кратковременные (длительностью 1–2 дня) клинические проявления.

Основные симптомы трихинеллёза — лихорадка, боли в мышцах, миастения, отёки, гиперэозинофилия крови.

Лихорадка ремиттирующего, постоянного или неправильного типа. В зависимости от степени инвазии повышенная температура тела у больных сохраняется от нескольких дней до 2 нед и дольше. У некоторых больных субфебрильная температура сохраняется несколько месяцев.

Отёчный синдром появляется и нарастает довольно быстро — в течение 1–5 дней. При лёгкой и среднетяжёлой формах болезни отёки сохраняются 1–2 (реже до 3) нед, при тяжёлом течении отёчный синдром развивается медленнее, но сохраняется дольше и может рецидивировать. Сначала, как правило, появляется перiorбитальный отёк, сопровождающийся конъюнктивитом и затем распространяющийся на лицо. В тяжёлых случаях отёки переходят на шею, туловище, конечности (неблагоприятный прогностический признак). У больных трихинеллёзом наблюдаются макулопапулёзные высыпания на коже, иногда приобретающие геморрагический характер, подконъюнктивальные и подногтевые кровоизлияния.

Мышечный синдром проявляется миалгией, которая при тяжёлом течении принимает генерализованный характер, сопровождается миастенией. Боли появляются сначала в мышцах конечностей, затем в других группах мышц, в том числе жевательных, языка и глотки, межребёрных, глазодвигательных. В поздней стадии трихинеллёза могут развиваться мышечные контрактуры, приводящие к обездвиживанию больного.

При поражении лёгких, развивающемся в течение первых 2 нед болезни, наблюдаются кашель, иногда с примесью крови в мокроте, признаки бронхита, на рентгеновских снимках определяются «летучие» инфильтраты в лёгких.

В периферической крови обычно с 14 дня нарастают эозинофилия, лейкоцитоз, характерны гипопроотеинемия (снижено содержание альбуминов), снижение уровня калия, кальция, повышение активности ферментов (КФК, АСТ и др.) в сыворотке крови. Эозинофилия достигает максимальных значений на 2–4 неделе и может сохраняться на уровне 10–15% в течение 2–3 мес и дольше. Наблюдается определённая зависимость между высотой эозинофилии и выраженностью клинических признаков трихинеллёза. У больных с тяжёлым течением эозинофилия в периферической крови может быть незначительной или даже отсутствовать.

Трихинеллёз легкого течения проявляется небольшим повышением температуры тела (до 38 °С), отёком век, слабо выраженными болями в мышцах конечностей и невысокой эозинофилией.

Для трихинеллёза средней степени тяжести характерны инкубационный период 2–3 нед, острое начало с лихорадкой до 39 °С в течение 1–2 нед, отёком лица, умеренными болями в мышцах конечностей, лейкоцитозом  $9\text{--}14 \times 10^9/\text{л}$  и эозинофилией 20–25% и выше.

Для трихинеллёза тяжёлого течения характерны короткий инкубационный период (менее 2 нед), длительная высокая температура не менее 2 нед, генерализованные отёки, в значительной степени обусловленные ускоренным катаболизмом белка и гипопроотеинемией, миалгии с мышечными контрактурами и полной обездвиженностью больного. В гемограмме — гиперлейкоцитоз (до  $20 \times 10^9/\text{л}$ ), гиперэозинофилия (до 50% и выше), однако при крайне тяжёлом течении эозинофилия может отсутствовать или быть незначительной (плохой прогностический признак). Нередко встречается диспепсический и абдоминально-болевой синдром, более чем у 50% больных возникает гепатомегалия.

Общая продолжительность манифестных форм болезни в зависимости от тяжести течения колеблется от 1–2 до 5–6 нед. Период реконвалесценции при тяжёлой форме трихинеллёза может составлять 6 мес и более. Мышечные боли и отёчность лица могут периодически рецидивировать, сопровождаясь лихорадкой и другими симптомами. Рецидивы протекают легче первичного заболевания.

### Летальность и причины смерти

Тяжесть течения трихинеллёза и его исход во многом зависят от органических поражений, развивающихся на 3–4-й неделе болезни; одно из серьёзнейших среди них — миокардит. С его развитием возникают тахикардия, гипотония, возможны нарушение сердечного ритма, развитие сердечной недостаточности. Границы сердца расширены, на ЭКГ выявляют диффузные поражения миокарда, иногда коронарные нарушения. Миокардит при трихинеллёзе — одна из главных причин летального исхода, наступающего в период с 4 по 8-ю неделю болезни. Следующая после миокардита причина смерти — поражение лёгких. При средне-тяжёлом течении клинически и рентгенологически выявляют признаки бронхита и «летучие» инфильтраты в лёгких. При тяжёлой форме лёгочные поражения могут иметь вид долевого пневмония с появлением серозного выпота в полости плевры. Возможен отёк лёгких, чему способствует также развитие сердечно-сосудистой недостаточности. Возможно присоединение вторичной бактериальной инфекции. Поражение ЦНС проявляется головной болью, сонливостью, иногда бредом, признаками менингизма, связанными с отёчным синдромом. В поздние сроки регистрируют тяжёлые нарушения, такие, как полиневриты, острый передний полиомиелит, тяжёлая псевдопаралитическая миастения (*myasthenia gravis*), менингит, энцефалит с развитием психозов, локального пареза или паралича, комы. Летальность при отсутствии адекватного лечения может достигать 50%.

## ДИАГНОСТИКА

Во время вспышек и групповых заболеваний при наличии типичных симптомов у больных постановка диагноза трихинеллёза не вызывает трудностей. Необходимо установить общий источник заражения и, по возможности, провести исследование остатков пищи (мяса или мясных продуктов) на наличие личинок трихинелл. Трудности возникают при диагностике спорадических случаев. В подобных ситуациях большое значение имеет эпидемиологический анамнез.

Паразитологические методы лабораторной диагностики регламентирует МУК 4.2735-99. При отсутствии данных об источнике заражения иногда прибегают к биопсии мышц (дельтовидной или икроножной у лежачих больных или длинной мышцы спины у ходячих больных): кусочек мышечной ткани массой 1 г исследуют под микроскопом при малом увеличении на наличие личинок трихинелл.

