

РУКОВОДСТВО ПО ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЕЗНЯМ

Под редакцией В. М. Семенова



Медицинское информационное агентство
Москва
2008

УДК 616.9 (075)
ББК

С

Авторский коллектив:

В. М. Семенов, Т. И. Дмитраченко, В. М. Козин, И. В. Жильцов, Д. В. Пискун,
С. К. Зенькова, Д. М. Семенов, И. В. Кучко

Рецензенты:

Ю. В. Лобзин, д-р мед. наук, профессор, академик РАМН, заместитель начальника по научной работе Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова;

В. П. Адаскевич, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии Витебского государственного медицинского университета.

Руководство по инфекционным болезням / Под ред. В. М. Семенова. — М.: МИА, 2008. — с.

ISBN

В руководстве изложены основные сведения по этиологии, эпидемиологии, патогенезу, клинике, диагностике и лечению инфекционных заболеваний человека. Книга иллюстрирована таблицами, схемами, рисунками, что дает возможность лучшего восприятия представленного материала.

Для врачей общей практики, инфекционистов, дерматовенерологов, терапевтов, педиатров, слушателей курсов повышения квалификации, студентов медицинских вузов.

УДК 616.9 (075)
ББК

ISBN

© В. М. Семенов, 2008
© Оформление. ООО «Медицинское
информационное агентство», 2008

Содержание

Список сокращений	9
Введение.....	12
Глава 1. Бактериальные инфекции	14
1.1. Бактериальные инфекции с преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта	26
1.1.1. Брюшной тиф и паратифы А и В	26
1.1.2. Сальмонеллезы	34
1.1.3. Шигеллезы	45
1.1.4. Эшерихиозы.....	52
1.1.5. Пищевая токсикоинфекция.....	56
1.1.6. Кишечный иерсиниоз	58
1.1.7. Кампилобактериоз	66
1.1.8. Холера	67
1.2. Бактериальные инфекции с преимущественным поражением нервной системы	67
1.2.1. Ботулизм	70
1.2.2. Столбняк.....	72
1.2.3. Менингококковая инфекция	77
1.2.4. Пневмококковый менингит.....	82
1.2.5. Менингит, вызванный <i>H. influenzae</i>	84
1.3. Бактериальные инфекции с преимущественным поражением дыхательной системы.....	87
1.3.1. Тонзиллит	88
1.3.2. Скарлатина	92
1.3.3. Дифтерия	94
1.3.4. Коклюш и паракоклюш.....	98
1.3.5. Легионеллез	106
1.3.6. Синусит.....	108
1.3.7. Пневмонии	111
1.3.8. Туберкулез легких.....	140
1.4. Бактериальные инфекции с преимущественным поражением кожных покровов и лимфатической системы	162
1.4.1. Чума.....	162
1.4.2. Туляремия	168

1.4.3.	Сибирская язва	171
1.4.4.	Рожа.....	175
1.4.5.	Содоку	180
1.4.6.	Стрептобациллез	181
1.4.7.	Фрамбезия.....	183
1.4.8.	Пинта	186
1.4.9.	Беджель	187
1.4.10.	Болезнь кошачьей царапины	198
1.4.11.	Некробациллез.....	190
1.4.12.	Эризипелоид	191
1.4.13.	Эритразма	192
1.4.14.	Подкрыльцовый трихомикоз	193
1.4.15.	Актиномикоз.....	194
1.4.16.	Нокардиоз	196
1.4.17.	Пиодермии.....	197
1.4.17.1.	Стафилококковые пиодермии	199
1.4.17.1.1.	Поверхностные стафилодермии	200
1.4.17.1.2.	Глубокие стафилодермии	202
1.4.17.1.3.	Стафилодермии у детей	206
1.4.17.2.	Стрептококковые пиодермии	210
1.4.17.2.1.	Поверхностные стрептодермии	211
1.4.17.2.2.	Глубокие стрептодермии	212
1.4.17.2.3.	Атипичные формы стрептодермий	213
1.4.17.3.	Стрептостафилодермии (смешанные пиодермии).....	215
1.4.17.4.	Хроническая глубокая пиодермия	217
1.4.17.5.	Пиоаллергиды	221
1.5.	Бактериальные инфекции с преимущественным септическим характером течения заболевания.....	222
1.5.1.	Бруцеллез	222
1.5.2.	Риккетсиозы	232
1.5.2.1.	Эпидемический сыпной тиф.....	236
1.5.2.2.	Болезнь Брилла	241
1.5.2.3.	Эндемический (блошинный, крысиный) сыпной тиф	244
1.5.2.4.	Вольнская, или пятдневная, траншейная, окопная лихорадка ..	246
1.5.2.5.	Клещевой пароксизмальный риккетсиоз.....	248
1.5.2.6.	Марсельская лихорадка	249
1.5.2.7.	Лихорадка Ку	252
1.5.2.8.	Лихорадка цуцугамуши.....	254
1.5.2.9.	Пятнистая лихорадка Скалистых гор.....	257
1.5.3.	Листерия.....	258
1.5.4.	Лептоспироз.....	262
1.5.5.	Боррелиоз системный клещевой (болезнь Лайма).....	267
1.5.6.	Мелиоидоз	275
1.5.7.	Клещевой возвратный тиф.....	277
1.5.8.	Тиф возвратный вшиный	279
1.5.9.	Сап.....	280
1.5.10.	Псевдотуберкулез	281
1.5.11.	Сепсис	286
1.6.	Хламидиозы.....	293
1.6.1.	Урогенитальный хламидиоз.....	295
1.6.2.	Лимфогранулема венерическая	310
1.6.3.	Трахома	315

1.6.4.	Конъюнктивит с включениями у взрослых.....	317
1.6.5.	Конъюнктивит с включениями у детей	318
1.6.6.	Орнитоз.....	318
1.6.7.	Пневмохламидиоз.....	326
1.7.	Бактериальные инфекции с преимущественным поражением урогенитального тракта	334
1.7.1.	Сифилис.....	334
1.7.2.	Гонорея	345
1.7.3.	Мягкий шанкр	349
1.7.4.	Донованоз	351
1.7.5.	Микоплазмозы.....	353
1.7.6.	Бактериальный вагиноз.....	355
1.7.7.	Пиелонефриты и циститы.....	359

Глава 2. Паразитарные болезни

363

2.1.	Заболевания, вызванные простейшими.....	364
2.1.1.	Амебиаз	364
2.1.2.	Балантидиаз	370
2.1.3.	Лямблиоз.....	372
2.1.4.	Малярия	374
2.1.5.	Трипаносомозы	386
2.1.5.1.	Африканский трипаносомоз.....	386
2.1.5.2.	Американский трипаносомоз	392
2.1.6.	Токсоплазмоз.....	393
2.1.7.	Трихомоноз.....	399
2.1.8.	Криптоспоридиоз	402
2.1.9.	Пневмоцистоз.....	403
2.1.10.	Акантамебные болезни.....	405
2.1.11.	Изоспориоз	407
2.1.12.	Бабезиоз	407
2.1.13.	Лейшманиозы	408
2.1.13.1.	Кожный лейшманиоз	408
2.1.13.1.1.	Кожный лейшманиоз Старого Света.....	409
2.1.13.1.2.	Кожный лейшманиоз Нового Света	414
2.1.13.2.	Висцеральный лейшманиоз	417
2.2.	Гельминтозы.....	418
2.2.1.	Нематоды	419
2.2.1.1.	Филяриатозы.....	419
2.2.1.1.1.	Вухерериоз	419
2.2.1.1.2.	Бругиоз.....	423
2.2.1.1.3.	Лоаоз	424
2.2.1.1.4.	Онхоцеркоз	425
2.2.1.1.5.	Мансонеллез (дипеталонематоз)	428
2.2.1.2.	Анкилостомидозы	429
2.2.1.3.	Ангиостронгилез.....	432
2.2.1.4.	Аскаридоз.....	432
2.2.1.5.	Дракункулез	435
2.2.1.6.	Стронгилоидоз.....	437
2.2.1.7.	Трихостронгилоидоз.....	439
2.2.1.8.	Трихинеллез.....	440
2.2.1.9.	Трихоцефалез.....	443
2.2.1.10.	Энтеробиоз.....	445
2.2.1.11.	Капилляриозы.....	447

2.2.1.11.1. Кишечный капилляриоз.....	447
2.2.1.11.2. Капилляриоз легочный	448
2.2.1.11.3. Капилляриоз печеночный.....	449
2.2.2. Трематоды.....	449
2.2.2.1. Гетерофиоз.....	449
2.2.2.2. Парагонимоз.....	450
2.2.2.3. Метагонимоз.....	452
2.2.2.4. Клонорхоз.....	453
2.2.2.5. Описторхоз.....	455
2.2.2.6. Фасциолез.....	459
2.2.2.7. Шистосомозы	459
2.2.3. Цестодозы	463
2.2.3.1. Тениидоз	463
2.2.3.2. Дифиллоботриоз.....	467
2.2.3.3. Гименолепидоз	468
2.2.4. Заболевания, вызванные мигрирующими личинками гельминтов животных.....	469
2.2.4.1. Кожная форма (larva migrans cutanea).....	469
2.2.4.2. Висцеральная форма (larva migrans visceralis)	470
2.2.4.2.1. Токсокароз.....	471
2.2.4.2.2. Спарганимоз.....	472
2.2.4.2.3. Эхинококкозы.....	473
2.2.4.2.4. Альвеококкоз.....	475
2.3. Заболевания вызываемые эктопаразитами.....	476
2.3.1. Чесотка.....	746
2.3.2. Педикулез.....	480

Глава 3. Вирусные инфекции 483

3.1. ВИЧ-инфекция.....	487
3.2. Вирусные гепатиты	511
3.2.1. Гепатит А.....	514
3.2.2. Гепатит Е.....	517
3.2.3. Гепатит В.....	520
3.2.4. Гепатит D.....	528
3.2.5. Гепатит С	531
3.2.6. Гепатит G.....	540
3.3. Герпетическая инфекция.....	541
3.3.1. Герпетическая инфекция, вызванная вирусом 1-го и 2-го типов	543
3.3.2. Герпетическая инфекция, вызванная вирусом 3-го типа	554
3.3.2.1. Ветряная оспа.....	554
3.3.2.2. Опоясывающий лишай.....	556
3.3.3. Герпетическая инфекция, вызванная вирусом 4-го типа.....	556
3.3.4. Герпетическая инфекция, вызванная вирусом 5-го типа	559
3.3.5. Инфекции, вызванные вирусом герпеса 6-го типа	561
3.3.6. Инфекции, вызванные вирусом герпеса 7-го типа	561
3.3.7. Инфекции, вызванные вирусом герпеса 8-го типа	562
3.4. Арбовирусные лихорадки	562
3.4.1. Лихорадка Западного Нила	564
3.4.2. Лихорадка Росс-Ривер.....	565
3.4.3. Лихорадка Синдбис	566
3.4.4. Лихорадка Майяро	566
3.4.5. Лихорадка О'Ньонг-Ньонг	566
3.4.6. Карельская лихорадка	567

3.4.7. Мокситная лихорадка.....	567
3.4.8. Лихорадка Тягиня.....	568
3.4.9. Лихорадка Оропуш	568
3.4.10. Иссук-кульская лихорадка	569
3.4.11. Лихорадка Татагине.....	569
3.4.12. Лихорадка Тамды.....	570
3.4.13. Колорадская клещевая лихорадка	570
3.4.14. Лихорадка долины Сырдарьи.....	571
3.4.15. Лихорадка чикунгуны.....	571
3.5. Арбовирусные заболевания с преимущественным поражением ЦНС.....	572
3.5.1. Шотландский энцефаломиелит овец	572
3.5.2. Японский энцефалит.....	572
3.5.3. Западнй энцефаломиелит лошадей.....	573
3.5.4. Восточный энцефаломиелит лошадей.....	574
3.5.5. Венесуэльский энцефаломиелит лошадей	575
3.5.6. Энцефалит Росио.....	576
3.5.7. Энцефалит Ильеус.....	576
3.5.8. Энцефалит Сент-Луис.....	576
3.5.9. Энцефалит Повассан.....	577
3.5.10. Энцефалит Рио-Браво	578
3.5.11. Калифорнийский энцефалит.....	578
3.5.12. Энцефалит долины Муррея	578
3.5.13. Клещевой энцефалит	579
3.6. Геморрагические лихорадки.....	588
3.6.1. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом	589
3.6.2. Конго-крымская геморрагическая лихорадка.....	593
3.6.3. Омская геморрагическая лихорадка	594
3.6.4. Лихорадка желтая	595
3.6.5. Марбургская вирусная болезнь.....	597
3.6.6. Вирусная болезнь Эбола.....	599
3.6.7. Лихорадка денге.....	601
3.6.8. Болезнь леса Киассанур	602
3.6.9. Лихорадка Рифт-Валли	603
3.6.10. Геморрагическая лихорадка Ласса.....	604
3.6.11. Аргентинская геморрагическая лихорадка.....	605
3.6.12. Боливийская геморрагическая лихорадка	606
3.7. Вирусные заболевания с характерной экзантемой.....	607
3.7.1. Корь.....	607
3.7.2. Краснуха.....	613
3.8. ОРИ	623
3.8.1. Грипп.....	624
3.8.2. Аденовирусная инфекция	633
3.8.3. Парагрипп	635
3.8.4. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция	636
3.8.5. Риновирусные заболевания	637
3.8.6. Реовирусная инфекция	638
3.9. Ротавирусная инфекция	639
3.10. Бешенство	642
3.11. Энтеровирусные заболевания	647
3.11.1. Энтеровирусная инфекция	648
3.11.2. Полиомиелит	655
3.12. Папилломавирусная инфекция.....	660

3.13. Эпидемический паротит	670
3.14. Коронавирусная инфекция	673
3.15. Ящур	675
3.16. Коровья оспа	677
3.17. Норуолк-вирусная инфекция	678

Глава 4. Грибковые инфекции..... 680

4.1. Дерматофитии	688
4.1.1. Эпидермофития	688
4.1.2. Руброфития	691
4.1.3. Трихофития	692
4.1.4. Микроспория	694
4.1.5. Фавус	696
4.1.6. Онихомикозы	697
4.2. Кератомикозы	699
4.2.1. Разноцветный (отрубевидный) лишай	699
4.2.2. Черепицеобразный микоз	701
4.2.3. Шимбери	702
4.2.4. Черный лишай	702
4.2.5. Тропический белый лишай	702
4.2.6. Тропический желтый лишай	703
4.2.7. Пьедра	703
4.3. Кандидозы (монилиаз)	704
4.3.1. Кандидоз слизистых оболочек	705
4.3.2. Кандидоз кожи	710
4.4. Глубокие микозы	711
4.4.1. Мицетомы	711
4.4.2. Хромомикоз	714
4.4.3. Споротрихоз	715
4.4.4. Криптококкоз	716
4.4.5. Гистоплазмоз	717
4.4.6. Североамериканский бластомикоз	718
4.4.7. Южноамериканский бластомикоз	719
4.4.8. Бластомикоз келоидный	719
4.4.9. Кокцидиоидоз	720
4.4.10. Аспергиллез	721
4.4.11. Пневмоцистоз	722
4.4.12. Мукороз	723
4.4.13. Пенициллиоз	724
4.4.14. Цефалоспориоз	725
4.4.15. Кладоспориоз	725
4.4.16. Риноспоридиоз	726
4.5. Себорейный дерматит и перхоть	726

Глава 5. Прионовые болезни..... 728

5.1. Подострые трансмиссивные спонгиозформные энцефалопатии	734
5.1.1. Болезнь Крейтцфельда—Якоба	734
5.1.2. Болезнь куру	736
5.1.3. Синдром Герстманна—Штрасслера—Шейнкера	736
5.1.4. Фатальная семейная бессонница	736
5.1.5. Хроническая прогрессирующая энцефалопатия детского возраста (болезнь Альперса)	737
5.2. Спонгиозформный миозит с прион-ассоциированными включениями	738

Литература	739

Список сокращений

АКДС	— адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина
АЛТ	— аланинаминотрансфераза
АРТ	— антиретровирусная терапия
АСТ	— аспартатаминотрансфераза
АТФ	— аденозинтрифосфат
БВ	— бактериальный вагиноз
БКЯ	— болезнь Крейтцфельда—Якоба
ВГА	— вирусный гепатит А
ВГВ	— вирусный гепатит В
ВГД	— вирусный гепатит D (дельта)
ВГЕ	— вирусный гепатит Е
ВГС	— вирусный гепатит С
ВПГ	— вирус простого герпеса
ВПЧ	— вирус папилломы человека
ГЛПС	— геморрагическая лихорадка с почечным синдромом
ГЦК	— гепатоцеллюлярная карцинома
ГЭБ	— гематоэнцефалический барьер
ДВС-синдром	— синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
ДЭК	— диатермоэлектрокоагуляция
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких
ИЛ	— интерлейкин
ИП	— ингибиторы протеазы
ИПВ	— инактивированная полиомиелитная вакцина
ИТШ	— инфекционно-токсический шок
ИФА	— иммуноферментный анализ
ИФН	— интерферон
КМЭ	— кольцевидная мигрирующая эритема

КОЕ	— колониеобразующая единица
КСР	— классические серологические реакции
КТ	— компьютерная томография
КЭ	— клещевой энцефалит
МБТ	— микобактерии туберкулеза
МПК	— минимальная подавляющая концентрация
МРТ	— магнитно-резонансная томография
МФА	— метод флюоресцирующих антител
НИОТ	— нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ННИОТ	— ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ОПВ	— оральная полиомиелитная вакцина
ОРВИ	— острая респираторная вирусная инфекция
ОРИ	— острая респираторная инфекция
ПАСК	— парааминосалициловая кислота
ПБС	— противоботулиническая сыворотка
ПОН	— полиорганная недостаточность
ПСС	— противостолбнячная сыворотка
ПСЧИ	— противостолбнячный человеческий иммуноглобулин
ПТИ	— пищевая токсикоинфекция
ПТП	— противотуберкулезный препарат
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
ПЭГ	— полиэтиленгликоль
РА	— реакция агглютинации
РАР	— реакция агглютинации риккетсий
РИА	— радиоиммунный анализ
РИТ	— реакция иммобилизации трепонем
РИФ	— реакция иммунофлюоресценции
РН	— реакция нейтрализации
РНГА	— реакция непрямой гемагглютинации
РНИФ	— реакция непрямой иммунофлюоресценции
РПГА	— реакция прямой гемагглютинации
РСВ	— респираторно-синцитиальный вирус
РСК	— реакция связывания комплемента
РТГА	— реакция торможения гемагглютинации
СМЖ	— спинномозговая жидкость
ТПЗ	— тифопаратифозные заболевания
ТЭЛА	— тромбоэмболия легочной артерии
УФО	— ультрафиолетовое облучение
ХГВ	— хронический гепатит В
ЦМВ	— цитомегаловирус
ЭА_rКП	— энтероагрегативные кишечные палочки
ЭГКП	— энтерогеморрагические кишечные палочки
ЭИКП	— энтероинвазивные кишечные палочки
ЭПКП	— энтеропатогенные кишечные палочки
ЭТКП	— энтеротоксигенные кишечные палочки
ЭЭГ	— электроэнцефалография
СIN	— цервикальная интраэпителиальная неоплазия

- ELISA** — твердофазный иммуноферментный анализ
- HAV** — вирус гепатита А
- HBV** — вирус гепатита В
- HCV** — вирус гепатита С
- HDV** — вирус гепатита D
- HEV** — вирус гепатита E
- HGV** — вирус гепатита G
- HHV-8** — герпесвирус человека 8-го типа
- Ig** — иммуноглобулин
- ORS** — оральный регидратационный раствор
- PrP** — прион-протеин
- RW** — реакция Вассермана

Введение

Большое значение инфекционных болезней в медицинской практике обусловлено их широким распространением и влиянием на здоровье населения. Это неувидимо, т. к. удельный вес инфекций в общей патологии человека остается высоким и составляет 60–70 %. По данным ВОЗ, ежегодно в мире умирает 51 млн человек, на долю инфекционных болезней приходится почти 25 %. У детей смертность от инфекционных заболеваний достигает 63 % всех детских летальных исходов. Эти цифры свидетельствуют о том, что инфекционные болезни по-прежнему играют значительную роль в патологии человека, они были чрезвычайно актуальны в XX в. и будут не менее актуальны в XXI в.

Инфекционные и паразитарные болезни остаются одними из важнейших причин массовых заболеваний, нарушений развития детей, нетрудоспособности, инвалидизации и преждевременной смерти взрослых лиц. Одним из важных факторов, обеспечивающим широкое распространение инфекционных болезней, является постоянная эволюция возбудителей, обусловленная их экологической адаптацией к различным природно-географическим и социальным условиям. Возникновение антигенных вариантов возбудителей, связанное с их длительной циркуляцией в неодинаковых биотопах и различных эволюционно сложившихся биоценозах, приводит к появлению серовариантов отличающихся патогенностью для людей и животных, восприимчивостью переносчиков, а также разной чувствительностью к антибиотикам.

Сегодня не вызывает сомнения, что инфекционная заболеваемость отражает развитие и благополучие общества. Уровень инфекционной заболеваемости зависит от противоэпидемических мероприятий, включающих не только весь комплекс мер, проводимых санитарно-эпидемиологической службой, но и непосредственную работу врачей в плане ранней диагностики и эффективного лечения инфекционных больных.

Решение вопросов по уменьшению заболеваемости инфекционными болезнями невозможно без применения современных методов лабораторной диагностики. Использование высокочувствительных и специфичных методов исследования позволит

своевременно не только диагностировать инфекционные болезни, но и корректировать этиотропную терапию и, в конечном счете, значительно сократить затраты на лечение больных и проведение противоэпидемических мероприятий.

Этиотропная терапия занимает одно из важных мест в лечении больных с инфекционной патологией. В ряде случаев своевременно и грамотно назначенная этиотропная терапия является определяющей в комплексном лечении инфекционных больных. Последние годы характеризуются появлением большого количества новых антибактериальных, противопаразитарных и противовирусных препаратов, что создает условия для более эффективной этиотропной терапии. Выбор оптимального препарата или комбинации этиотропных препаратов определяется чувствительностью микроорганизма или паразитарного агента к лекарственному веществу, фармакокинетическими и фармакодинамическими параметрами препаратов. Знание врачом подобных параметров позволяет назначать этиотропные средства с высокой степенью эффективности.

Авторы книги не претендуют на полное освещение всех вопросов инфектологии. Однако представленные сведения по диагностике и лечению инфекционных заболеваний человека могут быть полезными врачам разных специальностей при оказании помощи больным с инфекционной патологией.

Бактериальные инфекции

Бактериальные инфекции не потеряли свою актуальность, несмотря на создание эффективных этиотропных препаратов. Устойчивость бактериальных агентов к антибиотикам является основной причиной, ограничивающей эффективность терапии. Неудачи антибиотикотерапии связаны прежде всего с тем, что лечение проводится без учета чувствительности возбудителей инфекции к назначаемому препарату, не соблюдается индивидуальная тактика.

Микробиологическое исследование имеет большое значение в диагностике, профилактике и лечении инфекционных болезней. Оно представляет собой многоступенчатый процесс (забор проб клинического материала и транспортировка его в лабораторию, первичный посев и получение чистой культуры, дифференциация и идентификация выделенных культур, определение чувствительности их к антибактериальным препаратам). При заборе проб необходимо в каждом конкретном случае учитывать особенности предполагаемого инфекционного процесса. В инфекционной практике наиболее часто для микробиологического исследования используют ликвор, мочу, кал, кровь, материал из зева. Ликвор целесообразно забирать шприцем при спинномозговой пункции после тщательной дезинфекции кожи и немедленно доставлять в теплом виде в лабораторию или сохранять до посева при температуре 35–37 °С. Для микробиологического исследования мочи используют среднюю порцию утренней мочи при естественном мочеиспускании после тщательного туалета наружных половых органов. При этом мочу собирают в стерильные флаконы с широким горлом или баночки с крышками. Кровь для исследования берут на высоте температуры и озноба шприцем из вены после тщательной дезинфекции кожи. Посев крови необходимо делать у постели больного над спиртовкой. Из зева материал берут тампоном с миндалины, дужек, язычка, задней стенки глотки. При исследовании на менингококк пробу производят изогнутым тампоном из носоглотки. Материал со слизистой оболочки носа забирают одним ватным тампоном из обеих ноздрей. Мокроту собирают утром после туалета полости рта в стерильную банку. В качестве транспортных сред лучше исполь-

зовать среды Стюарта и Амiesa, которые позволяют увеличить срок доставки материала в бактериологическую лабораторию до 48 ч.

В настоящее время антибиотикоустойчивость является проблемой не только при госпитальных, но и при внебольничных инфекциях. Необходимо указать, что устойчивость возбудителей к антибиотикам может варьировать в широких пределах в различных регионах. Некоторые возбудители инфекций со времени открытия антибиотиков практически мало изменили характер первоначальной чувствительности к этим препаратам (стрептококки группы А, менингококки, бруцеллы, некоторые сальмонеллы). Наибольшее значение проблема устойчивости микроорганизмов приобрела по отношению к стафилококкам, шигеллам, эшерихиям, протею, среди которых антибиотикоустойчивые штаммы выделяются с наибольшей частотой. У других, реже встречающихся микроорганизмов, таких как *Citrobacter*, *Providenciae*, *Moraxella* и *Acinetobacter*, развивается резистентность к широкому ряду антибиотиков. Принципиально важно для практики то, что при амбулаторных инфекциях уровень антибиотикорезистентности в пределах обширного географического региона может быть предсказан на основании данных периодических скрининговых исследований. Для стационаров имеет значение только мониторинг микробиологической ситуации в конкретном учреждении.

Более важным показателем, определяющим развитие устойчивости к антибиотикам, является не столько объем используемых антибиотиков, сколько их тип (или типы). Применение некоторых антибиотиков, даже в небольших количествах, приводит к проблемам резистентности. Лечебные учреждения с такими проблемами должны не только анализировать общее количество используемых антибиотиков, но и обратить внимание на важнейший фактор: какие именно препараты применяются для лечения больных. Своевременная и правильная политика по замене применяемых антибиотиков на другие имеет принципиальное значение не только в эффективности антибактериальной терапии, но и в борьбе с резистентностью микроорганизмов к этим лекарственным препаратам.

Для определения чувствительности микробов к антибиотикам существует ряд методов: метод последовательных разведений в жидкой питательной среде или питательном агаре, диффузия в агар (метод дисков, насыщенных антибиотиками) и ускоренные методы. Метод дисков прост, широко используется, но дает лишь качественный ответ. Исследования антибиотикорезистентности целесообразно проводить, если уровень устойчивости выделенного от больного этиологического агента к антибактериальным препаратам не может быть предсказан, исходя из его идентификации или вероятной таксономической принадлежности. Необходимо помнить, что определение антибиотикорезистентности микроорганизмов при отсутствии стандартизованных методик для конкретного антибактериального препарата или возбудителя заболевания не рекомендуется из-за высокой вероятности получения недостоверных результатов. В таких случаях результаты исследований не могут служить основанием для назначения антимикробного препарата. Очень осторожно следует оценивать факты выявления резистентности у микроорганизмов, для которых этот феномен не был ранее описан в научной литературе.

Исследованию на антибиотикорезистентность подлежат все микроорганизмы, выделенные из первично стерильных жидкостей органов и тканей человека. Особое внимание целесообразно уделять изучению микроорганизмов, относящихся к таксономическим группам, для которых характерна высокая частота распространения приобретенной устойчивости. Нет необходимости исследовать антибиотикорезистен-

тность представителей нормальной микрофлоры человека при их выделении из естественных мест обитания.

С точки зрения возможности применения антибактериальных препаратов больных с инфекционной патологией можно разделить на две группы. Первая — больные с инфекционными заболеваниями, при которых выбор антибактериального препарата полностью основывается на клиническом диагнозе, поскольку возбудитель всегда один и тот же. Вторая — больные с бактериальными заболеваниями, при которых выбор антибактериального препарата должен быть по возможности обоснован данными бактериологических исследований. Главным образом, это лица, заболевания у которых вызваны условно-патогенными микроорганизмами (ангины, бронхиты, пневмонии и др.). В этих случаях желательно проведение проб на чувствительность микроорганизмов к антибиотикам.

Однако как в первом, так и во втором случае необходимо придерживаться общих правил назначения антибактериальных препаратов. Важно наиболее точно установить диагноз с определением очага инфекции, возбудителя заболевания и его чувствительности к антибактериальным препаратам. Последнего легче достичь, если материал для исследования взят у больного до назначения этиотропной терапии. Возможно и эмпирическое назначение антибиотика, но в этих случаях необходимо использовать имеющиеся научные данные о чувствительности микроорганизма к антибиотикам и выбрать конкретный препарат с учетом фармакокинетики, фармакодинамики, побочных действий, сопутствующей патологии и стоимости. Не следует назначать антибактериальные препараты до уточнения диагноза, за исключением неотложных ситуаций, когда у тяжелых больных антибактериальная терапия может применяться даже при подозрении на бактериальную инфекцию. Преждевременное или необоснованное назначение антибактериальных препаратов — ошибочная тактика, т. к. эти препараты потенциально опасны, дорогостоящи и могут способствовать селекции устойчивых штаммов микроорганизмов.

Наряду с антибактериальной терапией должны проводиться мероприятия, способствующие санации очага инфекции (дренирование абсцесса, удаление препятствия в мочевыводящих и дыхательных путях и др.).

Следует учитывать, что в лечении больных хроническими инфекционными заболеваниями и в некоторых случаях острыми (гастроэнтерит и др.) далеко не всегда требуется назначение антибиотиков. Врач должен определить оптимальные дозы препаратов, кратность и способ введения, а также длительность курса антибактериальной терапии.

Желателен микробиологический контроль в процессе лечения. Нецелесообразно назначение антибактериальных препаратов бактерионосителям. В этих случаях более рациональными являются мероприятия с целью нормализации естественной флоры (исключением является брюшной тиф).

Терапевтический эффект антибактериального препарата связан с его воздействием на микроорганизм — возбудитель заболевания, в связи с чем результативность антибиотикотерапии зависит от точности установления этиологического агента инфекционного процесса с последующим выбором оптимального антибиотика. Антимикробный спектр антибиотика определяет основные показания к его применению или указывает на целесообразность комбинированной терапии.

Врач, назначающий антибиотик, должен самостоятельно решать, какой препарат наиболее пригоден в том или ином случае, при этом необходимо учитывать, что информация, содержащаяся в инструкциях по применению, носит только ориентировочный характер. Еще более серьезной проблемой является необоснованное использование антибиотиков исключительно на эмпирической основе, т. е. несмотря на отсутствие точ-

ного микробиологического диагноза и клинико-лабораторных параметров, на которые можно было бы ориентироваться. Чаще всего назначают аминогликозиды, цефалоспорины из-за их широкого спектра действия, хотя при бактериологически подтвержденных инфекциях применение данных препаратов не вполне оправданно. Во время вспышки инфекции использование антибиотиков в целом должно быть ограничено, хотя избирательно: ограничение должно относиться только к тем антибиотикам, к которым устойчивы микробы, вызвавшие вспышку. Что касается других антибиотиков, не связанных с проблемами резистентности в данном учреждении, то их, как правило, следует применять достаточно широко как в профилактических, так и в лечебных целях.

Представленные в табл. 1.1–1.11 данные могут служить ориентиром, позволяющим выбрать антибиотик при известной этиологии заболевания.

Таблица 1.1

Антибактериальные препараты, эффективные против грамположительных кокков

Бактериальный возбудитель	Антибактериальные препараты	
	рекомендуемые	резервные
<i>Staphylococcus</i>		
<i>S. aureus</i> Метициллиночувствительные	Пенициллиназорезистентные пенициллины: оксациллин, клоксациллин, нафциллин ± рифампицин или гентамицин	Цефалоспорины I поколения, клиндамицин, ампициллин/сульбактам, амоксициллин, имипенем, фторхинолоны
Метициллинорезистентные	Ванкомицин ± рифампицин или гентамицин, линезолид	Фторхинолоны
<i>S. epidermidis</i> <i>S. saprophyticus</i>	Ампициллин, амоксициллин, фторхинолоны	Цефалоспорины, ванкомицин ± рифампицин или гентамицин, линезолид
<i>Streptococcus</i>		
<i>S. pyogenes</i> (серогруппа A) <i>S. agalactiae</i> (серогруппа B) <i>S. salivarius</i> <i>S. sanguis</i> <i>S. mutans</i>	Пенициллин G или V либо ванкомицин	Эритромицин, все β-лактамы антибиотиков, азитромицин, кларитромицин, линезолид
<i>S. pneumoniae</i>	Амоксициллин, ампициллин, азитромицин	Цефалоспорины, азитромицин, хлорамфеникол, клиндамицин, ванкомицин, линезолид
<i>Enterococcus</i>		
<i>E. faecalis</i> (серогруппа D) <i>E. faecium</i> (серогруппа D)	Пенициллин G (или ампициллин, или амоксициллин) + гентамицин Ципрофлоксацин + гентамицин + рифампицин, линезолид	Ванкомицин + гентамицин, ампициллин, фторхинолоны, имипенем

Продолжение

Таблица 1.1. Продолжение

Бактериальный возбудитель	Антибактериальные препараты	
	рекомендуемые	резервные
Ванкомицино-резистентные	Фторхинолоны, хлорамфеникол, тетрациклин, линезолид	Новобиоцин + цiproфлоксацин или доксициклин Ампициллин + цiproфлоксацин + аминогликозиды Нитрофурантоин
<i>Peptostreptococcus</i> (анаэробы)		
<i>P. anaerobius</i> <i>P. asaccharolyticus</i>	Пенициллин G, ампициллин или амоксициллин	Цефалоспорины I поколения, клиндамицин, хлорамфеникол, меропенем, эритромицин, доксициклин, ванкомицин, имипенем

Таблица 1.2

Антибактериальные препараты, эффективные против грамотрицательных кокков

Бактериальный возбудитель	Антибактериальные препараты	
	рекомендуемые	резервные
<i>Neisseria</i>		
<i>N. meningitidis</i>	Пенициллин G	Ампициллин, цефтриаксон, цефотаксим, хлорамфеникол, рифампицин, ко-тримоксазол
<i>N. gonorrhoeae</i>	Цефтриаксон	Цефиксим, фторхинолоны, спектиномицин, ампициллин/сульбактам + пробенецид, канамицин
<i>Acinetobacter</i>		
<i>A. calcoeceticus</i> <i>A. baumannii</i>	Имипенем, меропенем	Амикацин + фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, норфлоксацин), цефтазидим, цефепим, тетрациклин Антипсевдомонадные пенициллины (тикарциллин, пиперациллин, мезлоциллин)
<i>Moraxella</i>		
<i>M. catarrhalis</i> <i>M. lacunata</i>	Амоксициллин/клавулат, цефалоспорины II–III поколения	Триметоприм/сульфаметоксазол, эритромицин, доксициклин, цiproфлоксацин, азитромицин, кларитромицин

Таблица 1.3

Антибактериальные препараты, эффективные против грамотрицательных факультативных анаэробов

Бактериальный возбудитель	Антибактериальные препараты	
	рекомендуемые	резервные
<i>Escherichia</i>		
<i>E. coli</i>	Ципрофлоксацин, офлоксацин, ко-тримоксазол (только в зоне чувствительности)	Ампициллин, цефалоспорины III поколения, имипенем/циластатин, меропенем, антипсевдомонадные аминогликозиды
<i>Citrobacter</i>		
<i>C. diversus</i> <i>C. freundii</i>	Имипенем, меропенем	Цефалоспорины II–III поколения, фторхинолоны, аминогликозиды
<i>Salmonella</i>		
<i>S. typhi</i> <i>S. paratyphi</i> A, B, C	Хлорамфеникол, ципрофлоксацин	Цефтриаксон, цефоперазон, ампициллин, ко-тримоксазол
<i>S. enteritidis</i>	Ампициллин, хлорамфеникол	Ципрофлоксацин
<i>S. typhimurium</i>	Ципрофлоксацин, налидиксовая кислота, нетилмицин, амикацин	Меропенем, полимиксин В
<i>Shigella</i>		
<i>S. dysenteriae</i> <i>S. flexneri</i> <i>S. boydii</i> <i>S. sonnei</i>	Ципрофлоксацин, налидиксовая кислота	Ампициллин, цефотаксим, цефепим, азитромицин
<i>Klebsiella</i>		
<i>K. pneumoniae</i> <i>K. oxytoca</i> <i>K. ozaenae</i>	Парентеральные цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтазидим, цефоперазон, цефтриаксон), ципрофлоксацин	Тикарциллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, цефепим, имипенем, меропенем, аминогликозиды, азтреонам
<i>Enterobacter</i>		
<i>E. cloacae</i> <i>E. agglomerans</i> <i>E. aerogenes</i>	Имипенем/циластатин, меропенем, антипсевдомонадные пенициллины + аминогликозиды	Тикарциллин/клавуланат, ципрофлоксацин, цефалоспорины III–IV поколения
<i>Serratia</i>		
<i>S. marcescens</i>	Гентамицин, цефалоспорины III поколения, имипенем, меропенем, фторхинолоны	Азтреонам Антипсевдомонадные пенициллины ± аминогликозиды Цефепим

Продолжение

Таблица 1.3. Продолжение

Бактериальный возбудитель	Антибактериальные препараты	
	рекомендуемые	резервные
Proteus		
P. mirabilis	Ампициллин	Ампициллин/сульбактам, аминог- ликозиды, имипенем, меропенем, азтреонам
P. vulgaris	Цефалоспорины III поколения, фторхинолоны	
Morganella		
M. morganii	Меропенем, имипенем/ци- ластатин, цефалоспорины III поколения	Ципрофлоксацин, азтреонам, ами- ногликозиды
Providencia		
P. rettgeri P. alcalifaciens	Цефалоспорины III поколения, ципрофлоксацин	Аминогликозиды, антипсевдомо- надные пенициллины, имипенем, меропенем, ко-тримоксазол
Hafnia		
H. alvei	Аминогликозиды, меропенем, имипенем	Хлорамфеникол, ципрофлоксацин, цефепим, антипсевдомонадные пенициллины
Edwardsiella		
E. tarda	Ампициллин	Цефалотин, аминогликозиды, хлорамфеникол, ципрофлоксацин, тетрациклин
Yersinia		
Y. enterocolitica	Норфлоксацин, ципрофлокса- цин, офлоксацин	Ко-тримоксазол, аминогликози- ды, цефалоспорины III поколения, хлорамфеникол
Y. pestis	Стрептомицин	Хлорамфеникол, тетрациклин, гентамицин
Y. pseudo- tuberculosis	Ципрофлоксацин, доксицик- лин	Цефалоспорины III поколения, аминогликозиды
Vibrio		
V. cholerae	Доксициклин, фторхинолоны	Ко-тримоксазол, фуразолидон
V. parahaemolyticus	Доксициклин	Фторхинолоны
V. vulnificus	Доксициклин + аминоглико- зиды	Хлорамфеникол
Aeromonas		
A. hydrophila	Фторхинолоны	Ко-тримоксазол, аминогликозиды, меропенем, имипенем, цефалоспо- рины III поколения, тетрациклин

Бактериальный возбудитель	Антибактериальные препараты	
	рекомендуемые	резервные
<i>Pasteurella</i>		
<i>P. multocida</i>	Пенициллин G	Доксициклин, амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины III поколения, хлорамфеникол
<i>Haemophilus</i>		
<i>H. aphrophilus</i>	Пенициллин + гентамицин	Цефалоспорины III поколения + аминогликозиды
<i>H. ducreyi</i>	Эритромицин, цефтриаксон	Ко-тримоксазол, амоксициллин/клавуланат, фторхинолоны
<i>H. influenzae</i> <i>H. parainfluenzae</i>	Цефотаксим, цефтриаксон, цефуроксим	Ко-тримоксазол, меропенем, имипенем, амоксициллин/клавуланат, хлорамфеникол, цiproфлоксацин
<i>Gardnerella</i>		
<i>G. vaginalis</i>	Метронидазол	Клиндамицин
<i>Streptobacillus</i>		
<i>S. moniliformis</i>	Пенициллин G, доксициклин	Эритромицин, клиндамицин
<i>Campylobacter</i>		
<i>C. fetus</i>	Имипенем	Гентамицин, ампициллин, хлорамфеникол, фторхинолоны
<i>C. jejuni</i> <i>C. coli</i>	Фторхинолоны	Эритромицин, клиндамицин, гентамицин, доксициклин
<i>Helicobacter</i>		
<i>H. pylori</i>	Азитромицин Клиндамицин	Амоксициллин, цiproфлоксацин, метронидазол