Серологические методы диагностики можно использовать только на 3-й неделе болезни, так как в первые 2 нед преобладают реакции местного иммунитета (кишечная фаза инвазии), и концентрация специфических антител в крови низкая. Используют ИФА с антигеном *T. spiralis* и РНГА. Сроки появления диагностических титров антител зависят от интенсивности инвазии и вида возбудителя: у больных трихинеллёзом, которые заразились при употреблении мяса свиньи, сильно инвазированного трихинеллами, антитела выявляются на 15–20-е сутки после заражения; если интенсивность инвазии меньше, сроки выявления антител удлиняются. При заражении мясом диких животных (*T. s. nativa*) начальные сроки выявления антител могут составлять до 1,5 мес. Титры специфических антител могут нарастать в течение 2–4 мес после заражения, заметно снижаясь через 4–5 мес, однако могут оставаться на диагностическом уровне до 1,5 года, а при интенсивном заражении — до 2–5 лет. Для ранней серологической диагностики трихинеллёза желательна одновременная постановка двух серологических реакций: ИФА и РНГА. Чувствительность в этих случаях достигает 90–100% и специфичность — 70–80%. У лиц, употреблявших заражённое трихинеллами мясо, проводят серологическое обследование через 2–3 нед после превентивного лечения. Диагностические показатели серологических реакций — подтверждение того, что эти лица переболели трихинеллёзом.

У всех больных трихинеллёзом, наряду с клиническими анализами крови и мочи, проводят биохимический анализ крови, ЭКГ, рентгенологическое исследование лёгких, определяют уровень электролитов в плазме крови.

## Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с острыми кишечными инфекциями, брюшным тифом и паратифом, ОРЗ, сыпным тифом, корью, лептоспирозом, иерсиниозом, отёком Квинке. При нарастании эозинофилии в крови трихинеллёз дифференцируют от острой фазы других гельминтозов (описторхоз, фасциолёз, стронгилоидоз, токсокароз), эозинофильного лейкоза, узелкового периартериита, дерматомиозита.

## Показания к консультации других специалистов

Консультации специалистов, другие лабораторные исследования проводят по показаниям.

## Пример формулировки диагноза

В75. Трихинеллёз, лёгкое течение болезни. РНГА 1:320.

## ЛЕЧЕНИЕ

### Показания к госпитализации

Лечение больных среднетяжёлой и тяжёлой формой трихинеллёза проводят в условиях инфекционного стационара или ЛПУ общетерапевтического профи-

ля. Лечение в значительной степени индивидуально и включает специфическую (этиотропную) и патогенетическую терапию.

### Медикаментозная терапия

Противопаразитарная терапия направлена на уничтожение кишечных трихинелл, пресечение продукции личинок, нарушение процесса инкапсуляции и рост гибели мышечных трихинелл. Для этих целей применяют албендазол и мебендазол.

Албендазол назначают внутрь после еды по 400 мг два раза в сутки больным с массой тела 60 кг и более или по 15 мг/кг в сутки в два приёма больным с массой тела менее 60 кг. Длительность лечения 14 дней.

Мебендазол назначают внутрь через 20–30 мин после еды в дозе 10 мг/кг в сутки в 3 приёма. Длительность курса лечения 14 дней.

При лёгком течении болезни эти же препараты назначают курсом длительно — до 7 дней. Превентивное противопаразитарное лечение лиц, употреблявших в пищу инвазированные мясные продукты, проводят албендазолом в тех же дозах в течение 5–7 дней. Наиболее эффективна этиотропная терапия в инкубационном периоде, когда можно предотвратить клинические проявления, или в первые дни болезни, когда трихинеллы ещё находятся в кишечнике. Во время мышечной стадии заболевания и инкапсуляции эффективность этиотропной терапии значительно ниже, и её применение в этот период может даже способствовать обострению болезни.

Больным назначают антигистаминные препараты, ингибиторы простагландинов, НПВС. При тяжёлой инвазии с неврологическими расстройствами, миокардитом, ИТШ, лёгочной недостаточностью используют глюкокортикоиды: обычно преднизолон в суточной дозе 20–60 (по показаниям до 80) мг внутрь в течение 5–7 дней. В связи с тем что глюкокортикоиды могут удлинять период и количество ларвопродукции в кишечнике, рекомендуют назначать противопаразитарные препараты (албендазол или мебендазол) в течение всего периода применения глюкокортикоидов и нескольких дней после их отмены. Опасность представляют также возможные язвенные поражения кишечника в сочетании с нарушениями в системе гемостаза. У таких больных резко возрастает риск ulcerогенного действия глюкокортикоидов, особенно при одновременном назначении НПВС (индометацин, диклофенак и т.п.). В этих случаях для профилактики язвенных поражений в ЖКТ рекомендуют применять ингибиторы протонного насоса (омепразол и др.). Больным трихинеллёзом тяжёлого течения с генерализованными отёками (вследствие ускоренного катаболизма белка и гипопроотеинемии) рекомендуют инфузионную терапию с введением дезинтоксикационных средств и препаратов для парентерального белкового питания.

### Прогноз

Прогноз благоприятный при лёгкой и среднетяжёлой форме инвазии. Возможно кратковременное возобновление некоторых клинических проявлений: миалгии, умеренных отёков, эозинофилии в анализах крови. При тяжёлой форме с осложнениями прогноз серьёзный: при поздней диагностике и запоздалом противопаразитарном лечении возможен летальный исход; при злокачественном течении он может наступить уже в первые дни болезни.

### Примерные сроки нетрудоспособности

Трудоспособность восстанавливается в течение 2–6 мес, при тяжёлой форме трихинеллёза — только через 6–12 мес.

### Диспансеризация

Диспансеризацию переболевших осуществляет врач-инфекционист или участковый терапевт в течение 6 мес и более, в зависимости от тяжести течения и нали-

чия осложнений. Реконвалесцентов осматривают через 2 нед, 1–2 и 5–6 мес после выписки из стационара, обязательно выполняют клинический и биохимический анализы крови, а также ЭКГ переболевшим в тяжёлой форме. Наличие изменений на ЭКГ и других остаточных проявлений — основание для того, чтобы продлить период наблюдения до 1 года.

## Токсокароз

Токсокароз (лат. *toxocarosis*) — хронический тканевый гельминтоз, вызываемый миграцией личинок гельминта собак *Toxocara canis* в организме человека. Характеризуется рецидивирующим течением с поражением внутренних органов и глаз.

### КОД ПО МКБ-10

B83.0. Висцеральная мигрирующая личинка.

### ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель токсокароза (аскарида собачья) относится к типу *Nemathelminthes*, классу *Nematoda*, подотряду *Ascaridata*, роду *Toxocara*. *T. canis* — раздельнополюе нематоды, половозрелые особи которых достигают относительно больших размеров (длина самки 9–18 см, самца — 5–10 см). Яйца токсокары шаровидной формы, размером 65–75 мкм. *T. canis* паразитирует у собак и других представителей семейства псовых.

В жизненном цикле данного гельминта выделяют циклы развития — основной и два вспомогательных. Основной цикл развития токсокар соответствует по схеме «собака–почва–собака». После заражения собаки алиментарным путём в её тонкой кишке из яиц выходят личинки, которые затем совершают миграцию, схожую с миграцией аскарид в организме человека. После созревания самок токсокар в тонкой кишке собака с фекалиями начинает выделять яйца паразита. Такой тип развития гельминта осуществляется у щенков в возрасте до 2 мес. У взрослых животных личинки гельминта мигрируют в различные органы и ткани, где вокруг них образуются гранулёмы. В них личинки длительное время сохраняют жизнеспособность, не развиваются, но периодически могут возобновлять миграцию.