Таблица 1.4

Антибактериальные препараты, эффективные против грамотрицательных факультативных аэробов

Бактериальный возбудитель	Антибактериальные препараты	
	рекомендуемые	резервные
<i>Pseudomonas</i>		
<i>P. aeruginosa</i>	Аминогликозиды, антипсевдомонадные пенициллины, цефтазидим, цефоперазон, меропенем, имипенем	Фторхинолоны, тикарциллин/клавуланат, азтреонам, цефепим
<i>P. cepacia</i>	Ко-тримоксазол	Ампициллин/сульбактам, цiproфлоксацин, цефтазидим, хлорамфеникол

Продолжение

Таблица 1.4. Продолжение

Бактериальный возбудитель	Антибактериальные препараты	
	рекомендуемые	резервные
<i>P. (pseudo-) mallei</i>	Цефтазидим	Ко-тримоксазол, цефотаксим, меропенем, имипенем, амоксициллин/клавуланат
<i>Xanthomonas</i>		
<i>X. maltophilia</i>	Триметоприм/сульфаметоксазол/	Тикарциллин/клавуланат, цiproфлоксацин, офлоксацин, цефтазидим
<i>Legionella</i>		
<i>L. pneumophila</i> <i>L. micdadei</i>	Эритромицин (азитромицин) + рифампицин Фторхинолоны + рифампицин	Рифампицин + доксициклин, кларитромицин, ко-тримоксазол
<i>Brucella</i>		
<i>B. melitensis</i> <i>B. abortus</i>	Доксициклин + стрептомицин или гентамицин	Ко-тримоксазол + гентамицин или доксициклин + рифампицин Хлорамфеникол, цiproфлоксацин, рифампицин + цефалоспорины III поколения
<i>Bordetella</i>		
<i>B. pertussis</i> <i>B. bronchiseptica</i>	Эритромицин	Ко-тримоксазол, ампициллин, азитромицин, кларитромицин
<i>Francisella</i>		
<i>F. tularensis</i>	Стрептомицин, гентамицин	Доксициклин, хлорамфеникол, парентеральные цефалоспорины III поколения, рифампицин

Таблица 1.5

Антибактериальные препараты, эффективные против грамотрицательных анаэробов

Бактериальный возбудитель	Антибактериальные препараты	
	рекомендуемые	резервные
<i>Bacteroides</i>		
<i>B. fragilis</i> <i>B. oralis</i> <i>B. melaninogenicus</i>	Метронидазол	Клиндамицин, цефокситин, имипенем, тикарциллин/клавуланат, пиперацillin, ампициллин/сульбактам, цефотетан, хлорамфеникол
<i>Fusobacterium</i>		
<i>F. nucleatum</i> <i>F. varium</i>	Пенициллин G, ампициллин, метронидазол, клиндамицин	Хлорамфеникол, тетрациклины, ампициллин/сульбактам, цефтриаксон, цефотетан, цефокситин, имипенем

Таблица 1.6

Антибактериальные препараты, эффективные против грамотрицательных спорообразующих анаэробов

Бактериальный возбудитель	Антибактериальные препараты	
	рекомендуемые	резервные
<i>Bacillus</i> (аэробы)		
<i>B. anthracis</i>	Пенициллин G, ципрофлоксацин	Доксициклин, эритромицин
<i>B. cereus</i> <i>B. subtilis</i>	Ванкомицин, клиндамицин	Фторхинолоны, аминогликозиды, имипенем
<i>Clostridium</i> (анаэробы)		
<i>C. botulinum</i>	Ампициллин	Хлорамфеникол
<i>C. tetani</i> <i>C. perfringens</i>	Пенициллин G	Доксициклин, эритромицин, хлорамфеникол, цефокситин, антипсевдомонадные пенициллины, имипенем, клиндамицин
<i>C. difficile</i> <i>C. ramosum</i> <i>C. novyi</i> <i>C. septicum</i>	Метронидазол Ванкомицин	Ванкомицин ± рифампицин, бацитрацин

Таблица 1.7

Антибактериальные препараты, эффективные против грамположительных неспорообразующих бактерий

Бактериальный возбудитель	Антибактериальные препараты	
	рекомендуемые	резервные
<i>Listeria</i>		
<i>L. monocytogenes</i>	Ампициллин ± гентамицин	Ко-тримоксазол, тетрациклин, хлорамфеникол, пенициллин G
<i>Erysipelothrix</i>		
<i>E. rhusiopathiae</i>	Пенициллин G, ампициллин	Парентеральные цефалоспорины I поколения, эритромицин
<i>Corynebacterium</i>		
<i>C. diphtheriae</i>	Эритромицин	Пенициллин, клиндамицин, рифампицин
<i>C. pseudotuberculosis</i> <i>C. jeikeium</i>	Ванкомицин	Ципрофлоксацин

Таблица 1.8

Антибактериальные препараты, эффективные против актиномицет и близких к ним микроорганизмов

Бактериальный возбудитель	Антибактериальные препараты	
	рекомендуемые	резервные
<i>Actinomyces</i> (анаэробы)		
<i>A. israelii</i>	Ампициллин, пенициллин G	Доксициклин, клиндамицин, эритромицин, парентеральные цефалоспорины, меропенем, имипенем/циластатин
<i>Mycobacterium</i>		
<i>M. tuberculosis</i>	Изониазид + рифампицин + пиразинамид + этамбутол (или стрептомицин)	Амикацин + цiproфлоксацин + этамбутол + пиразинамид
<i>M. bovis</i>	Изониазид + рифампицин + этамбутол	
<i>M. avium-intracellulare</i>	Кларитромицин + этамбутол (клофазимин или рифампицин)	Изониазид + рифампицин + этамбутол + стрептомицин
<i>M. chelonae</i>	Амикацин, эритромицин	Кларитромицин
<i>M. fortuitum</i>	Амикацин, кларитромицин	Ко-тримоксазол, имипенем, доксициклин, эритромицин
<i>M. haemophilum</i>	Цiproфлоксацин	Циклосерин, канамицин, рифабутин
<i>M. kansasii</i>	Рифампицин + изониазид + этамбутол	Кларитромицин, эритромицин, амикацин, цiproфлоксацин
<i>M. marinum</i>	Рифампицин + этамбутол	Рифампицин + миноциклин (или ко-тримоксазол), кларитромицин
<i>M. scrofulaceum</i>	Изониазид или рифампицин	Стрептомицин + циклосерин
<i>M. ulcerans</i>	Рифампицин + амикацин	Этамбутол + триметоприм/сульфаметоксазол
<i>M. leprae</i>	Дапсон + рифампицин + клофаземин	Дапсон + рифампицин + этионамид (протионамид)

Таблица 1.9

Антибактериальные препараты, эффективные против спирохет

Бактериальный возбудитель	Антибактериальные препараты	
	рекомендуемые	резервные
<i>Treponema</i>		
<i>T. pallidum</i> <i>T. vincentii</i>	Пенициллин	Доксициклин, цефтриаксон

Бактериальный возбудитель	Антибактериальные препараты	
	рекомендуемые	резервные
<i>Borrelia</i>		
<i>B. burgdorferi</i>	Цефтриаксон, цефотаксим, доксициклин	Пенициллин G, амоксициллин, цефуроксим, азитромицин
<i>B. recurrentis</i>	Доксициклин	Эритромицин, пенициллин G, хлорамфеникол
<i>Leptospira</i>		
<i>L. interrogans</i>	Пенициллин G, ампициллин	Доксициклин, эритромицин, клиндамицин

Таблица 1.10

Антибактериальные препараты, эффективные против внутриклеточных бактерий

Бактериальный возбудитель	Антибактериальные препараты	
	рекомендуемые	резервные
<i>Rickettsia</i>		
<i>R. prowazekii</i> <i>R. mooseri</i> <i>R. tsutsugamushi</i> <i>R. rickettsia</i> <i>R. australis</i> <i>R. sibirica</i> <i>R. akari</i>	Доксициклин	Хлорамфеникол
<i>R. rutchkovskyi</i>	Доксициклин, ципрофлоксацин	Эритромицин
<i>R. burnetii</i> <i>R. conori</i>	Доксициклин, ципрофлоксацин	Хлорамфеникол
<i>Coxiella</i>		
<i>C. burnetii</i>	Доксициклин, эритромицин	Ципрофлоксацин Хлорамфеникол
<i>Chlamydia</i>		
<i>C. trachomatis</i>	Доксициклин	Эритромицин, азитромицин, кларитромицин
<i>Chlamydia</i>		
<i>C. pneumoniae</i> <i>C. psittaci</i>	Доксициклин, азитромицин	Эритромицин, офлоксацин, ципрофлоксацин

Таблица 1.11

**Антибактериальные препараты, эффективные против плеоморфных
бесклеточных микроорганизмов**

Бактериальный возбудитель	Антибактериальные препараты	
	рекомендуемые	резервные
<i>Mycoplasma</i>		
<i>M. pneumoniae</i>	Эритромицин, азитромицин, кларитромицин	Доксициклин
<i>M. hominis</i>	Доксициклин	Эритромицин, клиндамицин
<i>Ureaplasma</i>		
<i>U. urealyticum</i>	Доксициклин	Эритромицин, азитромицин, кларитромицин, клиндамицин

1.1. Бактериальные инфекции с преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта

Бактериальные кишечные инфекции представляют собой достаточно разнородную по этиологии и патогенезу группу заболеваний. Объединяет их общий механизм передачи (фекально-оральный) и выявляемый с различной частотой синдром гастроэнтероколита, обусловленного воспалением слизистой оболочки и гиперсекрецией жидкости в просвет кишечника.

Этиологическими агентами бактериальных кишечных инфекций являются микроорганизмы, относящиеся к родам *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia*, *Campilobacter*, *Yersinia*, *Vibrio*.

Основным симптомом при всех бактериальных кишечных инфекциях является диарея, т. е. утрата твердой консистенции кала и увеличение частоты стула. Диарея является следствием расстройства работы механизмов, которые регулируют транспорт жидкости и электролитов в кишечнике. В норме младенцы, находящиеся на грудном вскармливании, опорожняют кишечник до 7 раз в сутки. У детей раннего возраста ежедневно образуется 5–10 г кала на 1 кг массы тела. Больше количество или учащение стула более 10 раз в сутки соответствуют критериям диареи в этой возрастной группе. К 3 годам выделение кала достигает нормы для взрослых — 100 г/сут. Стул в объеме 200 г/сут соответствует диагнозу диарея. Диарея продолжительностью менее 2 нед. классифицируется как острая и в большинстве случаев является результатом кишечной инфекции.

1.1.1. Брюшной тиф и паратифы А и В

Определение. Брюшной тиф — острое антропонозное инфекционное заболевание с фекально-оральным механизмом передачи, обусловленное сальмонеллой (*Salmonella typhi*), характеризуется лихорадкой, симптомами общей интоксикации, бактериемией, увеличением печени и селезенки, энтеритом и морфологическими изменениями лимфатического аппарата кишечника.

Этиология. Возбудитель брюшного тифа *S. typhi* относится к семейству *Enterobacteriaceae*, роду *Salmonella*, виду *Salmonella enterica*, подвиду *enterica*, *serovar typhi* и морфологически не отличается от других сальмонелл. Это грамотрицательная подвижная палочка с перитрихально расположенными жгутиками, спор и капсул не образует, хорошо растет на обычных питательных средах. Биохимически отличается от других сальмонелл ферментацией глюкозы без образования газа и замедленным выделением сероводорода.

Возбудитель имеет достаточно сложное антигенное строение, что определяет формирование только гомологичного иммунитета и учитывается в диагностике заболевания при идентификации выделенных культур и в серологических реакциях. Антигенная структура *S. typhi* характеризуется наличием соматического O(9, 12, Vi)-комплекса и жгутикового антигена H (d). В зависимости от количества и расположения Vi-антигена различают три варианта культур:

- 1) V-форма содержит Vi-антиген, покрывающий O-комплекс, колонии таких культур непрозрачны и не агглютинируются O-сывороткой;
- 2) W-форма не содержит Vi-антигена, колонии прозрачны, культура хорошо агглютинируется O-сывороткой;
- 3) VW-форма имеет гнездное расположение Vi-антигена и агглютинируется O- и Vi-сыворотками.

По отношению к специфическому бактериофагу выявлены различные типы брюшнотифозных (78) и паратифозных В (11) бактерий. Определение фаготипа имеет большое значение для установления эпидемиологической связи между заболеваниями, источников инфекции, путей передачи возбудителя.

Брюшнотифозные бактерии способны к L-трансформации, что, возможно, является результатом эволюционного приспособления возбудителя к выживанию в условиях иммунной защиты организма.

S. typhi относительно устойчивы во внешней среде. В воде и почве в зависимости от условий (температура, влажность, наличие конкурирующей микрофлоры и др.) они могут сохраняться от нескольких дней до месяцев, хорошо переносят замораживание. Благоприятной средой для бактерий являются некоторые пищевые продукты, особенно молочные, мясной фарш, студень и др., в которых они способны размножаться, обуславливая пищевые заражения. В течение нескольких дней бактерии остаются жизнеспособными на овощах, фруктах, предметах внешней среды (белье, подкладные судна и т. д.). При нагревании быстро погибают. Дезинфицирующие средства в обычных концентрациях убивают возбудителя в течение нескольких минут.

Эпидемиология. Брюшной тиф и паратифы А и В (тифопаратифозные заболевания — ТПЗ) относятся к убиквитарным инфекциям, т. к. регистрируются во всех странах мира и континентах.

В прошлом они характеризовались широким эпидемическим распространением, тяжестью течения и высокой летальностью, особенно в годы войн. Однако и в настоящее время ТПЗ остаются в ряде стран серьезной проблемой здравоохранения. Так, по данным ВОЗ, практически нет ни одного государства в мире, где бы они не регистрировались. Если в промышленно развитых странах заболеваемость носит ограниченный, спорадический характер, то ряд стран Азии, Африки, Латинской Америки эндемичны по этим инфекциям. По далеко не полным данным, ими ежегодно болеет не менее 20 млн человек и 800 тыс. случаев заканчивается летальным исходом. Широкие экономические и другие связи между государствами, миграция населения являются

причиной завоза заболеваний в благополучные страны (в США и Франции до 80 % заболевших заразились в эндемичных районах). Иногда ухудшение эпидемиологической ситуации связано со стихийными бедствиями (наводнения, землетрясения и др.), военными конфликтами (Афганистан, Таджикистан и др.). За последние 40–50 лет произошли существенные позитивные сдвиги в заболеваемости брюшным тифом (она снизилась в десятки и даже сотни раз), что обусловлено целенаправленным комплексом мероприятий как общественного, так и медицинского характера, в т. ч. внедрением в лечебную практику этиотропной терапии, профилактической вакцинации и др.

Механизм передачи возбудителей — фекально-оральный, который может осуществляться водным, пищевым или контактно-бытовым путями. Контактнo-бытовой путь передачи *S. typhi* наблюдается редко, преимущественно у детей. Он реализуется при непосредственных контактах с источниками инфекции или загрязненными их выделениями предметами в условиях низкой санитарной культуры и коммунального благоустройства. В этом отношении определенное значение в эпидемиологии брюшного тифа может играть так называемый мушиный фактор, с чем иногда связывают летне-осеннюю сезонность инфекции. Водный фактор как в прошлом, так и в настоящее время является нередко ведущим в эпидемиологии при загрязнении водоисточников сточными водами, технической неисправности водопроводной, канализационной систем и сооружений, а также вследствие нарушения режима очистки воды.

Восприимчивость людей к брюшному тифу различна, несмотря на то что возбудитель обладает облигатной патогенностью и эволюционно приспособился к паразитированию в организме человека. Невосприимчивость обычно обусловлена наличием специфического иммунитета в результате перенесенного заболевания, бытовой иммунизации или вакцинации. При массовом заражении в эпидемических очагах может заболеть до 40–50 % населения.

Патогенез. Для возникновения заболевания необходимо попадание в ЖКТ определенной инфицирующей дозы микробов. Установлено, что она составляет от 10 млн до 1 млрд микробных клеток. Внедрение возбудителя происходит в дистальном отделе подвздошной кишки, из просвета которой сальмонеллы проникают в лимфатические образования кишечной стенки — солитарные фолликулы и пейеровы бляшки, а затем по лимфатическим сосудам в мезентериальные лимфатические узлы. В этих образованиях микробы интенсивно размножаются, вызывая воспалительный процесс. Преодолев лимфатический барьер, возбудитель проникает в кровь, возникает бактериемия, которая совпадает с окончанием инкубации и первыми клиническими проявлениями болезни. Следует отметить, что бактериемия является важнейшим и обязательным патогенетическим звеном при брюшном тифе и ТПЗ: чем массивнее бактериемия, тем тяжелее заболевание. Током крови бактерии попадают во все органы и ткани, фиксируются клетками гистеофагоцитарной системы (в печени, селезенке, костном мозге и др.), где размножаются и вновь поступают в кровь, поддерживая бактериемию (фаза паренхиматозной диффузии микробов); при этом формируются дополнительные очаги инфекции и очаговые поражения.

В результате бактерицидного действия крови часть микробов гибнет с выделением эндотоксина, что вызывает интоксикацию организма, нарушения терморегуляции, функций центральной и вегетативной нервной, сердечно-сосудистой систем, органов пищеварения.

Эндотоксин оказывает выраженное нейротропное действие с токсическим поражением нервных центров и развитием в них процессов торможения. Клинически это проявляется инфекционно-токсической энцефалопатией — своеобразной затормо-

женностью, затуманенностью сознания. При тяжелом течении болезни она наиболее выражена и получила название тифозного состояния (*status typhosus*). Эндотоксин действует также на симпатические нервные окончания чревного нерва и на вегетативные ганглии, что приводит к трофическим и сосудистым нарушениям в слизистой оболочке и лимфатических образованиях тонкой кишки. В результате возникают кишечные язвы, появляется метеоризм, иногда понос. Эндотоксин *S. typhi* поражает также костный мозг, что проявляется лейкопенией.

Эндотоксин вызывает поражение миокарда в виде дистрофических изменений, а в более тяжелых случаях — токсический миокардит.

В ряде случаев возможен инфекционно-токсический шок, нарушается тонус периферических сосудов (артериол и сфинктеров посткапиллярных венул). У больных возникает депонирование крови в периферическом русле, выход ее жидкой части в экстравазальное пространство, развивается вначале относительная, а затем абсолютная гиповолемия с уменьшением венозного притока к сердцу. Нарастающая гипоксия, метаболический ацидоз, нарушения водно-электролитного баланса во многом определяют течение и прогноз инфекционно-токсического шока, развитие сердечно-сосудистой недостаточности, поражение почек (шоковая почка), легких (шоковое легкое) и печени.

Следовательно, в патогенезе брюшного тифа ведущую роль играет интоксикация эндотоксином. Однако большое значение имеет и сам возбудитель. Сальмонеллы тифа разносятся током крови по всему организму и фиксируются в различных органах (паренхиматозная диффузия микробами), где они захватываются элементами мононуклеарно-фагоцитарной системы. В зависимости от функционального состояния системы микробы в органах либо погибают, либо обуславливают различные очаговые поражения (менингит, остеомиелит, пиелит, пневмонии, абсцессы).

Существенным является также усиление функции выделительных систем — гепатобилиарной, мочевыделительной и др., которыми бактерии выводятся из организма (желчью, мочой, испражнениями). При достаточной иммунной реактивности организма больного выделение возбудителя, нарастание гуморального и клеточного факторов иммунитета приводят к восстановлению физиологического равновесия и выздоровлению. При неполноценности иммунитета возникают рецидивы болезни и формируется бактерионосительство, патогенез которого до настоящего времени изучен недостаточно.