Первый тип вспомогательного цикла характеризуется трансплацентарной передачей личинок токсокар плоду по схеме «окончательный хозяин (собака)–плацента–окончательный хозяин (щенок)». Таким образом, родившийся щенок уже содержит гельминтов. Кроме того, щенки могут получить личинок при лактации.

Второй тип вспомогательного цикла происходит с участием паратенических (резервуарных) хозяев. Ими могут быть грызуны, свиньи, овцы, птицы, земляные черви. В их организме мигрирующие личинки не способны превращаться во взрослых особей. Однако при поедании резервуарного хозяина собакой или другим животным семейства псовых личинки, попадая в кишечник облигатного хозяина, развиваются во взрослых гельминтов.

Таким образом, широкому распространению токсокароза среди животных способствует совершенный механизм передачи возбудителя, при котором сочетаются прямой (заражение яйцами из окружающей среды), вертикальный (заражение плода личинками через плаценту), трансмаммарный (передача личинок с молоком) пути передачи и заражение через паратенических хозяев. Продолжительность жизни половозрелых особей в кишечнике основных хозяев составляет 4–6 мес. Самка *T. canis* откладывает более 200 тыс. яиц в сутки. Срок созревания яиц в почве (от 5 сут до 1 мес) зависит от температуры окружающей среды и влажности. В средней полосе России яйца токсокар могут сохранять жизнеспособность в почве в течение всего года.



## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Токсокароз — зооноз с оральным механизмом передачи. Источник инвазии в синантропном очаге для людей — собаки, загрязняющие почву фекалиями, которые содержат яйца токсокар. Люди не могут быть источником инфекции, так как в организме человека взрослые особи паразита из личинок не образуются и яйца не выделяются. Человек служит резервуарным, или паратеническим, хозяином токсокар, однако фактически он «экологический тупик».

Поражённость собак токсокарами колеблется в зависимости от пола, возраста, способа их содержания и практически во всех районах очень высокая — до 40–50% и выше, а в сельской местности может достигать 100%. Наибольшую поражённость отмечают у щенков в возрасте 1–3 мес. Прямой контакт с собаками не играет существенной роли в заражении людей. Основные предпосылки передачи возбудителя — загрязнённость почвы яйцами гельминта и контакт людей с ней. В настоящее время доказано значение геофагии в поражённости детей токсокарозом. Геофагия — пример прямого заражения возбудителями гельминтозов без участия каких-либо других факторов передачи, причём человек в этих случаях получает массивную инвазию, предопределяющую, как правило, тяжёлое течение болезни. Отмечают высокую поражённость токсокарозом владельцев приусадебных, дачных земельных участков, огородов, а также людей, живущих во дворах, где выгуливают собак, что подтверждает роль бытового контакта с почвой при заражении яйцами токсокар. Яйца токсокар могут передаваться с овощами и столовой зеленью. Факторами передачи токсокар бывают загрязнённая шерсть животных, вода, руки. Установлена роль тараканов в распространении гельминтоза: они поедают значительное количество яиц токсокар и выделяют в окружающую среду до 25% яиц в жизнеспособном состоянии.

Токсокароз распространён повсеместно. Наиболее часто им болеют дети. Установлена относительно высокая поражённость некоторых профессиональных групп: ветеринаров, рабочих коммунального хозяйства, садоводов-любителей. Люди заражаются токсокарозом в течение всего года, однако чаще заражение происходит в летне-осенний период, когда количество яиц в почве и контакт с ней максимальны.

## МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Профилактика включает соблюдение личной гигиены, обучение детей санитарным навыкам. Важны своевременное обследование и дегельминтизация собак. Наиболее эффективно преимагинальное лечение щенков в возрасте 4–5 нед, а также беременных самок. Необходимо ограничивать численность бродячих собак, оборудовать специальные площадки для выгула. Следует проводить систематическую санитарно-просветительную работу среди населения, сообщать информацию о возможных источниках инвазии и путях передачи. Особого внимания требуют лица, по роду деятельности имеющие контакты с источниками инвазии (ветеринарные работники, владельцы домашних животных, персонал питомника служебных собак, землекопы и др.).

## ПАТОГЕНЕЗ

*T. canis* — несвойственный человеку возбудитель гельминтоза, личинки которого никогда не превращаются во взрослых особей. Это возбудитель гельминтоза животных, способный в миграционной (ларвальной) стадии паразитировать у человека и вызывать заболевание, получившее название синдрома «*Visceral larva migrans*». Синдром характеризуется длительным рецидивирующим течением и полиорганными поражениями аллергической природы. В организме человека, как и у других паратенических хозяев, циклы развития и миграции осуществляются следующим образом: из яиц токсокар, попавших в рот, а затем в желудок и



тонкую кишку, выходят личинки, которые через слизистую оболочку проникают в кровеносные сосуды и через систему воротной вены мигрируют в печень, где часть из них оседает; их окружает воспалительный инфильтрат, и образуются гранулёмы. При интенсивной инвазии гранулематозное поражение тканей наблюдается в лёгких, поджелудочной железе, миокарде, лимфатических узлах, головном мозге и других органах. Личинка в организме человека может выживать до 10 лет. Такая её жизнеспособность связана с выделением маскирующей субстанции, способной защитить личинку от агрессии эозинофилов и антител хозяина. Личинки гельминта, находящиеся в тканях, под влиянием различных факторов периодически возобновляют миграцию, что обуславливает рецидивы заболевания. В период миграции личинки травмируют кровеносные сосуды и ткани, вызывая геморрагии, некроз, воспалительные изменения. Экскреторно-секреторные антигены живых и соматические антигены погибших личинок оказывают сильное сенсибилизирующее действие с развитием реакций ГНТ и ГЗТ, которые проявляются отёками, кожной эритемой, нарушением проходимости дыхательных путей. Определённое значение в патогенезе имеют иммунные комплексы «антиген–антитело». Недостаточно изучены факторы, определяющие возникновение токсокароза глаз. Существует гипотеза об избирательном поражении глаз у лиц с инвазией низкой интенсивности, при которой не развивается достаточно выраженная иммунная реакция организма. По сравнению с аскаридами и некоторыми другими гельминтами *T. canis* обладает наиболее сильным поливалентным иммуносупрессивным действием. Установлено, что при токсокарозе у детей уменьшается эффективность вакцинации и ревакцинации против кори, дифтерии и столбняка.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Выделяют две основные формы токсокароза — висцеральную и глазную. Некоторые исследователи предлагают подразделять токсокароз на следующие формы:

- ✧ висцеральный токсокароз, включающий поражение дыхательной системы, пищеварительного тракта, мочеполовой системы, миокарда (редко);
- ✧ токсокароз ЦНС;
- ✧ токсокароз мышц;
- ✧ токсокароз кожи;
- ✧ токсокароз глаз;
- ✧ диссеминированный токсокароз.