Постинфекционный иммунитет при брюшном тифе является строго специфичным и может длительно сохраняться (15–20 лет). Однако в настоящее время имеются наблюдения повторных заболеваний брюшным тифом через сравнительно короткие промежутки времени (1,5–2 года), что чаще всего связывают с нарушением иммунорегуляции в результате антибиотикотерапии.

Патологоанатомически при брюшном тифе и ТПЗ наиболее характерны изменения в лимфатической ткани стенки подвздошной кишки. Различают пять периодов патоморфологических изменений:

1-й период (1-я неделя болезни) — набухание групповых лимфатических фолликулов, или стадия мозговидного набухания;

2-й период (2-я неделя болезни) — сопровождается частичным некрозом этих образований — стадия некроза;

3-й период (3-я неделя болезни) — отторжение некротизированной ткани и образование язв;

4-й период (конец 3-й — начало 4-й недели болезни) — период чистых язв;

5-й период (5–6-я неделя болезни) — заживление и рубцевание язв.

Таким образом, в анатомическом отношении инфекционный процесс продолжается не менее 4–5 нед. Важно отметить, что нет соответствия между тяжестью интоксикации организма больного и распространенностью и глубиной язвенных поражений кишечной стенки, с которыми связаны тяжелые осложнения болезни (перфорации, кровотечения). В условиях лечения больных антибиотиками, несмотря на ее эффективность, последовательность и динамика морфологических изменений может не нарушаться.

Специфическими для брюшного тифа являются пролиферативные процессы в ретикулярной строме лимфатической ткани кишечника, а также в других органах и тканях (печень, селезенка, костный мозг и др.). Гистологически в них появляются так называемые тифозные гранулемы, состоящие из крупных клеток со светлыми ядрами. В период болезни в паренхиматозных органах обнаруживаются дистрофические изменения, особенно выраженные в печени, почках, миокарде, нервной ткани и др.

К л и н и к а . Инкубационный период длится чаще всего 9–14 дней (с колебаниями от 7 до 25 дней), что зависит от количества попавших в организм микробов (при пищевых заражениях — более короткий). При инфицировании большой дозой возбудителя (при пищевых вспышках) инкубационный период, как правило, короткий, а заболевание протекает более тяжело, чем при водном пути заражения.

Классификация клинических форм предусматривает разделение их по характеру течения болезни — типичные и атипичные (абортивные, стертые), по степени тяжести (легкая, среднетяжелая, тяжелая) и наличию рецидивов и осложнений.

В течении болезни выделяют следующие периоды: начальный, разгар болезни, угасание клинических проявлений и выздоровление.

В типичных случаях брюшного тифа заболевание начинается постепенно; иногда трудно установить день начала болезни. В первые дни больные отмечают повышенную утомляемость, нарастающую слабость, умеренную головную боль, познабливание, снижение аппетита. Температура тела ежедневно ступенчато повышается и к 5–7-му дню достигает 39–40 °С. Нарастает интоксикация, усиливается головная боль и адинамия, исчезает аппетит, нарушается сон (сонливость — днем, бессонница — ночью). Стул обычно задержан, часто появляется метеоризм. В начальный период болезни при обследовании больных выявляются объективные признаки интоксикации без отчетливых органических поражений. Отмечается вялость и заторможенность, бледность кожи лица, сонливость. Характерны относительная брадикардия, приглушение тонов сердца, гипотония. Над легкими могут выслушиваться рассеянные сухие хрипы, что расценивается как явление тифозного бронхита. Язык обычно сухой, обложен сероватым налетом, утолщен, с отпечатками зубов («тифозный язык»). Живот умеренно вздут. Может быть укорочение перкуторного звука в правой подвздошной области (симптом Падалки); при пальпации здесь определяется урчание слепой кишки с наличием болевой реакции. С 3–5-го дня болезни увеличивается селезенка, а к концу 1-й недели — печень.

С 7–8-го дня заболевания наступает период разгара болезни, который продолжается в зависимости от тяжести в течение 1–3 нед. (и более), если заболевание не диагностируется и не назначается соответствующее лечение. Температура тела в этот период носит обычно постоянный характер, часто в виде ряда набегающих волн (боткинский тип), реже бывает ремиттирующей или неправильной.

На коже с 9–10-го дня болезни появляется характерная розеолезная сыпь, которая обнаруживается у 50–70 % больных. Она локализуется обычно на коже живота и

нижних отделов грудной клетки. Экзантема, как правило, скудная, элементы сыпи размером 2–3 мм с четкими границами, нередко возвышающимися над уровнем кожи, угасающие через несколько дней. В лихорадочный период могут появляться свежие розеолы (феномен подсыпания), что связано с продолжающейся бактериемией с заносом бактерий в сосуды кожи.

Диапазон клинических проявлений при брюшном тифе по тяжести и продолжительности заболевания очень широк. Наблюдаются и атипичные формы болезни, например абортивные. Последние характеризуются развертыванием вначале более или менее типичных признаков заболевания, но с быстрым, через 7–10 дней, снижением температуры тела, исчезновением интоксикации с переходом в стадию выздоровления. При стертых формах (так называемый амбулаторный тиф) отмечаются кратковременная лихорадка (3–7 дней), слабые симптомы токсикоза и отсутствие многих типичных признаков (брадикардия, метеоризм, экзантема), сохраняется трудоспособность. Наблюдаются у привитых.

Необходимо отметить, что в последние годы клиническое течение брюшного тифа претерпело определенные изменения: участились легкие и среднетяжелые формы болезни с укороченной лихорадкой и умеренной интоксикацией; чаще встречается острое начало заболевания, менее отчетливы изменения гемограммы. Не исключено, что это следствие широкого применения в медицинской практике антибиотиков, вакцинации, ведущей роли водного фактора в передаче инфекции. Однако эти отклонения не являются правилом, и в настоящее время брюшной тиф может принимать тяжелое осложненное течение и быть причиной летального исхода.

Претерпели изменения и результаты лабораторных исследований. Так, почти у 50 % больных наблюдается нормоцитоз, в крови сохраняется эозинофилия, серологические реакции в течение всей болезни могут оставаться отрицательными.

Госпитализация больных со всеми формами ТПЗ обязательна как по клиническим, так и эпидемиологическим показаниям и возможна в более ранние сроки болезни.

Диагностика. Диагностика ТПЗ, особенно в начальном периоде и в условиях sporadической заболеваемости, представляет существенные затруднения и основывается на эпидемиологических, клинических и лабораторных данных. В то же время важна ранняя диагностика (в первые 5–7 дней) и обязательная госпитализация больного даже при подозрении на эти заболевания (провизорная госпитализация).

Существенным для диагноза является учет данных, свидетельствующих о нарастании лихорадки и интоксикации без отчетливых органических поражений. Важно сочетание различных симптомов (интоксикация, особенности температуры, брадикардия, отклонения со стороны ЖКТ, гепатоспленомегалия и др.). Единственным методом, обеспечивающим раннее и абсолютно достоверное распознавание болезни, является бактериологическое исследование, и прежде всего посев крови (метод гемокультуры). Кровь засевают на питательные среды, содержащие желчь, — желчный бульон или среду Рапопорта, а при их отсутствии — на стерильную дистиллированную воду (метод Клодницкого) или стерильную водопроводную воду (метод Самсонова). Применение иммунофлюоресценции после подрачивания культуры в течение 10–12 ч позволяет получить предварительный результат, который должен быть обязательно подтвержден классическим методом гемокультуры. Поскольку интенсивность бактериемии в течение заболевания меняется, при выполнении посевов крови рекомендуют засеивать на 1-й неделе болезни 10 мл крови, на 2-й — 15 мл, на 3-й и позднее — 20 мл. Количество питательной среды должно в 10 раз превышать объем крови. Недостатком классичес-

кого метода гемокультуры является значительная продолжительность исследования: предварительные результаты можно получить на 3-й день, окончательные — к 5-му, а иногда и позже. Поэтому в последнее время предложены различные модификации этого метода, например иммуофлюоресцентное исследование на наличие бактерий в питательной среде уже через 10–12 ч после посева крови и некоторые новые методы выявления антигенов бактерий (иммуоферментный анализ — ИФА, радиоиммунный анализ — РИА).

Для диагностики ТПЗ проводят также одновременно посевы испражнений и мочи, а в период выздоровления — желчи. Однако их результативность значительно ниже метода гемокультуры, обеспечивающего подтверждение диагноза у 70–80 % больных.

Широко используется в практике и серологическая диагностика ТПЗ, в т. ч. реакция агглютинации (Видаля), а в последнее время — реакция непрямой гемагглютинации (РНГА) с О- и Vi-антигенами для выявления специфических антител. Эти методы имеют меньшее значение для диагностики, требуют исследования в динамике (метод парных сывороток), а также исключения прививочных и анамнестических реакций.

Распознавание хронического бактерионосительства основано (с учетом отсутствия клинических симптомов) на повторном выделении бактерий из кала, желчи и мочи и серологических данных — по высокому уровню Vi-антител.

Лечение. Лечение должно быть комплексным, включающим режим, диету, этиотропные, патогенетические и симптоматические средства, с учетом тяжести болезни, фазы патологического процесса, осложнений, сопутствующих заболеваний. Режим в острый период болезни и до 7–10-го дня нормальной температуры — постельный.

Необходимы покой, соблюдение гигиены полости рта и кожи. Диета в этот период должна быть механически и химически щадящей, способствовать уменьшению в кишечнике бродильных и гнилостных процессов, в то же время — достаточно калорийной (диета № 4а и 4б). Кормят больных чаще (каждые 3–4 ч) и понемногу. Больной должен получать достаточное количество жидкости в виде морсов, настоя шиповника, чая, воды, подкисленной лимоном или клюквенным экстрактом. Назначают витамины С и группы В. Исключают сырые овощи, сладкое молоко, сливки, тугоплавкие жиры, копчености, острые приправы. Все блюда протертые.

Химиотерапия брюшного тифа вот уже в течение 50 лет занимает ведущее место в лечебном комплексе. Основным препаратом все это время был левомицетин (хлорамфеникол). Назначается в соответствующей возрасту дозировке внутрь (табл. 1.12). В случае появления побочных реакций (диспептические расстройства) применяется парентерально (внутримышечно, внутривенно) левомицетина сукцинат. Следует учитывать, что при лечении указанным препаратом возможно угнетение кроветворения, развитие дисбактериоза, поражение слизистых оболочек, а иногда (в начале курса) — эндотоксическая реакция.

Вместо левомицетина для лечения больных брюшным тифом применяют ампициллин, ко-тримоксазол, однако их эффективность ниже. В последние годы появились сообщения о регистрации в некоторых странах и регионах штаммов бактерий, резистентных к указанным выше препаратам, и возможности использования для терапии ТПЗ хинолоновых химиопрепаратов — ципрофлоксацина и норфлоксацина. Фторхинолонам следует отдавать предпочтение при лечении завозных случаев брюшного тифа и паратифов (Таджикистан, Афганистан, Юго-Восточная Азия, Латинская Америка, Африка).

Таблица 1.12

Этиотропная терапия при тифопаратифозных заболеваниях

Заболевание, возбудитель	Рекомендуемые препараты	Препараты резерва
Брюшной тиф и паратифы А и В <i>Salmonella typhi</i> , <i>Salmonella paratyphi</i> А и В	Хлорамфеникол внутрь 50 мг/кг в сутки в 4 приема до нормализации температуры тела, затем 30 мг/кг в сутки в течение 10 дней независимо от тяжести заболевания. При выраженных расстройствах ЖКТ — внутривенно или внутримышечно в суточной дозе 3 г. Применяют также ампициллин внутрь по 1–1,5 г 4–6 раз в сутки или внутримышечно в суточной дозе до 6 г (эффективность несколько ниже, чем при назначении хлорамфеникола). Возможно назначение также ко-тримоксазола (480 мг) по 2 таб. 2 раза в сутки (при тяжелом течении — по 3 таб. 2 раза в сутки) в течение 3–4 нед.	Ципрофлоксацин по 750 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 10 дней. Не назначается детям и беременным женщинам. Можно применять цефтриаксон внутримышечно по 2 г 2 раза в сутки в течение 5–7 дней или азитромицин по 0,5 г в сутки внутрь в течение 7 дней

В последние годы появились сообщения об эффективности азитромицина в лечении больных кишечными инфекциями, т. к. данный препарат способен проникать через клеточную оболочку грамотрицательных микроорганизмов и действовать на некоторых представителей *Enterobacteriaceae*. Так, в Индии проведено многоцентровое рандомизированное исследование эффективности азитромицина в сравнении с хлорамфениколом при брюшном тифе и паратифах. В результате проведенного лечения этими препаратами по схемам, указанным в табл. 1.12, установлено, что на 8-й день клиническое выздоровление отмечалось у 86 % больных, получавших азитромицин, и 88 % получавших хлорамфеникол. При этом 100%-ная эрадикация сальмонелл из крови была на 8-й день в группе азитромицина и только на 14-й день в группе хлорамфеникола. При бактериологическом исследовании стула на 21-й и 35-й дни от начала терапии возбудители не обнаруживались (Т. Butler, С. В. Spidhar, М. К. Daga et al., 1997). Таким образом, азитромицин, применяемый 7-дневным курсом, не уступает по клинической и бактериальной эффективности при брюшном тифе, паратифах и может быть использован в регионах, эндемичных по хлорамфениколорезистентным штаммам *S. typhi*, и у детей ввиду меньших побочных эффектов в сравнении с хлорамфениколом.

Современные средства этиотропной терапии, несмотря на их непосредственную эффективность, не предупреждают рецидивов болезни и, главное, развития бактерионосительства. Для их профилактики некоторый результат получен при сочетанном применении этиотропных препаратов с введением специфических вакцин и Vi-антигена. Вакцинные препараты вводят под кожу, внутрикожно или путем электрофореза, одновременно осуществляют общее ультрафиолетовое облучение (УФО). При использовании вакцины частота рецидивов уменьшается в 3–4 раза, а формирование хронического бактерионосительства *S. typhi* — в 2 раза.

Патогенетическая терапия больных брюшным тифом должна способствовать дезинтоксикации, коррекции гомеостаза, повышению резистентности организма и сти-

муляции репаративных процессов, профилактике и лечению осложнений. Важное значение имеет борьба с гипоксией, коррекция водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния. С целью дезинтоксикации в зависимости от тяжести болезни назначают парентеральное введение глюкозно-солевых растворов, салбутамола, реополиглюкина, проводят гемосорбцию, гипербарическую оксигенацию.

В случаях развития кишечного кровотечения лечение консервативное: абсолютный покой, холод на живот, голод в течение 10–12 ч с постепенным расширением диеты. Для остановки кровотечения применяют растворы кальция хлорида, аминокaproновой кислоты, фибриногена, викасола, а при массивных кровотечениях — переливание однокрупной донорской крови, плазмы, тромбоцитной массы.

При перфорации кишечника необходимо срочное оперативное вмешательство и ушивание места перфорации.

Лечение хронических бактерионосителей до сих пор не разработано, несмотря на использование самых разнообразных средств: антибиотики и химиопрепараты, вакцины, холецистэктомия и т. д.

Выписка реконвалесцентов осуществляется на фоне полного клинического выздоровления, нормализации лабораторных показателей, после трехкратных отрицательных посевов кала, мочи и однократного — желчи, но не ранее 21-го дня нормальной температуры тела.

Летальность от брюшного тифа в настоящее время составляет 0,1–0,3 %. Однако в случаях тяжелого и осложненного течения (особенно при перфорации кишечника) прогноз не всегда благоприятен.

Профилактика. В широком плане профилактика ТПЗ основана на мероприятиях санитарно-коммунального характера: санитарный надзор за водоснабжением, пищевыми предприятиями, продажей продуктов питания и сетью общественного питания, контроль за очисткой, канализацией и обезвреживанием нечистот, борьба с мухами.

К чисто медицинским мерам относятся своевременное выявление больных и их изоляция (госпитализация и лечение), наблюдение за очагом, дезинфекция в очаге, выявление бактерионосителей. Проводится диспансеризация переболевших с бактериологическим контролем. После выписки из стационара переболевшие подлежат диспансерному наблюдению; по истечении 3 мес. проводят бактериологическое исследование кала, мочи и желчи. При отрицательных результатах наблюдение прекращают. Реконвалесценты из числа работников пищевых и приравненных к ним предприятий находятся под наблюдением на протяжении всей трудовой деятельности.

Профилактическая вакцинация противотифозными вакцинами в группах риска показана в условиях осложненной эпидемиологической ситуации. Имеются разные типы вакцин (химические, парентеральные и пероральные).

1.1.2. Сальмонеллез

Определение. Сальмонеллез — острая инфекционная болезнь, вызываемая различными серотипами бактерий из рода *Salmonella*, характеризуется преимущественным поражением органов пищеварительного тракта (гастроэнтерит, колит), реже протекает в виде генерализованных форм.

Этиология. В настоящее время известно более 2200 серотипов бактерий, относящихся к семейству *Enterobacteriaceae*, роду *Salmonella*. По современной классифи-

кации, предложенной ВОЗ в 1987 г., род *Salmonella* включает только один вид. В нем насчитывается семь подвигов, которые дифференцируются путем ДНК-гибридизации или по биохимическим свойствам. Первые четыре подвида выделены еще Кауфманом в 1966 г., но рассматривались им как подроды. Каждый подвид разделяется на серовары в соответствии с О- и Н-антигенной специфичностью штаммов.

Сальмонеллы имеют три основных антигена: О — соматический (термостабильный), Н — жгутиковый (термолабильный) и К — поверхностный (капсульный). Кроме того, у некоторых серотипов сальмонелл описаны и другие антигены: Vi-антиген, или антиген вирулентности (один из компонентов О-антигена), и М-антиген (слизистый).

Сальмонеллы представляют собой грамотрицательные палочки длиной 2–4 мкм и шириной 0,5 мкм; имеют жгутики, подвижны, хорошо растут на обычных питательных средах при температуре от 6 до 46 °С (оптимум роста 37 °С). Длительно сохраняются во внешней среде: в воде — до 5 мес., в мясе и колбасных изделиях — 2–4 мес., в замороженном мясе — около 6 мес. (в тушках птиц — более года), в молоке — до 20 дней, в кефире — до 2 мес., в сливочном масле — до 4 мес., в сырах — до 1 года, в яичном порошке — 3–9 мес., в пиве — до 2 мес., в почве — до 18 мес. В некоторых продуктах (молоко, мясные продукты) сальмонеллы способны не только сохраняться, но и размножаться, не изменяя их внешнего вида и вкуса. Соление и копчение оказывают на них очень слабое влияние, а замораживание даже увеличивает срок выживания микроорганизмов в продуктах.

Эпидемиология. Сальмонеллез встречается повсеместно. Регистрируются спорадические случаи и эпидемические вспышки. Заболеваемость сальмонеллезами в большинстве стран имеет тенденцию к росту, особенно это касается крупных городов с централизованной системой продовольственного снабжения. Источниками инфекции являются в основном многие виды животных и птицы, в т. ч. сельскохозяйственных и диких, у которых серовары сальмонелл, опасные для человека, часто вызывают только носительство. У животных реализуется фекально-оральный механизм передачи, у птиц возможна также трансовариальная передача сальмонелл. Определенное значение играет и человек (больной, носитель) как дополнительный источник. Животные могут выделять возбудителя месяцами, больной человек — от 3 дней до 3 нед. Около 1 % инфицированных взрослых и до 5 % детей старше 5 лет способны выделять сальмонеллы более года. Механизм передачи возбудителя — фекально-оральный, путь передачи — преимущественно пищевой. Обычно это наблюдается при неправильной кулинарной обработке, когда инфицированные продукты, в основном мясные (мясной фарш, изделия из него, студень, мясные салаты, вареные колбасы), находились в условиях, благоприятных для размножения сальмонелл.

В последние годы отмечается значительный рост заболеваемости сальмонеллезом, связанный с распространением возбудителя (*S. enteritidis*) через мясо птицы и яйца. Естественная восприимчивость людей высокая, особенно выраженная у детей в первые месяцы жизни и у лиц преклонного возраста и повышающаяся при различного вида иммунодефицитах, включая СПИД. Заболеваемость сальмонеллезом несколько выше в теплое время года, что связано с ухудшением условий хранения продуктов.

В последнее время нередко регистрируются вспышки сальмонеллеза в лечебных учреждениях, особенно в родильных, педиатрических, психиатрических и гериатрических отделениях, обусловленные антибиотико-устойчивыми штаммами *S. typhimurium*. Госпитальные вспышки, преимущественно в детских стационарах, возникают, как правило, в холодные месяцы, характеризуются высокой летальностью и могут про-

должаться длительное время. Этот вид сальмонеллеза приобрел черты госпитальной инфекции с контактно-бытовым механизмом передачи возбудителя через руки ухаживающих за детьми лиц, постельное белье, предметы ухода и др.

Патогенез. При попадании в ЖКТ сальмонеллы преодолевают эпителиальный барьер тонкого отдела кишечника и проникают в толщу тканей, где захватываются макрофагами. Сальмонеллы способны не только сохраняться, но и размножаться в макрофагах, преодолевать внутри них барьер кишечного эпителия, проникать в лимфатические узлы и кровь. Остается неясным, почему в большинстве случаев инфекционный процесс при сальмонеллезе ограничивается только этапом колонизации и инвазии в близлежащие ткани, что приводит к развитию гастроинтестинальной формы заболевания. Вместе с тем в незначительном проценте случаев в местах фиксации сальмонелл могут формироваться очаги пролиферативного, реже гнойного воспаления, что характерно для развития соответственно тифоподобной и септической форм сальмонеллеза. Бактериemia у больных сальмонеллезом встречается часто, но обычно бывает кратковременной.

В слизистой оболочке тонкой кишки наблюдается интенсивное разрушение бактерий с высвобождением энтеротоксина и эндотоксина. Эндотоксин оказывает многообразное действие на различные органы и системы организма. Наиболее важными из них являются индукция лихорадки и нарушения микроциркуляции вплоть до развития инфекционно-токсического шока.

Энтеротоксин, активируя аденилатциклазу энтероцитов, приводит к нарастанию внутриклеточной концентрации циклического аденозинмонофосфата, фосфолипидов, простагландинов и других биологически активных веществ. Это, в свою очередь, нарушает транспорт ионов Na^+ и Cl^- через мембрану клеток кишечного эпителия с накоплением их в просвете кишки. По возникающему осмотическому градиенту вода выходит из энтероцитов, развивается водянистая диарея. В тяжелых случаях заболевания вследствие потери жидкости и электролитов наблюдается значительное нарушение водно-солевого обмена, уменьшение объема циркулирующей крови, понижение АД и развитие гиповолемического шока.

При сальмонеллезе может развиваться синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), который является следствием как воздействия эндотоксина на свертывающую систему крови, так и гиповолемии. Поражается и сосудисто-нервный аппарат, что проявляется в снижении тонуса сосудов, нарушении терморегуляции.

Как и при других инфекционных заболеваниях, важное значение в эрадикации возбудителя при сальмонеллезе имеет система иммунитета. Иммунный ответ при сальмонеллезе характеризуется сочетанием местного (кишечного) иммунитета — секрция IgA — и слабовыраженной клеточной реакции. Образование антител у больных сальмонеллезом нередко рассматривают как реакцию, протекающую по типу вторичного иммунного ответа, т. к. большинство лиц взрослого возраста неоднократно в течение жизни контактируют с сальмонеллами, что обуславливает сенсibilизацию организма и реакцию гиперчувствительности.

У лиц с иммунной толерантностью к антигенам сальмонелл развивается тифоподобная, септическая, субклиническая или хроническая формы сальмонеллеза. Последняя форма чаще всего является следствием либо мимикрии антигенов, либо временного снижения функциональной активности фагоцитов и лимфоцитов макроорганизма (развитие вторичного иммунодефицита).

Патоморфологические изменения при сальмонеллезах зависят от формы, степени тяжести болезни. При локализованных формах заболевания морфологически преобладает катаральное воспаление во всех отделах ЖКТ. Макроскопически в кишечнике обнаруживают резкое полнокровие с кровоизлияниями различной величины, отек слизистой оболочки, иногда с поверхностными некрозами и нежным отрубевидным налетом. Лимфатический аппарат кишечника может быть не изменен. Микроскопически в кишечнике определяются сосудистые изменения с кровоизлияниями в слизистую оболочку и подслизистую основу. В последней отмечается тромбоз вен с некрозами тканей, реактивной лейкоцитарной реакцией и отеком всей стенки кишечника.

При генерализованных формах заболевания с септическими проявлениями в ЖКТ наблюдаются небольшое полнокровие и мелкие кровоизлияния. Во внутренних органах могут быть множественные метастатические гнойники. Выражена диффузная и очаговая пролиферация клеток ретикулоэндотелия. При тифоподобном течении сальмонеллеза, как правило, увеличены селезенка, брыжеечные лимфатические узлы. В кишечнике регистрируются набухание, полнокровие и кровоизлияния в слизистую оболочку нижнего отдела тонкой кишки, особенно в групповых лимфатических фолликулах.

Клиника. Различия в клиническом течении госпитального и негоспитального сальмонеллеза могут быть обусловлены не только разным контингентом больных и разными путями инфицирования, но и биологическими особенностями госпитальных штаммов сальмонелл.

Выделяют следующие клинические формы сальмонеллеза:

- гастроинтестинальная (локализованная), протекающая в гастритическом, гастроэнтеритическом, гастроэнтероколитическом и энтероколитическом вариантах;
- генерализованная форма в виде тифоподобного и септического вариантов;
- бактерионосительство: острое, хроническое и транзиторное;
- субклиническая форма.

Клинически выраженные формы сальмонеллеза различаются и по тяжести течения.

Самой распространенной формой сальмонеллеза является гастроинтестинальная (96–98 % случаев). Заболевание при такой форме начинается остро, повышается температура тела (при тяжелых формах — до 39 °С и более), появляется общая слабость, головная боль, озноб, тошнота, рвота, боль в эпигастральной и пупочной области, позднее присоединяется расстройство стула. Изменения ЖКТ наиболее выражены к концу 1-х и на 2–3-и сутки от начала заболевания, их длительность зависит от тяжести болезни.

Для легкой формы сальмонеллеза характерны субфебрильная температура тела, однократная рвота, жидкий водянистый стул до 5 раз в сутки, длительность поноса 1–3 дня, потеря жидкости не более 3 % массы тела.

Среднетяжелая форма сальмонеллеза характеризуется большей выраженностью основных симптомов: температура тела повышается до 38–39 °С, длительность лихорадки до 4 дней, повторная рвота, стул до 10 раз в сутки, длительность поноса до 7 дней; отмечается тахикардия, понижение АД, возможны обезвоживание I–II степени, потеря жидкости до 6 % массы тела.

При тяжелом течении гастроинтестинальной формы сальмонеллеза наблюдается высокая лихорадка (более 39 °С), которая длится 5 дней и более. Рвота, как правило, многократная, наблюдается в течение нескольких дней; стул более 10 раз в сутки, обильный, водянистый, зловонный, зеленоватого цвета, может быть с примесью слизи. Понос продолжается до 7 дней и более. У больных отмечается увеличение печени и селезенки, возможна иктеричность кожи и склер. Нередко наблюдаются сухость и

цианоз кожи, афония, тахикардия, значительное понижение АД, судороги, что обусловлено нарушением водно-солевого обмена (обезвоживание II—III степени). Потеря жидкости достигает 7—10 % массы тела. Выявляются изменения со стороны почек: олигурия, альбуминурия, эритроциты и цилиндры в моче, повышается содержание остаточного азота. Может развиваться острая почечная недостаточность. За счет сгущения крови повышается уровень гемоглобина и эритроцитов, выраженный интоксикационный синдром приводит к лейкоцитозу со сдвигом лейкоцитарной формулы влево.

Наиболее частый клинический вариант при гастроинтестинальном сальмонеллезе — гастроэнтерический. Деструктивные изменения в толстой кишке (катарально-геморрагические) регистрируются лишь в 5—8 % случаев. Гастроэнтероколитические и колитические варианты заболевания диагностируются только, если в клинической картине заболевания преобладают проявления колита и имеется бактериологическое или серологическое подтверждение диагноза, т. к. эти варианты сальмонеллеза весьма сходны с острой дизентерией.

При тифоподобном варианте генерализованной формы сальмонеллеза заболевание, как правило, начинается остро. У большинства больных по началу и течению заболевание сходно с брюшным тифом и паратифами А и В. Однако у некоторых больных первыми симптомами болезни могут быть кишечные расстройства в сочетании с лихорадкой и общей интоксикацией, но через 1—2 дня кишечные дисфункции проходят, а температура тела остается высокой, нарастают симптомы общей интоксикации. Чаще лихорадка волнообразная или ремиттирующая, но может быть постоянного типа. Больные заторможены, апатичны. У некоторых больных на 2—3-й день появляется герпетическая сыпь, а с 6—7-го дня — розеолезная сыпь с преимущественной локализацией на коже живота. Наблюдается относительная брадикардия, понижение АД, приглушение тонов сердца. Живот вздут. К концу 1-й недели болезни увеличивается печень и селезенка. Длительность лихорадки 1—3 нед. Рецидивы бывают редко.

Наиболее тяжелым вариантом генерализованной формы сальмонеллеза является септическая форма. Заболевание начинается остро, в первые дни имеет тифоподобное течение. В дальнейшем состояние больных ухудшается. Температура тела становится неправильной: с большими суточными размахами, повторным ознобом и обильным потоотделением. Заболевание протекает, как правило, тяжело, плохо поддается антибактериальной терапии. Характерно образование вторичных септических очагов в различных органах, вследствие чего клинические проявления этого варианта сальмонеллеза весьма разнообразны, а диагностика его трудна. При данной форме заболевания часто развиваются остеомиелиты, артриты. Иногда бывает септический эндокардит, аортит с последующим развитием аневризмы аорты. Сравнительно часто возникают холецисто-холангиты, тонзиллиты, шейный гнойный лимфаденит, менингиты (последние обычно у детей). Редко образуются гнойные очаги других локализаций, например: абсцесс печени, инфицирование кисты яичника, сальмонеллезный струмит, мастоидит, абсцесс ягодичной области.

Септический вариант сальмонеллеза характеризуется длительным течением и может закончиться летально, особенно в случаях сочетания с ВИЧ-инфекцией. Диагноз обычно устанавливают после выделения сальмонелл из гноя вторичного очага или из крови в первые дни болезни.

Больных сальмонеллезом госпитализируют по клиническим (тяжелое и средней тяжести состояние) и эпидемиологическим (лица, живущие в общежитиях, декретированное население) показаниям.

Диагностика. Бактерионосительство — форма заболевания, при которой отсутствуют клинические симптомы, выявляется при бактериологических и серологических исследованиях. Пациентов разделяют на следующие категории: 1) острое бактерионосительство; 2) хроническое носительство; 3) транзитное носительство. Острое носительство наблюдается у реконвалесцентов после манифестных форм сальмонеллеза; оно характеризуется выделением сальмонелл длительностью от 15 дней до 3 мес. Диагноз хроническое носительство устанавливается, если сальмонеллы выделяются более 3 мес., однако для подтверждения диагноза хронического носительства необходимо наблюдение в течение не менее 6 мес. с повторными бактериологическими исследованиями кала, мочи, дуоденального содержимого. О транзитном бактерио-выделении можно говорить в тех случаях, когда отсутствуют клинические проявления сальмонеллеза в момент обследования и в предыдущие 3 мес., когда положительные результаты бактериологического исследования отмечались 1–2 раза с интервалом 1 день при последующих отрицательных данных. Кроме того, должны быть отрицательными серологические исследования в динамике.

При гастроинтестинальных формах проводят бактериологическое исследование продуктов, которые больные употребляли за 12–24 ч до заболевания, рвотных масс и испражнений. Тифоподобные заболевания клинически трудно отличимы от брюшного тифа, и вопрос решается при выделении сальмонелл из крови. Особенно трудно диагностировать септические формы сальмонеллеза, протекающие без кишечных симптомов. При этих формах на первый план выступают вторичные гнойные очаги, которые могут имитировать эндокардит, остеомиелит, холецистит, острый аппендицит и другие заболевания. Подтверждением служит выделение сальмонелл из крови и гноя из вторичных септических очагов. Помимо определения сальмонелл, используют серологические методы: реакция агглютинации (РА) и прямой гемагглютинации (РПГА). Более информативна РПГА. Антитела выявляются с 4–6-го дня, достигая максимума на 2–3-й неделе. Диагностический титр 1:160 и выше. Более доказательно нарастание титра антител при повторном исследовании.

Лечение. В большинстве случаев легко протекающие локализованные формы сальмонеллеза не нуждаются в лечении и проходят самостоятельно через 1–3 дня. Больные, как правило, за медицинской помощью не обращаются. В той ситуации, когда заболевание протекает в среднетяжелой или тяжелой форме, диарея без лечения не купируется. В данном случае тактика терапии определяется клинико-патогенетическими особенностями течения кишечной инфекции. Промывание желудка является обязательной процедурой при наличии у больного в анамнезе тошноты, рвоты. При этом не имеет значение, сколько времени прошло с начала заболевания, т. к. патогенные микроорганизмы (в т. ч. сальмонеллы) могут длительно сохраняться в складках слизистой оболочки пищеварительного тракта. Для промывания желудка используют 0,5 % раствор натрия гидрокарбоната, 0,1 % калия перманганата, а также кипяченую воду. Промывание желудка продолжают до отхождения чистых промывных вод, обычно не менее 3–5 л жидкости, в некоторых случаях для этого требуется до 10 л.

Основные направления терапии включают: диетотерапию (сбалансированную и тщательно подобранную в зависимости от характера ферментативных нарушений при той или иной инфекции), патогенетическую (регидратационную и дезинтоксикационную), этиотропную терапию (по показаниям, главным образом генерализованные формы), коррекцию микрофлоры кишечника (при необходимости).

Обязательным компонентом лечения больных с кишечными инфекциями является лечебное питание. Несоблюдение диеты может быть основной причиной диареи и увеличивать восстановительный период. У больных сальмонеллезом из рациона исключают продукты, способные оказывать раздражающее действие на кишечник механическим и химическим путем (диета № 4). Исключаются продукты, усиливающие секрецию органов пищеварения, процессы брожения и гниения в кишечнике. Рекомендуются супы из протертых овощей, обезжиренный неконцентрированный мясной или куриный бульон, паровые или сваренные на воде блюда из рубленного мяса, отварная нежирная рыба, яйца всмятку, омлет, протертые каши на воде (рисовая, овсяная, гречневая), свежий творог, сливочное масло в небольшом количестве, пшеничный хлеб и сухари, несдобное печенье, а также кисели и желе из черники, кизила, несладкие компоты из сухофруктов, изюмный отвар, несладкий чай. В острый период болезни из диеты исключается цельное молоко. Срок соблюдения строгой диеты определяется продолжительностью диспептических расстройств. Переход на обычное питание должен происходить постепенно, в течение 1–2 мес. после исчезновения клинических симптомов болезни.

Основу патогенетической терапии составляет регидратационная терапия, целью которой является дезинтоксикация и восстановление водно-электролитного и кислотно-основного состояний.

Оральная регидратационная терапия может быть использована для регидратации у 95 % (и более) больных легкой и среднетяжелой формами сальмонеллеза. Больным с тяжелой дегидратацией в начале лечения требуется инфузионная терапия, а затем после коррекции начального дефицита проводится оральная регидратация. Оральная регидратационная терапия имеет много преимуществ перед инфузионной терапией и хорошо подходит для широкого использования. Поэтому парентеральная регидратационная терапия проводится в тех случаях, когда по каким-либо причинам оральная регидратация невозможна либо оказалась неэффективной, а именно:

1. Большая скорость потери жидкости со рвотой и диареей. Больные с водянистой диареей, которые теряют жидкость с большой скоростью (10 мл/кг массы тела в час), обычно не могут пить достаточное количество жидкости, чтобы заместить текущие потери со стулом. В этих случаях первоначальное лечение надо начинать с инфузионной терапии.
2. Постоянная рвота. Рвота часто присоединяется к диарее, но это не является противопоказанием для оральной регидратационной терапии. Рвота до 3 раз в час обычно не снижает эффективности оральной регидратационной терапии, т. к. большая часть принятой жидкости остается. Однако иногда у больного бывает неукротимая рвота, которая может помешать эффективной оральной регидратации. Если клинических признаков улучшения нет, необходима инфузионная терапия до прекращения рвоты.
3. Тяжелая дегидратация. У больных с тяжелой дегидратацией (потеря 10 % массы тела) предпочтительна инфузионная терапия. В любом случае, если есть трудности или задержка до начала инфузионной терапии, то нужно давать оральный регидратационный раствор (ORS), если больной может пить, или через назогастральный зонд. После короткого периода начальной инфузионной регидратации следует начинать оральное введение жидкости при условии, что больной может пить.
4. Обезвоживание II–III степени, протекающее с нестабильной гемодинамикой.
5. Невозможность или отказ от питья. Больные, которые не могут пить по причине стоматита (в результате кори, герпеса и др.), усталости, угнетения ЦНС, вызванно-

го лекарствами (например, противорвотные и противосудорожные средства) должны получать ORS через носовой катетер или внутривенно. Больным в коматозном состоянии вводят жидкость внутривенно. Больные могут отказаться пить неправильно приготовленный ORS (слишком соленый или слишком теплый).

6. Нарушенное всасывание глюкозы. В редких случаях при острой диарее может возникать значительное нарушение всасывания глюкозы. Использование ORS у этих больных может привести к водянистой диарее с большим количеством глюкозы в стуле. Когда прекращается введение ORS, объем стула обычно уменьшается.
7. Неправильное приготовление или введение ORS. Если ORS неправильно приготовлен (слишком концентрированный или слишком разбавленный) или неправильно дан (слишком мало или слишком быстро), он может быть неэффективным или вызвать усиление диареи или рвоты.
8. Вздутие живота или кишечная непроходимость. Если живот вздут, то ORS необходимо давать медленно. Если вздутие увеличивается, а кишечная непроходимость продолжается, то следует перейти к инфузионной терапии. Признаки паралитической непроходимости могут быть вследствие воздействия лекарственных веществ, гипокалиемии, обструкции кишечника или другой хирургической патологии.
9. Олигоанурия как проявление острой почечной недостаточности.
10. Инфекционно-токсический шок.
11. Сахарный диабет.

В нашей стране раствор ORS (табл. 1.13) известен под названием оралит или глюко-солан. Эти растворы имеют в своем составе гидрокарбонат натрия. Растворы для оральной регидратации цитроглюкосан и регидрон содержат вместо гидрокарбоната цитрат натрия. Эти растворы незначительно отличаются по соотношению солей. Сахароза (сахар) может быть заменителем глюкозы в ORS. Для того чтобы получить концентрацию, равную таковой глюкозы, концентрация сахарозы (в г/л) должна быть в 2 раза больше, чем глюкозы. Сахароза гидролизуеться на глюкозу и фруктозу; последняя стимулирует всасывание натрия медленнее, чем глюкоза. Поэтому сахарозные ORS чуть менее эффективны у больных с тяжелой степенью диареи. Использование сахарозного ORS у маленьких детей в ряде случаев приводило к увеличению рвоты, возможно, потому что они пьют очень много и быстро сахарозного ORS, более сладкого на вкус.

Таблица 1.13

Состав ORS

Компонент	Содержание, г/л	Компонент	Содержание, ммоль/л
Натрия хлорид	3,5	Натрий	90
Тринатрий цитрат, дигидрат*	2,9	Хлориды	80
Калия хлорид	1,5	Калий	20
Глюкоза (безводная)	20,0	Цитрат	10
		Глюкоза	111

* Можно заменить натрия бикарбонатом 2,5 г/л.

Объем вводимых растворов ORS определяется степенью обезвоживания и массой тела больного. Обычно у больных острыми кишечными инфекциями с обезвожива-

нием I степени растворы ORS применяются в объеме 30–40 мл/кг, а II–III степени — в объеме 40–70 мл/кг для первого этапа регидратации.

Объемная скорость введения должна составлять 1–1,5 л/ч, скорость менее 0,5 л/ч приводит либо к необходимости перехода на внутривенную регидратацию, либо к затяжному течению II этапа лечения. Увеличение объемной скорости более 1,5 л/ч способствует усилению рвоты и снижению эффективности лечения. Кроме того, должны соблюдаться следующие условия.