По степени выраженности клинических проявлений различают токсокароз манифестный и бессимптомный, а по длительности течения — острый и хронический.

Висцеральным токсокарозом болеют как дети, так и взрослые, однако у детей эта форма встречается намного чаще, особенно в возрасте от 1,5 до 6 лет. Клиническая картина токсокароза малоспецифична и имеет сходство с клиническими симптомами острой фазы других гельминтозов. Основные клинические проявления острого токсокароза — рецидивирующая лихорадка, лёгочный синдром, увеличение размеров печени, полиаденопатия, кожные проявления, эозинофилия крови, гипергаммаглобулинемия. У детей заболевание нередко развивается внезапно или после короткого продромального периода. Температура тела чаще субфебрильная (в тяжёлых случаях инвазии — фебрильная), более выражена в период лёгочных проявлений. Отмечают разнообразного типа рецидивирующие высыпания на коже (эритематозные, уртикарные), возможно развитие отёка Квинке, синдрома Маскла–Веллса и др. Кожный синдром может сохраняться длительное время, иногда это основное клиническое проявление болезни. Обследование на токсокароз детей с диагнозом «экзема», проведённое в Нидерландах, показало, что среди них

13,2% имеют высокие титры специфических антител к токсокарам. У большинства заражённых, особенно у детей, умеренно увеличены периферические лимфатические узлы.

Поражение дыхательной системы встречается у 50–65% больных висцеральным токсокарозом и может выражаться в различной степени — от катаральных явлений до тяжёлых астмоидных состояний. Особенно тяжело поражение протекает у детей раннего возраста. Возможны рецидивирующие бронхиты, бронхопневмонии. Больных беспокоят сухой кашель, частые приступы ночного кашля, заканчивающиеся иногда рвотой, в некоторых случаях возникает тяжёлая экспираторная одышка, сопровождающаяся цианозом. Аускультативно выслушивают рассеянные сухие и разнокалиберные влажные хрипы. Рентгенологически выявляют усиление лёгочного рисунка, картину пневмонии; часто определяют облаковидные инфильтраты, что в сочетании с другими клиническими симптомами (лихорадка, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, кожно-аллергический синдром, гиперэозинофильный лейкоцитоз) позволяет поставить диагноз синдрома Лёффлера. Одна из наиболее серьёзных проблем, связанных с токсокарозом, — его взаимосвязь с бронхиальной астмой. Показано, что у 20% больных atopической формой бронхиальной астмы, протекающей с гиперэозинофилией, выявляют антитела к токсокарозовому антигену (иммуноглобулины классов G и/или E).

Гепатомегалию регистрируют у 40–80% больных. Печень при пальпации уплотнённая, гладкая, часто напряжённая, при этом примерно у 20% больных увеличена селезёнка. Установлена предрасполагающая роль токсокар в развитии пиогенных абсцессов печени, которые бывают как единичными, так и множественными, располагаются в обеих долях печени. Абдоминальный синдром наблюдают в 60% случаев. Характерны боли в животе, вздутие живота, тошнота, иногда рвота, диарея.

В хронической стадии токсокароза бывают обострения и ремиссии. После острого периода инвазия длительное время может протекать практически бессимптомно или субклинически. В хронической стадии даже в период ремиссии у детей сохраняются субфебрилитет, слабость, ухудшение аппетита, иногда похудание, полиаденопатия, увеличение печени, иногда кожно-аллергический синдром.

В отдельных случаях токсокарозу сопутствует миокардит: описано развитие эндокардита Лёффлера (эндокардит фибропластический пристеночный с эозинофилией). Имеются сообщения об эозинофильных панкреатитах, о развитии нефротического синдрома. Личинки, обнаруженные в биоптатах мышечной ткани, подтверждают, что при токсокарозе поражаются мышцы. В тропических странах выявляют пиогенные миозиты, по-видимому, вызванные токсокарозом.

Одно из главных и наиболее постоянных проявлений висцеральной формы токсокароза — стойкая длительная эозинофилия крови, вплоть до развития эозинофильно-лейкемоидных реакций. Относительный уровень эозинофилов, как правило, превышает 30%, а в отдельных случаях может достигать 90%. Общее количество лейкоцитов также повышается до  $15\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$ , а в некоторых случаях — до  $80 \times 10^9/\text{л}$ . Эозинофилия может сохраняться месяцами и даже годами. У детей нередко отмечают умеренную анемию. Характерны увеличение СОЭ, гипергаммаглобулинемия. При поражении печени повышены уровни билирубина и печёночных ферментов.

При миграции личинок токсокар в головной мозг выявляют признаки поражения ЦНС (судороги типа «petit mal», эпилептиформные припадки). В тяжёлых случаях регистрируют менингоэнцефалит, парезы, параличи, нарушения психики.

Описаны случаи диссеминированного токсокароза с одновременным поражением печени, лёгких и ЦНС у больных с иммунодефицитом (на фоне лучевой терапии, лечения кортикостероидами, при ВИЧ-инфекции и др.).

Глазной токсокароз чаще встречается у детей и подростков и редко сочетается с висцеральными поражениями. Наблюдаются два типа поражений — солитарные гранулемы и хронические эндофтальмиты с экссудацией. Характерно одностороннее поражение глаз с развитием хронического эндофтальмита, хориоретинита, иридоциклита, кератита, папиллита, косоглазия. Возможны кровоизлияния в сетчатку, поражение зрительного нерва, эозинофильные абсцессы цилиарного тела, панофтальмит, отслойка сетчатки. Наблюдаются также поражения личинками параорбитальной клетчатки, проявляющиеся периодическими отёками. При резком отёке может развиваться экзофтальм. Количество эозинофилов в периферической крови у больных токсокарозом глаз обычно нормальное или повышено незначительно.

### Осложнения

Возможно нарушение функций жизненно важных органов (мозга, глаз и др.). В некоторых случаях вероятно развитие бронхиальной астмы. Глазной токсокароз — одна из возможных причин потери зрения.

### Летальность и причины смерти

Летальные исходы при токсокарозе редки, наблюдаются при массивной инвазии и связаны с миграцией личинок в миокард и важные в функциональном отношении участки ЦНС.

### ДИАГНОСТИКА

Прижизненный паразитологический диагноз токсокароза возможен крайне редко и только при исследовании биопсийного материала, когда в тканях удаётся обнаружить и верифицировать личинки токсокар. Диагноз устанавливают на основании данных эпидемиологического анамнеза, клинической симптоматики. Учитывают наличие стойкой длительной эозинофилии, хотя при глазном токсокарозе она не всегда встречается. Указание на содержание в семье собаки или на тесный контакт с собаками, на геофагию свидетельствует об относительно высоком риске заражения токсокарозом.