Температура растворов ORS должна быть 37–40 °С. Холодные растворы хуже всасываются в кишечнике. Рекомендуется дробное применение раствора ORS: по 1 стакану в течение 8–12 мин.

В тех случаях, когда оральная регидратационная терапия невозможна, проводится внутривенная регидратация, которая также осуществляется в два этапа.

Водно-солевая терапия у больных острыми кишечными инфекциями нехолерной этиологии должна проводиться при тяжелом течении болезни со скоростью 70–90 мл/мин в объеме 60–120 мл/кг, а при среднетяжелом — соответственно 60–80 мл/мин и 55–75 мл/кг. При этом время, затраченное на проведение регидратации с указанной выше скоростью, составляет не более 2 ч. Первый этап регидратации считается завершенным при условии восстановления гемодинамики, диуреза и прекращения рвоты.

У значительной части больных имеется необходимость во втором этапе регидратации, направленном на коррекцию продолжающихся потерь с испражнениями, рвотными массами и мочой за определенный отрезок времени (при больших потерях их объем определяют каждые 2 ч, при малых — каждые 4–6 ч). Объемная скорость введения обычно составляет 40–60 мл/мин.

В большинстве случаев после парентеральной терапии на I этапе регидратации II этап проводится орально.

Показанием к прекращению внутривенного введения жидкости является сочетание следующих факторов: исчезновение рвоты, стабилизация гемодинамики, восстановление выделительной функции почек. Важный критерий для решения вопроса о прекращении внутривенных инфузий — значительное преобладание количества выделенной мочи над количеством испражнений в течение последних 4 ч.

Некоторым больным, кроме того, требуется коррекция метаболического ацидоза, который, как правило, является следствием осложнений острых кишечных инфекций — инфекционно-токсическим шоком либо острой почечной недостаточностью. В большинстве случаев метаболический ацидоз устраняется при введении кристаллоидов (трисоль, квартасоль). Однако иногда необходимо дополнительное использование 4% раствора натрия гидрокарбоната или трисамина.

Учитывая, что при секреторной диарее синтезируется избыточное количество простагландинов, приводящее к повышенному образованию циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и, в конечном итоге, к диарее, целесообразно применение индометацина как ингибитора биосинтеза простагландинов. Его назначают только в первые сутки заболевания по 50 мг 3 раза в сутки с интервалом 3 ч. Для подавления активности аденилатциклазы можно также использовать препараты кальция. При этом глюконат кальция также назначается в первые сутки заболевания однократно в дозе 5 г.

Для лечения больных диареей применяют также энтеросорбенты. При этом наиболее целесообразно их раннее назначение для сорбции токсинов бактерий. Хорошо известны карболен, белосорб, другие препараты активированного угля, полифепан, смекта. При этом следует учитывать, что прием препаратов активированного угля со-

проводится изменением цвета испражнений, что может затруднять в ряде случаев дифференциальную диагностику острых кишечных инфекций с другими заболеваниями ЖКТ. В последние годы разработаны новые препараты сорбционно-детоксикационного действия на основе кремний-органических соединений. Одним из них является энтеросгель, который в отличие от других энтеросорбентов может избирательно выводить из организма только токсичные вещества по их молекулярной массе, при этом не нарушается пристеночное пищеварение. Кроме сорбции токсинов энтеросгель обладает способностью к адгезии микробных клеток энтеробактерий с последующей их деструкцией.

Можно применять и препараты опиоидного действия, в частности лоперамид (имодиум), тормозящий перистальтику кишечника. Действие препарата наступает быстро и продолжается 4–6 ч. Применяют его при острой диарее: вначале 2 капс., затем по 1 капс. после каждого акта дефекации, но не более 6 раз в сутки. Однако лоперамид, снижая перистальтику кишки, увеличивает продолжительность контакта с патогенными микроорганизмами, что может усилить интоксикацию и задерживать очищение от возбудителя. К препаратам, снижающим тонус гладкой мускулатуры и двигательную активность желудка и кишечника, относятся также лиспафен (по 2 таб. 3 раза в сутки) и реасек (по 1 таб. 2–3 раза в сутки), имеющие в своем составе атропин.

Кроме того, целесообразно применение средств, оказывающих обволакивающее и вяжущее действие, — висмутсодержащих препаратов (десмол). Эти препараты повышают выработку слизи, улучшают ее защитные свойства, оказывают противовоспалительное действие.

Для устранения дисбактериоза необходимо применять эубиотики, содержащие микробную массу, как правило, лиофильно высушенных бактерий (бифидобактерий, лактобактерий), обладающих антагонистической активностью по отношению к широкому спектру патогенных и условно-патогенных микроорганизмов кишечника и тем самым нормализующих микрофлору кишечника. К ним относятся колибактерин, бифидумбактерин, лактобактерин, бактисубтил и более новые препараты: линекс, ацилак, бифилонг. Однако следует помнить, что назначение некоторых эубиотиков одновременно с антибиотиками нецелесообразно, т. к. последние губительно действуют на микроорганизмы, содержащиеся в составе эубиотиков. При легких формах заболеваний в эубиотики не требуются, т. к. имеющий место дисбактериоз купируется самопроизвольно после выздоровления.

При лечении больных с острыми бактериальными кишечными инфекциями на фоне сопутствующей хронической патологии ЖКТ, лиц пожилого, раннего детского возраста, при тяжелых формах заболеваний с длительно сохраняющимся диарейным синдромом показаны также ферментные препараты: абомин, панкреатин, фестал, ораза и др.

Среди наиболее частых агентов внебольничного сальмонеллеза, таких как *S. enteritidis*, *S. heidelberg*, *S. newport*, сохраняется высокая чувствительность к большинству традиционно рекомендуемым для лечения кишечных инфекций антибактериальным препаратам (ампициллин, триметоприм/сульфаметоксазол, хлорамфеникол). В связи с чем при наличии показаний к антибактериальной терапии при выборе препарата следует, прежде всего, руководствоваться наименьшей его токсичностью и стоимостью. Применяют ампициллин по 1 г внутримышечно 4–6 раз в сутки, хлорамфеникол по 0,5 г внутрь 4 раза в сутки или по 1 г внутримышечно 3 раза в сутки в течение 5–7 дней. Ципрофлоксацин (по 0,5 г внутрь 2 раза в сутки, 3–5 дней) в данном случае не менее

эффективен, но менее целесообразен, что связано с его большей стоимостью и возможностью сохранения в качестве резервной терапии при лечении кишечных инфекций, вызванных полирезистентными штаммами энтеробактерий.

Наибольшую сложность вызывает лечение внутрибольничного сальмонеллеза, вызванного *S. typhimurium*, *S. haifa*, из-за высокой устойчивости возбудителей к большинству антибиотиков. Применение антибактериальных препаратов в лечении больных нозокомиальным сальмонеллезом, вызванным *S. typhimurium*, не позволяет добиться полной эрадикации возбудителя и сегодня не может существенно влиять на эпидемиологический процесс при данной форме сальмонеллеза. В лечебно-профилактических учреждениях надежной защитой от распространения сальмонеллеза могут быть только противоэпидемические мероприятия, важной составляющей которых является использование методов дезинфекции. В то же время клинические проявления сальмонеллеза, особенности эпидемиологического процесса, биологические свойства возбудителей позволили нам создать алгоритмы применения антибактериальных препаратов в лечении больных сальмонеллезом (рис. 1.1).

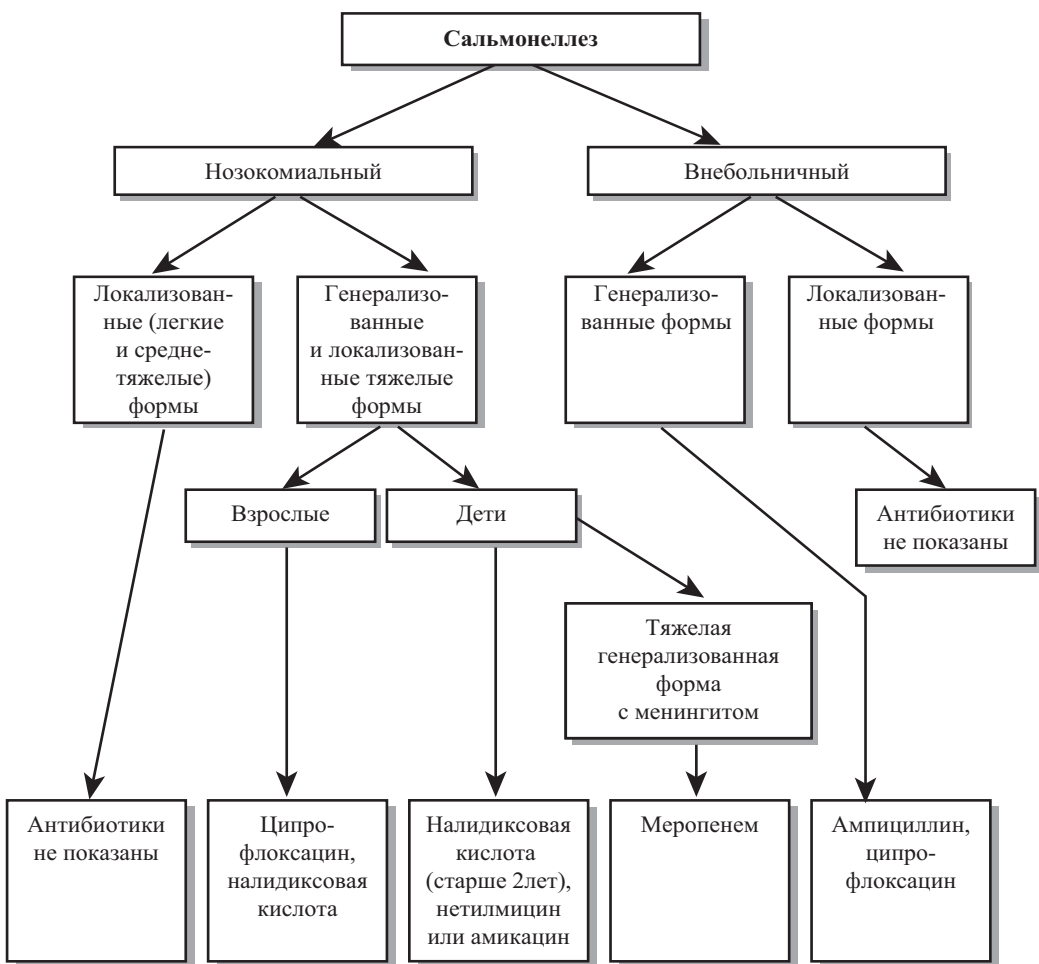


Рис. 1.1. Алгоритм антибактериальной терапии сальмонеллезом

В заключение необходимо отметить, что сальмонеллезы, вызванные микроорганизмами, не относящимися к тифопаратифозной группе, в большинстве случаев протекают как легкие или среднетяжелые заболевания с быстрым спонтанным выздоровлением.

Они не требуют назначения антибиотиков, вполне достаточно регидратационная и симптоматическая терапия.

Кроме того, даже при тяжелых формах заболевания крайне редко наблюдается генерализация процесса. Поэтому показанием к антибактериальной терапии при сальмонеллезе наряду с генерализованными формами заболевания является тяжелая форма болезни у лиц пожилого и младенческого возраста, тяжелые сопутствующие заболевания, т. е. те ситуации, при которых велик риск генерализации инфекции. Выбор препарата должен определяться в первую очередь высокой чувствительностью к нему циркулирующих в конкретном регионе штаммов, наименьшей токсичностью и стоимостью антибактериального средства, с учетом современной структуры сальмонеллеза. Наибольшую сложность вызывает лечение больных внутрибольничным сальмонеллезом, вызванным *S. typhimurium*. В таких случаях препаратом выбора у детей следует считать нетилмицин, а у взрослых пациентов — ципрофлоксацин.

Профилактика. Профилактика включает санитарно-ветеринарные и санитарно-гигиенические мероприятия. Санитарно-ветеринарные мероприятия направлены на предупреждение распространения сальмонеллеза среди домашних животных и птиц и организацию противоэпидемических мероприятий на предприятиях молочной и мясной промышленности. Санитарно-гигиенические мероприятия реализуются путем предупреждения обсеменения сальмонеллами пищевых продуктов на всех этапах их обработки и реализации. При возникновении вспышки внутрибольничного сальмонеллеза устанавливается особый режим работы учреждения, реализующийся согласованными действиями всего медицинского персонала, администрации и эпидемиологической службы. Специфическая профилактика не разработана.

1.1.3. Шигеллезы

Определение. Шигеллез — инфекционное заболевание человека, вызываемое бактериями рода *Shigella*, характеризуется интоксикацией и поражением ЖКТ с преимущественным повреждением слизистой оболочки дистального отдела толстой кишки.

Этиология. Возбудители шигеллеза относятся к роду *Shigella*, семейству *Enterobacteriaceae*. Род *Shigella* включает 4 вида (*S. dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. boydii*, *S. sonnei*), каждый из которых, за исключением *S. sonnei*, состоит из нескольких сероваров, различающихся по своему антигенному строению.

Среди *S. dysenteriae* различают 12 самостоятельных сероваров (1–12), в т. ч. Григорьева—Шиги (*S. dysenteriae* 1), Штутцера—Шмитца (*S. dysenteriae* 2), Ларджа—Сакса (*S. dysenteriae* 3–7). Вид *S. flexneri* включает 8 сероваров (1–5, 6, X- и Y-варианты), в т. ч. Ньюкасл (*S. flexneri* 6). Вид *S. boydii* состоит из 18 сероваров (1–18). *S. sonnei* серологически не дифференцируются. В состав клеточной стенки шигелл входят эндотоксины, представляющие собой белково-липополисахаридные комплексы. До недавнего времени считалось, что продуцировать экзотоксин могут только бактерии Григорьева—Шиги. В настоящее время доказано, что бактерии видов Флекснера и Зонне также способны к синтезу экзотоксина белковой природы. Экзотоксин шигелл оказывает энтеро-, нейро- и цитотоксическое действие.

Эволюционная изменчивость шигелл под влиянием факторов внешней среды привела к появлению в последние годы бактерий, обладающих высокой устойчивостью во внешней среде. В канализационных водах шигеллы сохраняют свою жизнеспособность до 20–25 дней, в почве в высушенном или замороженном состоянии — до нескольких месяцев. Длительное время возбудитель может сохраняться на предметах домашнего обихода: мебели, постельные принадлежности, игрушки, посуда, дверные ручки и т. д. При благоприятных условиях шигеллы способны к размножению в пищевых продуктах (салаты, винегреты, вареное мясо, фарш, вареная рыба, молоко и молочные продукты, компоты и кисели), особенно вида Зонне. Шигеллы быстро погибают при действии дезинфицирующих средств, мгновенно — при кипячении; прямой солнечный свет они переносят до 30 мин, УФО — до 10 мин.

Эпидемиология. Шигеллез относится к антропонозам с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, реализующимся пищевым, водным и контактно-бытовым путями. Пищевой и водный пути передачи имеют наибольшее значение в организованных коллективах.

Для развития заболевания достаточно инфицирования менее чем 100 микробными клетками шигелл. Наибольшее эпидемиологическое значение имеют больные с легким и стертым течением острого шигеллеза, которые, как правило, не обращаются за медицинской помощью.

Из этой категории больных наиболее опасны как источники инфекции работники пищевых предприятий и приравненные к ним лица. Длительность выделения возбудителя больными, как правило, не превышает недели, но может затягиваться до 2–3 нед. Особый интерес для клиницистов представляют вопросы, связанные с биологическими параметрами возбудителей, определяющими тяжесть течения заболевания, что характеризуется способностью как продуцировать экзотоксин, так и инвазии.

Патогенез. В основе патогенеза шигеллеза лежит способность бактерий к внутриклеточной инвазии. Как установлено в последние годы, взаимодействие шигелл со слизистой оболочкой кишечника начинается с прикрепления микроорганизмов к клеткам эпителия, обусловленного вначале адсорбцией, затем адгезией, осуществляемой с помощью пилей (рис. 1.2).

Способность к адгезии определена генетически наличием у шигелл крупномолекулярной плазмиды 220 kb, которая кодирует «фенотип инвазии». Эта так называемая плазида вирулентности содержит в своей ДНК определенные локусы, которые называют островками патогенности (pathogenicity islands — PAI). У шигелл их описано 4 (Ipa-A, Ipa-B, Ipa-C, Ipa-D). Эти островки патогенности и определяют способность шигелл проникать в эпителиальную клетку и, кроме того, вызывать апоптоз макрофагов. Транспорт белков Ipa-B, Ipa-C, Ipa-D внутрь эукариотической клеток осуществляет специальная система секреции, относящаяся к III типу. Перечисленные белки вызывают интенсивную полимеризацию актина внутри М-клеток, находящихся в слизистой оболочке толстого кишечника, которая приводит к формированию псевдоподий, охватывающих бактериальную клетку, и вакуолей. Шигеллы не вызывают выраженного повреждения М-клеток, быстро мигрируют в подслизистую основу, где подвергаются фагоцитозу мононуклеарными фагоцитами с последующим их апоптозом.

В результате микроорганизмы вновь высвобождаются в подслизистую основу и могут проникать в интактные клетки слизистой оболочки толстого кишечника через их базолатеральные мембраны. Однако развитие клинических проявлений шигеллеза, в частности язвенно-геморрагического колита, по мнению P. J. Sansonetti (2000), связано не непосредственно с инвазией, а с повреждением слизистой оболочки кишечника.

редственно с инвазией шигелл, а с последующим интенсивным синтезом инфицированными колоноцитами ИЛ-8 (интерлейкин), ФНО- α (фактор некроза опухоли), миграцией нейтрофилов и развитием мощной воспалительной реакции в очаге инфекции.

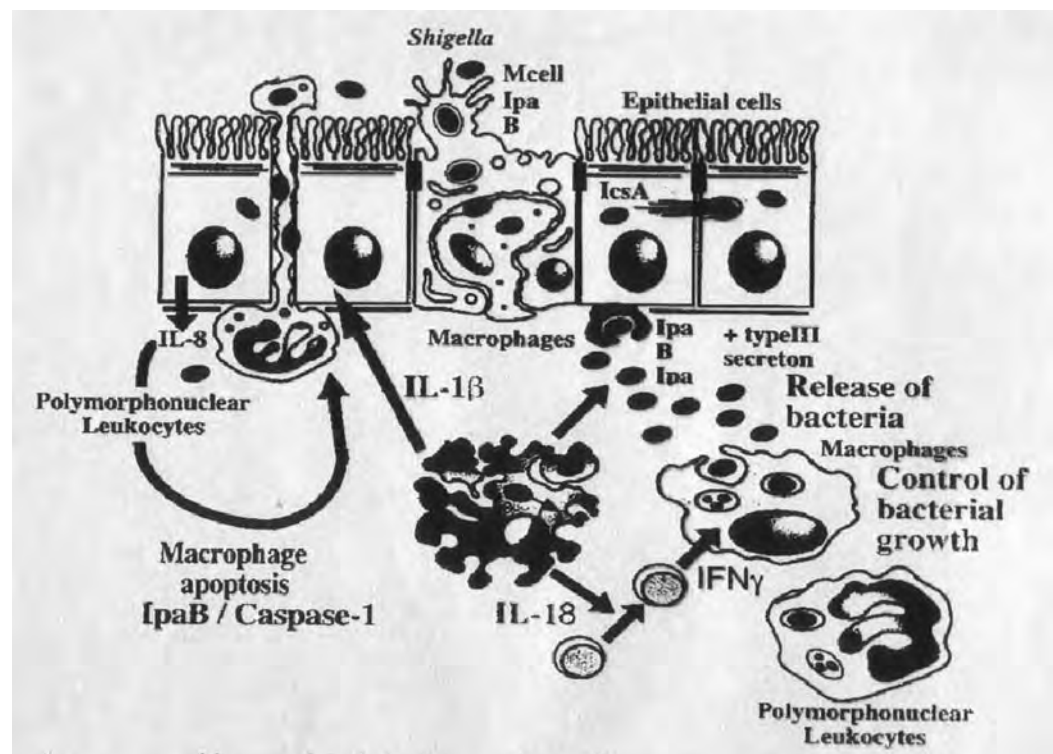


Рис. 1.2. Схема инвазии при шигеллезе (P. J. Sansonetti, 2001)

Клиника. Инкубационный период составляет 1–7 (в среднем 2–3) дней, но может сокращаться до 2–12 ч. По клиническому течению шигеллез подразделяют на острую и хроническую формы. Острый шигеллез длится от нескольких дней до 3 мес.; заболевание, протекающее более 3 мес., расценивается как хроническая форма. Возможно также шигеллезное бактерионосительство.