Иммунологические исследования направлены на определение содержания специфических IgG к антигену *T. canis* в сыворотке крови методом ИФА, который обладает высокой чувствительностью и достаточной специфичностью при висцеральной локализации личинок — 93,7 и 89,3% соответственно, однако недостаточно информативен при поражении глаз. Титр антител 1:400 свидетельствует об инвазированности, но не о болезни; о заболевании токсокарозом говорит титр 1:800 и выше. У больных хронической формой с выраженным лёгочным синдромом уровень специфических антител, как правило, повышен умеренно (1:800 или 1:1600). Однако у этой группы больных закономерно выявляют повышенное содержание в сыворотке крови специфических противотоксокарных антител класса IgE. Для подтверждения результатов ИФА можно использовать иммуноблоттинг. Не всегда существует корреляция между уровнем антител и тяжестью клинических проявлений токсокароза, также как и между уровнем антител и гиперэозинофилией крови. В связи с циклическим течением инвазии с рецидивами и ремиссиями в динамике возможны значительные колебания клинических, гематологических и иммунологических показателей у одного и того же больного. В клиническое исследование больных токсокарозом рекомендуют включать биохимический анализ крови, рентгенологическое исследование лёгких, по показаниям — бронхоскопию, бронхографию, ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости.

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику токсокароза следует проводить с ранней стадией гельминтозов, свойственных человеку (аскаридоз, стронгилоидоз, шисто-

сомозы, описторхоз), бронхиальной астмой, а также с многочисленными заболеваниями, которые сопровождаются эозинофилией в периферической крови (синдром Лёффлера, тропическая эозинофилия, хронический неспецифический полиартрит у детей, лимфогранулематоз, рак, медикаментозная сенсibilизация, пристеночный фибропластический миокардит и др.). Глазной токсокароз необходимо дифференцировать от ретинобластомы и хориоретинита туберкулёзной, цитомегаловирусной и другой этиологии. Надёжных методов диагностики глазного токсокароза не существует. Во многих случаях диагноз ставят только при гистологическом исследовании. В диагностических целях используют УЗИ и КТ глаза. Иногда диагноз можно поставить только на основании эффекта от проведённого курса противопаразитарного лечения. Вопросы диагностики и лечения больных глазным токсокарозом решают совместно офтальмолог и врач-инфекционист.

### Пример формулировки диагноза

В83.0. Хронический висцеральный токсокароз, среднетяжёлое течение. Лёгочный синдром. ИФА 1:1600.

### Показания к госпитализации

Лечение больных с тяжёлой формой и детей до 3 лет проводят в стационаре. Больные токсокарозом неконтагиозны и в изоляции не нуждаются.

### ЛЕЧЕНИЕ

Единой схемы этиотропной терапии токсокароза нет. Применяют противонематодозные препараты: албендазол, мебендазол, диэтилкарбамазин. Все перечисленные антигельминтные препараты эффективны в отношении мигрирующих личинок и недостаточно эффективны в отношении тканевых форм, находящихся в гранулёмах внутренних органов. В зарубежных странах средством выбора считают диэтилкарбамазин, который в РФ зарегистрирован, но в аптечную сеть не поступает.

- Албендазол назначают внутрь после еды в дозе 10–12 мг/кг в сутки в два приёма (утром и вечером) в течение 10–14 дней. В процессе лечения препаратом необходимо выполнять контрольные анализы крови (возможность развития агранулоцитоза) и биохимическое исследование (гепатотоксическое действие препарата). При небольшом повышении активности aminотрансфераз препарат не отменяют.
- Мебендазол назначают внутрь по 200–300 мг в сутки в 2–3 приёма в течение 10–15 дней; проводят два цикла с интервалом 2 нед.
- Диэтилкарбамазин назначают внутрь в дозе 3–4 мг/кг в сутки, курс лечения — 21 день.

Противопаразитарную терапию при глазном токсокарозе проводят по тем же схемам, что и при висцеральном токсокарозе. Показания к лечению определяют индивидуально, в зависимости от характера поражения глаз и с учётом возможных осложнений в результате лечения. До начала цикла лечения рекомендуют применять глюкокортикоиды в течение 1 мес (1 мг/кг преднизолона в сутки). Гранулёмы удаляют микрохирургическими методами, для разрушения личинок токсокар в средах глаза используют лазеркоагуляцию.

Больным токсокарозом при лихорадке назначают жаропонижающие ЛС, для купирования аллергических проявлений — антигистаминные препараты, при наличии признаков бронхообструкции проводят бронхолитическую терапию.

При бессимптомном течении инвазии с низкими титрами специфических анти-тел этиотропную терапию не проводят.

## Прогноз

Прогноз при неосложнённом токсокарозе благоприятный; при массивной инвазии и поражениях глаз — серьёзный.

## Примерные сроки нетрудоспособности

Сроки нетрудоспособности определяют индивидуально.

## Диспансеризация

Диспансерное наблюдение за переболевшими проводит врач-инфекционист или врачи общего профиля (терапевт, педиатр). Больные подлежат врачебному осмотру каждые 2 мес. Дополнительные исследования и консультации проводят по показаниям, в зависимости от клинических проявлений. Критериями эффективности лечения служат улучшение общего состояния, постепенная регрессия клинических симптомов, снижение уровня эозинофилии и титров специфических антител. Клинический эффект лечения опережает положительную динамику гематологических и иммунологических изменений. При рецидивах клинической симптоматики, стойкой эозинофилии и положительных иммунологических реакциях проводят повторные курсы лечения. Диспансерное наблюдение устанавливают за лицами с низкими титрами противотоксокарных антител и при появлении у них клинических признаков болезни проводят специфическую терапию.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Авдюхина Т.И., Константинова Т.Н. Энтеробиоз. Клиника, диагностика, лечение, эпидемиология, профилактика: Учебное пособие для врачей. — М.: РМАПО, 2003. — 31 с.

Бронштейн А.М., Токмалаев А.К. Паразитарные болезни человека. Протозоозы и гельминтозы. — М.: РУДН, 2002. — 230 с.

Лобзин Ю.В., Финогеев Ю.П., Крумгольц В.Ф. и др. Практика лабораторных исследований при инфекционных заболеваниях / Под ред. Ю.В. Лобзина. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. — 276 с.

Лысенко А.Я., Владимирова М.Г., Кондрашин А.В., Майори Дж. Клиническая паразитология: Руководство. — Женева: ВОЗ, 2002. — 752 с.

Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы): Руководство для врачей / Под ред. В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. — СПб.: Фолиант, 2006. — 592 с.

Паразитарные болезни человека. Качество жизни // Медицина. — 2005. — № 1. — 86 с.

Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы. СанПиН 3.2.1333-03. — М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора МЗ России, 2003. — 68 с.

Рациональная фармакотерапия детских заболеваний: Руководство для практикующих врачей / Под общ. ред. А.А. Баранова, Н.Н. Володина, Г.А. Самсыгиной: В 2 т. — М.: Литтерра, 2007. — Т. 2. — 1087 с.

Тропические болезни: Учебник / Под ред. Е.П. Шуваловой. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2004. — 704 с.

Manson's Tropical Diseases: 21st ed. / Ed. G.C. Cook, A.I. Zumla. — Lond.: Saunders Ltd., 2002. — 1864 p.

Preventive Chemotherapy in Human Helminthiasis. — WHO, 2006. — 71 p.

# Глава 21

## Болезни, вызываемые членистоногими

### ПЕДИКУЛЁЗ

Педикулёз — паразитарная антропонозная болезнь с контактным механизмом передачи возбудителя, основным симптомом которой является кожный зуд. Синоним заболевания — вшивость.

#### КОДЫ ПО МКБ-10

B85. Педикулёз и фтириаз.

B85.0. Педикулёз, вызванный *Pediculus humanus capitis*.

B85.1. Педикулёз, вызванный *Pediculus humanus corporis*.

B85.2. Педикулёз неуточнённый.

B85.3. Фтириаз.

B85.4. Педикулёз, сочетанный с фтириазом.

#### ЭТИОЛОГИЯ

Возбудителей относят к роду *Anoplura*, семейству *Pediculidae*. Вши — облигатные кровососущие эктопаразиты. Головная вошь, *Pediculus (humanis) capitis*, обитает на волосистой части головы; платяная, *Pediculus (humanus) corporis (vestimenti)*, — на белье и одежде; лобковая (площица), *Phthirus pubis*, — на волосах лобка, подмышек, бороды, усов, туловища, бровей. Вши живут и размножаются при температуре окружающей среды 28–30 °С, ниже 15 °С откладывание яиц прекращается. Головная и лобковая вши откладывают яйца (гниды) на волосы на расстоянии 1–3 мм от поверхности кожи, платяная вошь прикрепляет яйца к волокнам ткани вблизи швов. Через 5–12 дней из яиц выходит кровососущая личинка (нимфа), которая после трёх линек превращается в половозрелую особь. Жизненный цикл возбудителя 16 сут. Продолжительность жизни взрослой особи 30–40 сут (максимально 60 сут).

#### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источник паразита — заражённые люди. Путь передачи контактный. Миграция вшей усиливается при снижении (если источник возбудителя — труп) или повышении температуры тела (источник возбудителя — лихорадящий человек). Заражение происходит при контактах в транспорте, коллективах (детские учреждения),

в семьях при проживании в антисанитарных условиях, пользовании общими вещами (постельное и нательное бельё). Заражение фтириазом происходит практически всегда при половых контактах: это одно из наиболее распространённых заболеваний, передающихся таким путём.

Восприимчивость высокая; у представителей белой расы выше, чем у чернокожих. Педикулёз распространён повсеместно, платяной — преимущественно в странах с низким уровнем санитарной культуры.

## МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

### Неспецифические

К ним относят соблюдение общих правил личной гигиены, смену нательного и постельного белья не реже одного раза в неделю, систематическое мытьё и расчёсывание волос, гигиену половых органов. При платяном педикулёзе проводят мероприятия по борьбе со вшами: бельё и одежду подвергают кипячению или камерной дезинфекции.

### ПАТОГЕНЕЗ

Нанося укус, вошь впрыскивает в ранку вещества, вызывающие зуд. Расчёсывание мест укусов приводит к экзематизации кожи и присоединению вторичной инфекции. Зуд нарушает сон и вызывает невротические состояния, особенно у детей.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период при заражении половозрелой особью составляет 6–12 дней.

### Классификация

Различают педикулёз туловища, головной и лобковый педикулёз (фтириаз).

### Основные симптомы и динамика их развития

Клиническая картина зависит от интенсивности инвазии. При небольшом числе паразитов и низкой чувствительности кожи заражённые могут долгое время не предъявлять жалоб. Главный субъективный симптом — зуд в области головы, туловища или лобка, в зависимости от вида паразита. При головном педикулёзе в процессе осмотра выявляют импетигиозные очаги, покрытые жёлтой («медовой») коркой, фолликулиты, участки экзематизации кожи, особенно в области затылка, висков, заушных складок. Нередко обнаруживают лимфаденит. В запущенных случаях наблюдают образование колтуна — спутанных и склеенных гнойным экссудатом волос. При платяном педикулёзе поражаются участки кожи, плотно соприкасающиеся с одеждой (к ним относятся плечи, верхняя часть спины, аксиллярные впадины, шея, реже — живот, поясница, бедренно-паховая область). В местах укусов платяных вшей возникают уртикарно-папулёзные высыпания с последующей синюшностью, гиперпигментацией кожи и частым присоединением вторичной пиодермии (эктимы). При хроническом педикулёзе кожа утолщается, приобретает бурую окраску (меланодермия), шелушится. Заметны беловатые рубчики после гнойничковых поражений, осложнившихся расчёсы. Эти изменения кожи обозначают как «болезнь бродяг». При фтириазе зуд незначительный. В местах укуса лобковой вши возникают стойкие серовато-голубоватые округлые или овальные пятна диаметром до 1 см (голубые пятна, *maculae coeruleae*).

## ДИАГНОСТИКА

### Клиническая диагностика

Клиническая диагностика основана на сборе анамнеза (жалобы больного на зуд) и тщательном осмотре пациента. Головных вшей обнаруживают при вычёсывании волос (лучше над листом белой бумаги), гнид находят у корней, их оболоч-



ки — по ходу волос. Возбудителей легко обнаружить в складках нательного белья или одежды, которая соприкасается с кожей. Площадки видны как серовато-бурые точки у корней волос, здесь же расположены мелкие беловатые плотные гниды. Лиц, больных фтириазом, нужно обследовать для выявления заболеваний, передающихся половым путём (обнаруживают у 30% пациентов).

### Дифференциальная диагностика

Проводят с крапивницей, нейродермитом, экземой.

### Пример формулировки диагноза с учётом МКБ-10

В85.1. Педикулёз, вызванный платяной вошью, вторичная пиодермия.

### МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Лечение амбулаторное. При головном педикулёзе используют малатион (1% шампунь или 0,5% лосьон) и перметрин, при лобковом педикулёзе — перметрин (медифокс\* — 5% концентрат для приготовления эмульсии и медифокс — 20% эмульсия).

**Трудоспособность** не нарушается.

### Диспансеризация

Не проводят.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Заразные болезни человека: Справочник / Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. — М.: Медицина, 1997. — 256 с.

Инфекционные болезни у детей: Пер. с англ. / Под ред. Д. Мари. — М.: Практика, 2006. — 928 с.