По характеру признаков, свидетельствующих о преобладающем поражении того или иного отдела кишечника, острый шигеллез включает следующие клинические варианты болезни: колитический, гастроэнтероколитический, гастроэнтеритический (табл. 1.14).

По тяжести течения колитический вариант дизентерии подразделяется на легкую, средней тяжести и тяжелую, гастроэнтероколитический и гастроэнтеритический — на легкую, средней тяжести с обезвоживанием I—II степени и тяжелую с обезвоживанием III—IV степени.

Острый шигеллез может иметь затяжное или стертое течение. Особенности течения болезни обусловлены видом возбудителя, состоянием макроорганизма и зависят от характера и срока начала лечения. Наиболее характерным для шигеллеза является колитический вариант, который встречается наиболее часто. У больных возникает схваткообразная боль внизу живота, преимущественно в левой подвздошной области.

Одновременно с болью или несколько позже появляются позывы к дефекации. Стул первоначально каловый, постепенно объем каловых масс уменьшается, они становятся скудными, появляется примесь слизи и крови, но частота дефекаций нарастает. Дефекация сопровождается болезненными тенезмами — ложными позывами к дефекации. Ректороманоскопически выявляются признаки выраженного катарального воспаления, на фоне которого нередко видны очаговые изменения: геморрагии, эрозии или язвы.

Таблица 1.14

Классификация шигеллеза (В. И. Покровский, Н. Д. Ющук, 1994)

Форма	Клинический вариант	Тяжесть течения	Особенности течения	Этиология
Острая дизентерия	Колитический	Легкая, среднетяжелая, тяжелая	Стертое, затяжное	Шигеллы любого из перечисленных видов: Зонне, Флекснера, Бойда, Григорьева—Шиги, Ларджа—Сакса, Штутцера—Шмитца
	Гастроэнтероколитический	Легкая, среднетяжелая с обезвоживанием I–II степени, тяжелая с обезвоживанием III–IV степени		
	Гастроэнтеритический	Легкая, среднетяжелая с обезвоживанием I–II степени, тяжелая с обезвоживанием III–IV степени		
Хроническая дизентерия			Рецидивирующее, непрерывное	
Шигеллезное бактерионосительство			Субклиническое, реконвалесцентное	

При гастроэнтероколитическом варианте в начальный период болезни обычно доминируют симптомы общей интоксикации и явления гастроэнтерита (тошнота, повторная, часто многократная рвота, обильный водянистый стул), что напоминает клинику пищевой токсикоинфекции. Затем на первый план выступает клиника энтероколита.

Гастроэнтеритический вариант очень близок по течению начальному периоду гастроэнтероколитического варианта. Отличие заключается в том, что доминирования энтероколита в более поздние сроки болезни не наблюдается, а изменения толстой кишки, выявляемые при ректороманоскопии, менее выражены. Ведущими являются клинический симптом гастроэнтерита и признаки обезвоживания.

Диагностика. Диагноз дизентерии выставляется на основании анализа клинико-эпидемиологических данных, а также учета результатов лабораторных и инструментальных исследований. Клинически диагноз дизентерии может быть установлен только в случаях колитического варианта течения болезни, основными симптомами которого являются острое начало с появлением схваткообразной боли в левой подвздошной области и скудного стула с примесью большого количества свободно лежа-

щей слизи с прожилками крови, наличие тенезмов, а также уплотненной болезненной сигмовидной кишки, повышенной температуры тела до 38–39°C и других признаков общей интоксикации. Имеет значение уплотнение и умеренная болезненность сигмовидной кишки. Для уточнения диагноза в неподтвержденных лабораторными данными случаях целесообразно прибегать к ректороманоскопии, при которой обычно выявляется катаральное воспаление слизистой оболочки дистального отдела кишечника. В отдельных случаях обнаруживаются единичные геморрагии и эрозии. Наиболее достоверным и распространенным методом лабораторного подтверждения диагноза дизентерии является выделение копрокультуры шигелл. При дизентерии, вызванной шигеллами Григорьева—Шиги, имеет значение выделение гемокультуры. В случаях гастроэнтеритов предположительно дизентерийной этиологии целесообразно бактериологическое исследование промывных вод желудка.

Забор материала для бактериологического исследования следует проводить до начала этиотропного лечения, помня при этом, что частота положительных результатов зависит от кратности проведенных анализов и сроков обследования больного.

Диагноз может быть подтвержден также серологическими методами. Из них наиболее широко используется на практике РНГА со стандартными эритроцитарными диагностикумами. Диагностическим считается ее положительный результат при условии нарастания титра антител в 4 раза при повторном исследовании с интервалом 7–10 дней. В последние годы стали использовать такие высокочувствительные серологические методы определения антител и антигенов, как ИФА, реакция коаггутинации. Возможно применение с целью определить концентрацию антигенов в крови и моче больных таких известных методов, как реакция агрегатгемагглютинации и связывания комплемента (РСК).

Лечение. Сегодня признается, что степень антибактериальной резистентности, несомненно, является составной частью биологической характеристики возбудителей. В первые годы использования химиотерапевтических средств для лечения больных дизентерией (40–50-е годы XX в.) высказывались предположения о том, что с помощью этих лекарств можно будет не только решить проблему купирующей терапии, но и добиться стерилизующего эффекта при данной патологии. И хотя вскоре надежды на стерилизующую этиотропную терапию не оправдались, клинический эффект химиотерапии больных дизентерией, особенно при тяжелых формах болезни, оказался настолько значительным, что использование антибиотиков стало традиционным. Однако продолжительность и многократность курсов химиотерапии без учета формы заболевания, постоянные попытки поисков новых препаратов, отношение к антибактериальным препаратам как к своего рода панацее, не имеющей предела активности, использование новых комбинаций средств, в т. ч. и мощных антибиотиков широкого спектра действия, шаблонное их применение создали серьезные проблемы в терапии шигеллезов. Проведенные исследования по чувствительности к антибактериальным препаратам (левомицетину, тетрациклину, неомицину, ампициллину, фуразолидону и др.) штаммов шигелл в 70–80-х годах XX в. уже позволили установить, что имеет место постепенный рост числа резистентных штаммов к терапевтическим концентрациям фуразолидона и энтеросептола. Так, в 1970–1974 гг. 1 и 6 % штаммов шигелл Зонне были резистентны соответственно к фуразолидону и энтеросептолу, а в 1979–1980 гг. указанные показатели уже равнялись — 21 и 39 % соответственно.

Обращают на себя внимание значительные колебания уровня резистентности шигелл в зависимости от серовара и географического региона выделенных штаммов. Так,

среди микроорганизмов, выделенных в Гонконге в период с 1986 по 1995 г., наблюдался рост резистентности *S. flexneri* к ампициллину (56,9–89,4 %), ингибиторзащищенным пенициллинам (50,8–88,3 %), налидиксовой кислоте (0–59,6 %), ципрофлоксацину (0–2,1 %), триметоприму (16,9–90,4 %). При этом *S. sonnei* проявляла значительно меньшую резистентность к большинству из отмеченных препаратов. Чувствительность к ампициллину (35,6–36,4 %), амоксициллин/клавулановой кислоте (23,5–30,3 %), хлорамфениколу (15,2–35,3 %) оставалась почти неизменной на протяжении 10 лет. Но при этом отмечен ощутимый рост числа устойчивых штаммов к таким препаратам, как налидиксовая кислота (0–53,4 %), триметоприм (35,3–60,6 %). В то же время все штаммы шигелл, выделенные в Танзании, Пакистане и ряде других стран, были в 100 % случаев чувствительны к цефалоспорином III поколения, налидиксовой кислоте и ципрофлоксацину. Резистентность же к ампициллину (16–97 %), хлорамфениколу (14–73 %), триметоприму (24–97 %), тетрациклину (62–100 %) колебалась в очень широких пределах. Следует обратить внимание, что распространение резистентности к отдельным препаратам, как правило, сопровождается появлением и распространением полирезистентных штаммов как среди *S. sonnei*, так и *S. flexneri*. При этом установлено, что резистентность к ампициллину в 30–79 % случаев сочетается с таковой к хлорамфениколу, тетрациклину, сульфаниламидам. В последние годы появились данные о выделении энтеробактерий, проявляющих устойчивость к фторхинолонам, в частности к ципрофлоксацину, хотя число таких штаммов не превышает 2,5 %.

В лечении больных шигеллезом необходимо руководствоваться клинико-эпидемиологическими данными, что и явилось основой для разработки нами алгоритма этиотропной терапии заболевания (рис. 1.3). Согласно предложенному алгоритму, при определении показаний к назначению антимикробных средств основное значение имеет клиническая форма заболевания (наличие гемоколита). Для выбора препарата важны микробиологические (результаты мониторинга резистентности шигелл), эпидемиологические данные и возраст больного. При этом при спорадических случаях заболевания целесообразно использование препаратов, к которым чувствительны оба вида шигелл. В настоящее время в качестве препарата выбора может быть рекомендован ципрофлоксацин взрослым и налидиксовая кислота или цефалоспорины III поколения детям.

При вспышках заболевания, где основным этиологическим агентом, как показали проведенные исследования, является *S. sonnei*, может использоваться гораздо более широкий арсенал средств. При этом, как правило, в назначении препарата можно ориентироваться на чувствительность клинического изолята, вызвавшего заболевание, с учетом частоты и характера побочных реакций. Это особенно важно при лечении больных с гемоколитом, нуждающихся в этиотропной терапии. При наличии у больного симптомов инвазивной диареи допускается постановка клинического диагноза дизентерии. Однако следует учитывать, что шигеллы являются не единственным этиологическим агентом инфекционных заболеваний, сопровождающихся поражением толстого кишечника. Данное обстоятельство имеет особое значение при постановке диагноза у детей в связи с возможностью эшерихиоза, вызванного энтерогеморрагическими кишечными палочками O157. Следует учитывать, что при данном заболевании эффективность этиотропной терапии в настоящее время не доказана. При этом активно используемые в клинической практике при лечении больных шигеллезом препараты, например ко-тримоксазол и фуразолидон, способствуют высвобождению шигоподобного токсина *E. coli*, являющегося причиной такого грозного осложнения при эшерихиозе, как гемолитико-уремический синдром. Учитывая это обстоятельство, а также

определенную нами низкую клиническую эффективность ко-тримоксазола и фуразолидона, их можно применять лишь при лечении больных с точно установленным возбудителем заболевания и высокой его чувствительностью к данным препаратам.

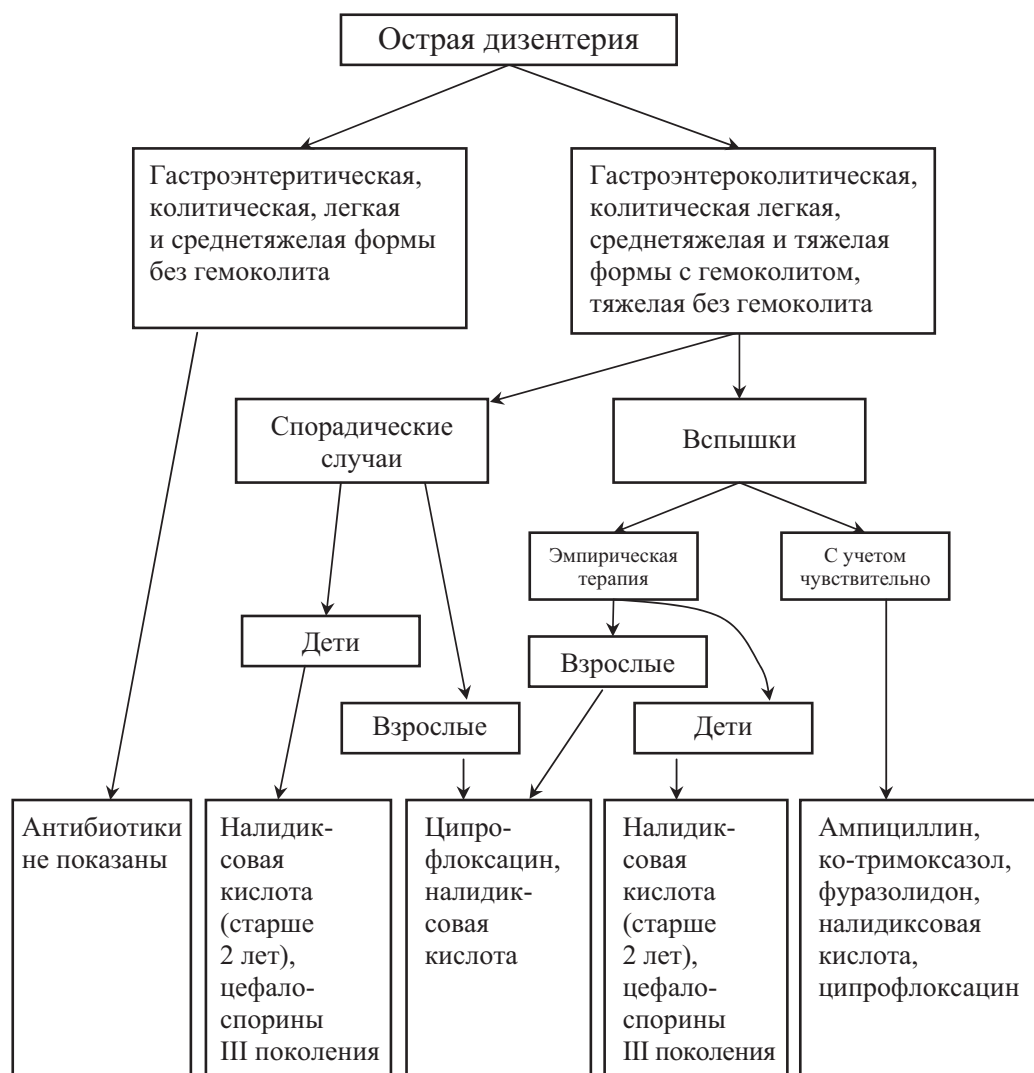


Рис. 1.3. Алгоритм антибактериальной терапии шигеллезов

В связи с этим для эмпирического лечения шигеллезов при наличии показаний к антибактериальной терапии целесообразны фторхинолоны (ципрофлоксацин по 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 3–5 дней). У детей старше 2 лет можно применять налидиксовую кислоту в дозе 5 мг/кг в сутки. При лечении детей более младшего возраста возможно использование цефалоспоринов III поколения (цефотаксим 50 мг/кг в сутки в 2–3 приема, цефтриаксон 50 мг/кг в сутки в 1–2 приема). Длительность терапии 3–5 дней. Во время вспышек, причиной которых чаще всего является *S. sonnei*, после определения чувстви-

тельности можно применять ампициллин, фуразолидон и другие препараты при наличии к ним чувствительности у микроорганизма, явившегося причиной вспышки.

Кроме использования фторхинолонов в лечении больных шигеллезами, имеются убедительные исследования, показавшие возможность применения азитромицина. Так, результаты двойного слепого исследования в Бангладеш, показали, что клиническая эффективность азитромицина составила 82 %, ципрофлоксацина — 89 %, бактериологическая — 94 и 100 % соответственно. Различия были статистически недостоверны. Необходимо отметить, что из 70 шигелл все были чувствительны к азитромицину и ципрофлоксацину, но только 20 % были чувствительны к ко-тримоксазолу, 27 % — к ампициллину и 47 % — к налидиксовой кислоте (W. A. Khan, C. Seas, U. Dhar et al., 1996). Это указывает на возможность применения азитромицина в лечении больных шигеллезами, причем в педиатрии он может быть препаратом выбора. Необходимо отметить, что назначение антибиотиков показано при тяжелых гастро- и энтероколитических формах шигеллеза, а также при легких и тяжелых формах заболеваний, сопровождающихся гемоколитом.

Назначение антибактериальных препаратов бактериовыделителям шигелл абсолютно противопоказано, т. к. влечет за собой отрицательный эффект: развивается дисбактериоз, снижается иммунобиологическая реактивность организма, задерживаются сроки выздоровления, эрадикации возбудителя.

Если в клинической картине болезни преобладают симптомы гастроэнтерита, применение антибактериальных препаратов нецелесообразно: достаточная патогенетическая терапия позволяет обеспечить полный терапевтический эффект, а антибиотики обуславливают задержку клинического выздоровления и бактериологической санации организма.

Патогенетическая терапия при шигеллезах проводится по тем же принципам, что и при лечении больных сальмонеллезом.

Больных, перенесших дизентерию, выписывают после клинического выздоровления. Все лица из декретированной группы выписываются после однократного отрицательного бактериологического посева. При хронической дизентерии выписка проводится после стихания обострения, исчезновения токсикоза, стойкой (в течение 10 дней) нормализации стула и отрицательного результата однократного бактериологического исследования, проводимого не ранее чем через 2 дня по окончании лечения.

Больные подлежат диспансерному наблюдению сроком от 3 до 6 мес.

Профилактика. Основой профилактики являются санитарно-гигиенические мероприятия, направленные на контроль за системой водоснабжения, общественным питанием, а также выявление, изоляция и лечение больных и бактерионосителей. Для предупреждения распространения шигеллеза за лицами, находившимися в контакте с больным, устанавливается медицинское наблюдение в течение 7 сут. При выявлении больного дизентерией в организованном коллективе контактные с ним лица подвергаются контрольному бактериологическому исследованию. Специфическая профилактика не разработана.

1.1.4. Эшерихиозы

Определение. Механизм патогенности диареогенных *E. coli* сопряжен с рядом их биологических свойств, с учетом которых патогенные эшерихии классифицированы на 5 категорий: энтеротоксигенные (ЭТКП), энтероинвазивные (ЭИКП), энтеропато-

генные (ЭПКП), энтерогеморрагические (ЭГКП) и энтероагрегативные кишечные палочки (ЭАГКП). Эшерихиоз, обусловленный ЭТКП, — это острая кишечная инфекция холероподобного течения, протекающая с поражением тонкой кишки без выраженного синдрома интоксикации, получившая название диареи путешественников.

Этиология. Возбудители эшерихиоза относятся к виду *Escherichia coli*, роду *Escherichia*, семейству *Enterobacteriaceae*, представляют собой грамотрицательные подвижные и неподвижные палочки (0,5–0,8×1,5–3,0 мкм), что связано с наличием или отсутствием у них перитрихально расположенных жгутиков.

Эпидемиология. Наиболее частым источником инфекции являются больные со стертыми формами эшерихиоза, меньшее значение придается реконвалесцентам и носителям. Значимость последних резко возрастает, если они имеют отношение к приготовлению и реализации продуктов. Эшерихиозы относятся к заболеваниям с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя. Ведущим является пищевой путь. Нередко заражение происходит при употреблении инфицированного молока и молочных продуктов.

Вторым по значимости является водный путь передачи. Для некоторых штаммов, в частности O124, возможен контактно-бытовой путь распространения заболевания, в связи с этим в детских коллективах распространение инфекции может происходить через загрязненные предметы ухода, игрушки, через руки больных матерей и персонала. Спорадические и даже эпидемические вспышки в основном вызывают ЭИКП и ЭГКП. Однако контагиозность их значительно меньше, чем при шигеллезе. Заболевания, вызванные ЭТКП, встречаются в основном в регионах с жарким влажным климатом и чаще среди детей до 2 лет. Выделение возбудителя больными обычно не превышает 7–10 дней, продолжаясь в отдельных случаях до 3 нед.

Патогенез. Разрушение эшерихий в кишечнике приводит к высвобождению эндотоксина липополисахаридной природы, что обуславливает общеинтоксикационный синдром.