Кожные и венерические болезни: Справочник / Под ред. О.Л. Иванова. — М.: Медицина, 1997. — 352 с.

Черкасский Б.Л. Инфекционные и паразитарные болезни человека: Справочник эпидемиолога. — М.: Медицинская газета, 1994. — 618 с.

## ЧЕСОТКА

Чесотка (*scabies*) — антропонозная клещевая болезнь, поражающая роговой слой эпидермиса, с контактным механизмом передачи возбудителя.

### КОД ПО МКБ-10

В86. Чесотка.

### ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель — паразитический чесоточный клещ *Sarcoptes scabiei hominis*. Размеры женской особи: длина 0,3 мм и ширина 0,25 мм; самцы вдвое меньше. После оплодотворения самка проникает под роговой слой эпидермиса с помощью кератолитического секрета и прокладывает там ходы на границе с зернистым слоем, куда откладывает яйца. Через 3–5 дней из них появляются личинки, проходящие несколько стадий развития на поверхности кожи. Продолжительность жизни половозрелых особей в организме 40–60 дней, в окружающей среде при температуре 8–14 °С — до 3 нед, при 18–20 °С — 2–3 дня, при 60 °С — примерно час. Чаще всего одновременно паразитирует 5–7 клещей, при норвежской чесотке — тысячи и миллионы.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Резервуар и источники возбудителя — заражённый человек, реже животные. Нелеченый больной представляет собой эпидемиологическую опасность неопределённо долго, в течение всего периода заболевания. Заражение происходит при

прямом контакте с источником (например, при рукопожатии, прикосновении) либо через вещи, заражённые клещами (особенно одежду, постельные принадлежности, перчатки); нередко случаи передачи возбудителя при половом контакте. Естественная восприимчивость высокая. Постинвазионный иммунитет отсутствует. Болезнь распространена повсеместно. Вспышки возникают в осенне-зимнее время, в условиях скученности, миграции населения, стихийных бедствий.

### МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Профилактика направлена на развитие навыков личной гигиены и повышение качества жизни в санитарно-эпидемиологическом аспекте. Больных госпитализируют, одежду и бельё подвергают камерной дезинсекции или дезинфекции. Лиц, контактировавших с источниками инфекции, совместно обследуют инфекционист и дерматолог.

### ПАТОГЕНЕЗ

Экскременты, оставляемые паразитом во внутрикожных ходах, вызывают аллергическую реакцию. При нарушениях в иммунной системе идёт генерализация процесса с развитием норвежской чесотки.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Период от проникновения возбудителя в кожу до появления первых признаков заболевания чаще всего составляет 7–14 дней (возможна продолжительность до 6 нед).

Основные симптомы:

- ✦ зуд (особенно интенсивный ночью, в период наибольшей активности клеща);
- ✦ чесоточные ходы с характерной локализацией на коже;
- ✦ другие поражения кожи с характерной локализацией.

На боковых поверхностях пальцев и кистей, в межпальцевых складках заметны слегка возвышающиеся прямые или изогнутые линии беловатого или грязно-серого цвета длиной от 1 мм до 1 см — чесоточные ходы. На переднем (слепом) конце хода часто виден пузырьёк — место расположения клеща. Сам возбудитель может выглядеть как чёрная точка. В крышке чесоточного хода самка делает отверстия — «вентиляционные шахты». На коже живота, боковой поверхности груди, молочных желёз, мошонки, полового члена, бёдер, ягодиц, поясничной области рассеяны множественные розовые узелки и папуловезикулёзные элементы диаметром 1–3 мм, нередко с геморрагической корочкой на верхушке. На локтях часто возникают наслоения гнойно-кровянистых корок (симптом Арди). У детей, особенно раннего возраста, чесоточные ходы бывают на коже ладоней и подошв. К атипичным формам относят стёртую и норвежскую чесотку. Последняя может встречаться при психических заболеваниях и иммунодефиците. Симптомы норвежской чесотки — массивная инвазия, распространённость поражения, формирование в типичных местах бурых корок толщиной до 2–3 см, частое присоединение пиодермии, возможна эозинофилия.

### Осложнения

Пиодермия, лимфаденит, экзема.

### ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливают на основании жалоб на кожный зуд, обнаруженных при осмотре типичных чесоточных ходов с пузырьком в его конце.

Метод специфической лабораторной диагностики — микроскопическое исследование клеща, изъятых с помощью иглы с конца чесоточного хода. Также возможно проведение щелочного препарирования: кожу обрабатывают 10% раствором щёлочи, с последующим исследованием соскоба мацерированного эпидермиса.

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз проводят с псевдочесоткой, акариазом, нейродермитом, экземой, почесухой, токсикодермией, крапивницей.

### Показания к консультации других специалистов

Консультация дерматолога.

### Пример формулировки диагноза

В86. Чесотка, вторичная сухая экзема.

### Показания к госпитализации

Больные госпитализируются по эпидемиологическим показаниям. Специального режима и диеты не требуется.

### МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Перметрин (крем). Крем в количестве 30 г тщательно втирают в кожу и через 8–14 ч смывают водой. Обработка однократная. Аэрозоль эсбиол + пиперонил бутоксид (спрегалъ \*) наносят на кожу однократно, применяют у детей и взрослых. При возобновлении зуда возможно повторное применение через 14 сут.

Болезнь не угрожает жизни пациента, без лечения длится годами. Трудоспособность не нарушается, после завершения лечения пациент может приступить к работе.

### Диспансеризация

Диспансеризацию не проводят.

### ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Чесотка — распространённая болезнь. Вызывается очень маленьким, видимым только через лупу клещом, который паразитирует в коже и вызывает нестерпимый зуд. Клещ может передаваться при контакте с больным, во время полового акта, при пользовании предметами обихода и одеждой больного, при проезде в общественном транспорте, в местах скопления людей (рынки, зрелищные мероприятия). При появлении зуда кожи, зудящих высыпаний необходимо обратиться к врачу-инфекционисту или дерматовенерологу, которые при наличии чесотки назначают эффективное лечение.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Кожные и венерические болезни / Под ред. О.Л. Иванова. — М.: Медицина, 1997. — 352 с.

## ТУНГИОЗ

Тунгиоз — паразитарная болезнь, вызываемая песчаной блохой, характеризуется развитием аллергической реакции, болезненностью и эритематозной папулой.

### КОД ПО МКБ-10

В88.1. Тунгиоз (инвазия песчаной блохой).

### ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель — песчаная блоха, *Tunga penetrans*. Паразитирует в коже, питаясь кровью. Яйца выделяет в окружающую среду. Первоначальный размер половозрелой блохи — 1 мм, в коже достигает 1 см.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Резервуар и источники возбудителя — теплокровные животные и человек. Период контагиозности не определён. Болезнь распространена в Южной Азии, Южной и Центральной Америке, Африке. Заражение происходит при хождении

босиком по песку, лежании на пляже. Оплодотворённая самка совершает прыжки высотой до 35 см до тех пор, пока не внедрится в кожу теплокровного животного или человека.

### ПРОФИЛАКТИКА

Ношение закрытой обуви, применение репеллентов.

### ПАТОГЕНЕЗ

Обусловлен раздражающим действием экскретов паразита и сдавливанием окружающих тканей растущей блохой. После гибели и отторжения паразита наступает репарация тканей.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Поражаются чаще стопы и голени. В месте внедрения блохи видна чёрная точка, затем красная болезненная папула. Проникновение блохи в подногтевое пространство вызывает резкую боль, часто зуд, аллергические высыпания на коже.

### Осложнения

Вторичная гнойная инфекция, столбняк, анаэробная газовая инфекция.

### ДИАГНОСТИКА

Визуальное обнаружение отверстия в месте внедрения паразита в эпидермис.

### ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Аллергические дерматиты, укусы насекомых.

### ФОРМУЛИРОВКА ДИАГНОЗА

В88.1. Тунгиоз правой стопы.

### ЛЕЧЕНИЕ

Удаление блохи хирургическим путём, аппликация мазей с инсектицидами.

## МИАЗЫ

Миаз — инвазия личинками некоторых видов мух и оводов; характеризуется полиморфизмом клинических проявлений в зависимости от локализации паразита.

### КОДЫ ПО МКБ-10

В87. Миаз.

В87.0. Кожный миаз.

В87.1. Раневой миаз.

В87.2. Глазной миаз.

В87.3. Носоглоточный миаз.

В87.4. Миаз уха.

В87.8. Миаз других локализаций. Миаз мочеполовой, миаз кишечный.

В87.9. Миаз неуточнённый.

### ЭТИОЛОГИЯ

Возбудители миазов — личинки насекомых отряда двукрылых (*Diptera*), слепней и мух. У человека чаще паразитируют возбудители облигатных миазов — личинки вольфартовой мухи (*Wohlfahrtia magnifica*), оводов родов *Hypoderma* и *Gastrophilus* мух *Cordylobia anthropophaga* (возбудитель кордилобиоза), *Dermatobia hominis* (возбудитель дерматобиоза), овечьего овода *Oestrus ovis* и лошадиного овода — *Rhinoestrus purpureus*. Случайные и факультативные миазы вызываются личинками непаразитических видов мух: комнатной — *Musca domestica*, домовая — *Muscina stabulans*, малой комнатной — *Fannia canicularis*, а также синей и зелёной мясных и сырной.

Личинки устойчивы в окружающей среде, способны сохраняться в сточных водах, некоторые устойчивы к действию дезинфицирующих средств. Мухи откладывают яйца при температуре 16–40 °С, длительность развития личинок от 18 сут при 16 °С до 3 сут при 36 °С.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Личинки непаразитических мух вызывают случайные миазы. Также они развиваются при употреблении пищевых продуктов, содержащих личинки мух (кишечный миаз), при откладывании яиц на бельё, соприкасающемся с телом, и проникновении личинок в уретру (урогенитальный миаз), конъюнктивальный мешок (глазные миазы), через ухо, рот, нос (полостные миазы).

Факультативные миазы вызываются личинками непаразитирующих видов мух, которые обитают в трупах, навозе, гниющих растениях. Заболевание возникает при откладывании мухами яиц в раны, язвы, носовые ходы и наружный слуховой проход при наличии в них воспалительного процесса.

Облигатные миазы вызываются личинками паразитических видов мух и оводов, обитающих в тканях человека и теплокровных животных. Болезнь возникает при внедрении личинок мух (вольфартова муха) и оводов в эпидермис или откладывании яиц полостного овода в глаза и ноздри вместе с жидкостью, которую самка впрыскивает на лету.

### ПРОФИЛАКТИКА

Благоустройство населённых мест и борьба с мухами (в районах животноводства — с оводами), защита от них пищевых продуктов. Предохранение ран, повреждений кожи и слизистых оболочек от мух (оводов).

### ПАТОГЕНЕЗ

Обусловлен локализацией личинки, вызывающей механическое повреждение и воспаление, разрушающей своими ферментами ткани с развитием некроза, а также токсико-аллергическим действием метаболитов.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

По локализации различают кожный (тканевый), полостной, урогенитальный, глазной и кишечный миазы. Кишечный миаз протекает остро, с болями в животе, рвотой, поносом, повышением температуры тела. Для урогенитального миаса характерны режущие боли и задержка мочеиспускания.

При раневом миазе возможно осложнённое течение в виде нагноительного процесса.

При облигатном доброкачественном миазе личинки (обычно оводов) мигрируют в подкожной клетчатке, распространяясь по всему организму. При этом регистрируют зуд кожи, появление в ней прокладываемых мигрирующей личинкой ходов, которые напоминают заживающие царапины. После линьки личинки вокруг неё формируется капсула — появляется инфильтрат. Через несколько дней образуется свищ, через который личинки выходят наружу. После этого инфильтрат рассасывается. Возможны тяжёлые состояния при перфорации личинкой стенки кишки или проникновении её в мозг. При попадании личинок в глаз развивается конъюнктивит, сопровождающийся режущими болями и слезотечением. Внедрение личинок в глазное яблоко может привести к слепоте. При паразитировании личинок в носу появляется слизисто-гнойное отделяемое из одной половины носа, возможны головная боль, лихорадка.

При злокачественном миазе (возбудитель — личинки вольфартовой мухи) личинки внедряются через повреждённую кожу и слизистые оболочки в подлежащей ткани, вызывая в них воспалительный процесс, сопровождающийся интенсив-

ными болями, лихорадкой, интоксикацией, некрозом ткани. При проникновении личинки в головной мозг возможен летальный исход.

### **ДИАГНОСТИКА**

Визуальное обнаружение личинок в рвотных массах, раневом отделяемом и т.д., в зависимости от локализации паразита.

### **Дифференциальная диагностика**

В зависимости от локализации личинок миаз дифференцируют от пищевых отравлений, сальмонеллёза и других острых кишечных инфекций, уретрита, конъюнктивита, ринита другой этиологии, флегмоны, инвазии личинками гельминтов (*Larva Migrans*).

### **Показания к консультации других специалистов**

Показаны консультации хирурга, уролога, офтальмолога или невролога, в зависимости от локализации паразита.

### **Пример формулировки диагноза**

Инфицированная рана правого бедра. В87.1. Раневой миаз.

### **ЛЕЧЕНИЕ**

При кишечном миазе — промывание желудка, назначение слабительного средства.

При урогенитальном миазе — промывание уретры антисептиками; удаление личинок с кожи ран.

При некрозе ткани — оперативное лечение.

### **Диспансеризация**

Диспансерное наблюдение за переболевшими не показано.