ЭТКП (O6, O8, O15, O20, O25, O27, O63, O78, O115, O148, O159 и др.) вырабатывают энтеротоксин (подобный холерогену), фактор колонизации (с помощью которого осуществляют прикрепление и колонизацию эпителия слизистой оболочки тонкой кишки) и вызывают холероподобные заболевания у детей и взрослых. Заражающая доза ЭТКП — 10^8 – 10^{10} микробных клеток. Действие энтеротоксина проявляется главным образом в проксимальном отделе тонкой кишки, в результате чего активно секретруется жидкость с низким содержанием белка и большим количеством электролитов, которая не успевает реабсорбироваться в толстой кишке, и развивается водянистая диарея.

Патологическое действие ЭИКП (O124 и O151) заключается во внедрении возбудителя в эпителиальные клетки толстой кишки, что приводит к воспалению и образованию эрозий кишечной стенки, появлению в испражнениях слизи, примеси крови и полиморфно-ядерных лейкоцитов. В результате повреждения эпителия в кровь пациентов всасываются эндотоксины бактерий. ЭИКП не продуцируют экзотоксины, заражающая доза — 5 – 10^5 микробных клеток.

Патогенез заболеваний, вызванных ЭПКП, остается полностью неизученным. ЭПКП вызывают колиэнтерит у детей, заражающая доза — 10^5 – 10^{10} микробных клеток.

При заражении ЭГКП развивается дизентериеподобное заболевание. ЭГКП (*E. coli* O157:H7 и др.) продуцируют SLT (Shiga-like toxin), вызывающий разрушение клеток эндотелия мелких кровеносных сосудов кишечной стенки, преимущественно в проксимальных отделах толстой кишки. Образующиеся сгустки крови и выпадение фиб-

рина приводят к нарушению кровоснабжения кишки, появлению крови в стуле, развивается ишемия кишечной стенки вплоть до некроза. У ряда пациентов наблюдается тяжелое осложнение в виде гемолитического уремического синдрома.

ЭАГКП могут вызывать заболевания главным образом у лиц с ослабленным иммунитетом. Они обладают способностью колонизировать эпителий тонкой кишки. Вызванные ими заболевания у взрослых и детей протекают легко, но длительно, что связано с прочным закреплением бактерий на поверхности эпителиальных клеток.

Клиника. Инкубационный период составляет 16–72 ч. Как правило, заболевание начинается остро. Больные ощущают общую слабость, появляется головокружение, разлитая боль в животе схваткообразного характера. Живот вздут, при пальпации малоболезненный, определяется сильное урчание. Температура тела нормальная или субфебрильная. Появляется частый, жидкий, обильный стул, который быстро становится бескаловым, водянистым, без зловонного запаха. Некоторых больных беспокоит тошнота и повторная рвота вначале съеденной пищей, затем мутной белесоватой жидкостью. Заболевание может иметь как легкое, так и тяжелое течение. Тяжесть состояния определяется степенью обезвоживания. Иногда болезнь протекает молниеносно с быстрым развитием экзикоза.

Эшерихиоз, вызываемый ЭИКП, протекает с симптомами общей интоксикации и преимущественным поражением толстой кишки.

Инкубационный период продолжается 6–48 ч. Заболевание начинается остро, появляется озноб, общая слабость, разбитость, головная боль, снижение аппетита, боль в мышцах конечностей. В то же время нередко самочувствие пациентов на протяжении заболевания сохраняется относительно хорошим. Через несколько часов от начала заболевания отмечаются симптомы поражения ЖКТ.

Начальная непродолжительная водянистая диарея сменяется колитическим синдромом. Боль в животе локализуется преимущественно в нижней части живота, сопровождается ложными позывами на дефекацию. Стул учащается до 10 раз в сутки, редко больше, испражнения имеют кашицеобразную или жидкую консистенцию, содержат примесь слизи, а иногда и крови. При более тяжелом течении болезни испражнения теряют каловый характер, состоят из одной слизи и крови. Толстая кишка в дистальном отделе или на всем протяжении спазмирована, уплотнена и болезненна.

При ректороманоскопии выявляется катаральный, реже катарально-геморрагический или катарально-эрозивный проктосигмоидит. Болезнь характеризуется кратковременным и доброкачественным течением. Лихорадка сохраняется в течение 1–2 дней, реже 3–4 дня. Через 1–2 дня стул становится оформленным, без патологических примесей. Спазм и болезненность толстой кишки при пальпации исчезают в большинстве случаев к 5–7-му дню болезни. Полное восстановление слизистой оболочки толстой кишки наступает к 7–10-му дню болезни.

Эшерихиозы, вызванные ЭПКП, протекают в виде различной тяжести энтеритов, энтероколитов, а у новорожденных и недоношенных детей — и в септической форме.

Кишечная форма у детей характеризуется острым началом, повышением температуры тела (38–39 °С), вялостью, повышенной раздражительностью, рвотой, водянистым стулом желтого или оранжевого цвета с небольшим количеством прозрачной слизи. Септическая форма заболевания у детей протекает с выраженными симптомами общей интоксикации, повышением температуры тела, анорексией, срыгиванием, рвотой, возникновением множественных гнойных очагов. При этом кишечный синдром может быть мало выраженным.

Эшерихиоз, вызываемый ЭГКП, характеризуется интоксикацией и преимущественным поражением проксимального отдела толстой кишки. Наиболее изучены клинические проявления заболеваний, вызванных ЭГКП O157:H7. Инкубационный период длится 2–4 сут. Начало заболевания острое. Общая интоксикация не выражена. Подъем температуры тела отсутствует или незначительный. Преобладающим в первые сутки заболевания является синдром энтероколита (стул жидкий водянистый до 4–5 раз в день без примеси крови). В дальнейшем развивается выраженный геморрагический колит, проявляющийся сильной болью в животе, тенезмами, частым жидким стулом с примесью крови, но при отсутствии полиморфно-ядерных лейкоцитов. У 3–5 % пациентов через 6–8 дней от начала заболевания развивается гемолитико-уремический синдром или тромботическая тромбоцитопеническая пурпура. Летальность в этих случаях достигает 3–7 %. При ректороманоскопии выявляется катарально-геморрагический, эрозивно-геморрагический проктосигмоидит, реже — катаральный.

Диагностика. Точная диагностика возможна лишь при использовании бактериологических, реже серологических методов исследований. Посев (испражнения, рвотные массы) проводят на среды Плоскирева, Эндо, Левина, а также на среду обогащения Мюллера.

Для решения вопросов об этиологической роли возбудителя в возникновении кишечной инфекции необходимо учитывать следующие критерии:

- выделение эшерихий определенных сероваров, относящихся к ЭПКП, ЭИКП, ЭТКП, ЭГКП или ЭАгКП, в монокультуре в сочетании с непатогенными сероварами;
- выделение ЭТКП в большом количестве (не менее 10^6 колоний на 1 г фекалий); ЭТКП должны преобладать над представителями прочей условно-патогенной флоры кишечника.

Серологические исследования возможны при постановке РА с аутокультурой при нарастании титра антител в 4 раза и более в динамике заболевания.

Лечение. К истинной инвазии способны только энтероинвазивные *Escherichia coli*, что и определяет назначение антибиотиков только для эшерихиозов данной группы. Однако и в этом случае при легких и стертых формах антибиотики не применяются. Чувствительность эшерихий, явившихся причиной инвазивных диарей, на территории нашей республики сходна с чувствительностью *S. sonnei*. В связи с этим показания и выбор антибактериальной терапии аналогичны.

При эшерихиозах, вызванных ЭПКП, ЭАгКП, ЭТКП, клиническая картина которых обусловлена развитием типичной секреторной диареи, антибиотики не применяются. Патогенетическая терапия проводится по тем же принципам, что и при лечении больных сальмонеллезом. Механизмы развития патологического процесса при относительно новой группе эшерихиозов, вызванных ЭГКП (серотип O157:H7), являются не до конца ясными. Основная роль в патогенезе заболевания отводится действию шигоподобного токсина. Целесообразность антибактериальной терапии сомнительна. Эффективность лечения определяется своевременностью диагностики и проведением адекватной патогенетической терапии. Антибактериальные препараты, особенно антибиотики широкого спектра действия, применяют только по индивидуальным показаниям. При тяжелом течении применяют цефотаксим по 1–2 г 3 раза в сутки, ципрофлоксацин или офлоксацин по 0,2 г внутривенно 2 раза в сутки. Курс лечения 5–7 дней.

Профилактика. Профилактика заключается в соблюдении санитарно-гигиенических требований на объектах пищевой промышленности и водоснабжения. Специфическая профилактика не разработана.

1.1.5. Пищевая токсикоинфекция

Определение. Пищевые токсикоинфекции (ПТИ) — обширная группа острых кишечных инфекций, развивающихся после употребления в пищу продуктов, инфицированных патогенными или условно-патогенными микроорганизмами. Клинически эти болезни характеризуются внезапным началом, сочетанием синдромов интоксикации, гастроэнтерита и частым развитием обезвоживания. Диагноз ПТИ является собирательным и объединяет ряд этиологически разных, но патогенетически и клинически сходных болезней.

Этиология. ПТИ вызываются чаще всего условно-патогенными микроорганизмами (*Proteus vulgares*, *mirabilis*, энтерококки), энтеротоксическими штаммами стафилококка, стрептококка (β -гемолитические стрептококки группы А), споровыми анаэробами (*Bac. cereus*), галофильными вибрионами (*Vibrio parahaemolyticus*) и др. Условно-патогенные бактерии довольно широко распространены в окружающей среде, и большинство из них обитает в кишечнике здоровых лиц в виде сапрофитов. Для развития заболевания требуется ряд способствующих факторов как со стороны микроорганизма (достаточная доза, соответствующая вирулентность и т. п.), так и макроорганизма (сниженная сопротивляемость организма, наличие сопутствующих заболеваний и др.). Под действием различных внешних факторов условно-патогенные бактерии быстро меняют такие биологические свойства, как вирулентность, патогенность, чувствительность к антибактериальным препаратам и др., что необходимо учитывать при трактовке вопросов этиопатогенеза данных заболеваний.

Эпидемиология. Источником ПТИ стафилококковой этиологии являются люди, страдающие гнойными инфекциями (панариций, фурункулёз, пародонтоз, стафилококковые антигены, пневмонии и др.), и животные (коровы, овцы, лошади, олшцы) с маститами.

Эпидемическую опасность представляют как больные манифестными формами, так и бактериовыделители.

Возбудители других ПТИ — *Cl. perfringens*, *Bac. cerus*, *Pr. vulgaris mirabilis* и др. — выделяются с испражнениями людей и животных. Путь заражения — алиментарный. Попадая в пищевые продукты, указанные возбудители размножаются в них, одновременно накапливаются токсичные вещества, что и служит причиной заболевания. Болезнь может протекать как в виде спорадических случаев, так и вспышек. Она регистрируется в течение всего года, но несколько чаще в теплое время, когда имеются благоприятные условия для размножения возбудителей в пищевых продуктах.

Патогенез. Возбудители ПТИ способны продуцировать токсины как в пищевых продуктах, так и в организме человека. При разрушении возбудителей в ЖКТ образуются дополнительные порции различного рода токсичных веществ. На массивное попадание в ЖКТ человека возбудителей и токсичных продуктов организм отвечает описанной ниже стереотипной реакцией.

Действие комплекса токсинов обуславливает местные изменения ЖКТ (воспалительный процесс, изменение синтеза различных биологических веществ, нарушение моторики), общетоксический синдром (головная боль, гипертермия тела, нарушение деятельности сердечно-сосудистой и нервной систем и др.). Кроме того, нарушается синтез биологически активных веществ (циклического аденозин-3,5-монофосфата (цАМФ) и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), простагландинов, гистамина, кишечных гормонов и др.), которые, в свою очередь, способствуют развитию сложного комплекса

функционально-морфологических изменений, характеризующихся токсическим поражением ЖКТ, сердечно-сосудистой и, в отдельных случаях, нервной систем.

Клиника. Клинические проявления ПТИ очень сходны между собой. Наиболее подробно изучена и описана клиника сальмонеллеза, которая в той или иной форме наблюдается при ПТИ другой этиологии, поэтому целесообразно использовать и классификацию, предложенную для сальмонеллеза. В целом для этой группы болезней характерны короткий инкубационный период, острое начало и бурное развитие заболевания, сочетание признаков поражения ЖКТ и выраженной интоксикации. Существуют некоторые особенности клинической картины, зависящие от вида возбудителя. Так, при стафилококковой этиологии болезнь развивается наиболее остро после очень короткого инкубационного периода (30–60 мин) с появлением тошноты, рвоты, которая у некоторых больных в течение нескольких часов принимает неукротимый характер. Наблюдается сильная режущая боль в животе, напоминающая желудочные колики: она локализуется чаще всего в эпигастрии, реже — в области пупка. При гастроитической форме стафилококковых ПТИ характер стула не меняется. Значительно чаще встречаются, а главное, более быстро развиваются такие симптомы, как адинамия, головокружение, коллапс, цианоз, потеря сознания.

Быстро развившаяся ПТИ, начавшаяся с интенсивной колющей боли в животе, сопровождающейся тошнотой, рвотой и жидким кровавым стулом при нормальной температуре тела, заставляет думать о клостридиальной природе заболевания. Для ПТИ протейной этиологии характерен резкий зловонный запах каловых масс.

Осложнения отмечаются редко, чаще у детей и лиц пожилого возраста и с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. При этом возможно развитие инфекционно-токсического шока, тромбоза сосудов, чаще брыжейки, эндокардита, пиелостита и др.

Диагностика. Диагноз ПТИ ставится на основании данных клинической картины, эпидемиологического анамнеза и лабораторных исследований. Необходимо учитывать, что ряд возбудителей ПТИ нередко выделяется от практически здоровых лиц.

Признание условно-патогенных микробов возбудителями ПТИ должно быть строго аргументировано, для чего необходимо:

а) исключить (с учетом клинико-лабораторных и эпидемиологических данных) другие этиологические факторы;

б) подтвердить этиологическую роль предполагаемого возбудителя путем его выделения из материала от больных и предполагаемых пищевых продуктов, массивного роста возбудителя, а также положительными результатами реакции с аутоштаммами возбудителей и нарастанием титра антител в динамике болезни. При сборе эпидемиологических данных следует обратить внимание на одномоментность заболевания группы людей, связь заболевания с употреблением одних и тех же продуктов. При этом необходимо также учитывать характер употребляемой пищи, время, прошедшее с момента ее принятия до появления характерных клинических симптомов у большинства больных, наличие у лиц, имеющих отношение к приготовлению, транспортировке, хранению пищи, инфекционных заболеваний, в т. ч. стафилококковых поражений кожи. Окончательное установление диагноза возможно только при сочетании характерной клинической картины и лабораторного подтверждения. Однако в абсолютном большинстве случаев диагноз остается этиологически нерасшифрованным и болезнь расценивается как ПТИ.

Лечение. С целью удаления инфицированных продуктов, возбудителей и их токсинов показано промывание желудка, дающее наибольший эффект в первые часы

заболевания. Однако при наличии тошноты и рвоты эта процедура может проводиться и в более поздние сроки. Промывание проводится 2% раствором бикарбоната натрия или 0,1% перманганата калия. В случае отсутствия этих растворов может быть использована вода. Промывание следует проводить до отхождения чистых промытых вод. Лучше применять желудочный зонд. Затем назначается горячий сладкий чай, обильное питье солевых растворов, согревание конечностей (грелки к ногам). Для перорального приема наибольшее распространение получила жидкость следующего состава: натрия хлорида — 3,5 г, калия хлорида — 1,5 г, бикарбоната натрия — 2,5 г, глюкозы — 20 г на 1 л питьевой воды. Раствор дают пить небольшими порциями или вводят через назогастральный зонд. Количество питьевой жидкости должно соответствовать ее потерям.

С целью дезинтоксикации и восполнения потерь воды и электролитов у больных с обезвоживанием показано внутривенное введение солевых растворов: трисоль, квартасоль и др. Этиотропная терапия при гастроинтестинальных формах ПТИ нецелесообразна; при развитии септического состояния показаны ампициллин, левомицетин, полимиксин М и др.

Важное значение имеет лечебное питание. Оно заключается в устранении из рациона продуктов, способных оказывать раздражающее действие на ЖКТ. В острый период болезни рекомендуются супы, неконцентрированные бульоны, блюда из рубленного или протертого мяса, отварная нежирная рыба, омлеты, каши, картофельное пюре, кисели, сливочное масло, подсушенный белый хлеб, сухое печенье, чай. Для коррекции и компенсации пищеварительной недостаточности применяют ферменты и ферментные комплексы — пепсин, панкреатин, фестал, дегистал и др. — в течение 7–15 дней. Для восстановления нормальной микрофлоры кишечника показаны колибактерин, лактобактерин, бификол, бифидумбактерин и др.

Прогноз — благоприятный. Летальные исходы наблюдаются редко, главным образом при развитии септических осложнений.

Профилактика. Профилактика проводится в общегосударственном масштабе путем создания высокомеханизированных предприятий пищевой промышленности, разработки и внедрения в практику современных методов обработки и хранения продуктов. Важен санитарный контроль на пищевых предприятиях. Лица, больные ангины, пневмониями, гнойниковыми поражениями кожи и другими инфекционными болезнями, отстраняются от работы на пищевых предприятиях до полного излечения. В целях профилактики важен также санитарный и ветеринарный контроль за санитарным состоянием молочных ферм и здоровьем коров (стафилококковые маститы, гнойничковые заболевания и т. д.). Специфическая профилактика не разработана.

1.1.6. Кишечный иерсиниоз

Определение. Острое инфекционное заболевание, характеризующееся преимущественным поражением ЖКТ и выраженной токсико-аллергической симптоматикой.

Этиология. Возбудитель иерсиниоза *Y. enterocolitica* относится к семейству *Enterobacteriaceae*, роду *Yersinia*. Иерсинии — грамотрицательные палочки. Они растут на обычных и обедненных питательными веществами средах.

При разрушении микробных клеток выделяется эндотоксин. Многие штаммы возбудителя продуцируют экзотоксин (термостабильный энтеротоксин). *Y. enterocolitica* способна к адгезии, инвазии и внутриклеточному размножению.

Иерсинии относятся к психрофилам. При температуре холодильника (4–8 °С) они способны длительно сохраняться и размножаться на овощах, корнеплодах и других пищевых продуктах. Чувствительны к действию обычных дезинфектантов.

Эпидемиология. Возбудитель иерсиниоза широко распространен в природе. Он обнаруживается в почве, воде, выделяется из организма многих видов животных. Однако основным источником возбудителя в природе — мелкие грызуны. Другим резервуаром иерсиний является почва, что связано с загрязнением испражнениями животных и с наличием у иерсиний сапрофитических свойств. Основным источником инфекции для человека являются домашние животные и синантропные грызуны. Большой человек и бактериовыделитель имеют несравненно меньшее значение.

Основной путь распространения инфекции — пищевой. Факторами передачи иерсиний чаще всего являются овощи, корнеплоды, мясные продукты, молоко, вода.

Заболевание встречается во всех возрастных группах, но чаще у детей первых лет жизни. Сезонный подъем заболеваемости отмечается в холодное время года с пиком в ноябре.

Иерсиниоз протекает в виде спорадических и групповых заболеваний.

Патогенез. При иерсиниозе в результате попадания возбудителя в ЖКТ возникает острое кишечное заболевание типа ПТИ или энтероколита. В дальнейшем иерсинии могут проникать в слизистую оболочку кишечника, чаще в области илеоцекального угла, и вызывать воспалительный процесс в аппендиксе, тонкой кишке или куполе слепой кишки, а при проникновении в регионарные лимфатические узлы — мезентериальный лимфаденит.

Микробы из первичных очагов могут попадать в кровяное русло, что ведет к септицемии и сепсису или проникновению возбудителя в отдельные органы (печень, селезенка, мозговые оболочки, почки), где возникают воспалительные реакции. На фоне инфекционного процесса развивается токсикоз и аллергия. В связи с этим клинически регистрируются различные формы проявления иерсиниоза.

Клиника. Кишечный иерсиниоз характеризуется преимущественным поражением ЖКТ, хотя могут развиваться и другие формы заболевания с явлениями интоксикации и бактериемии.

Инкубационный период колеблется от 1 до 4 сут (чаще 1–2 дня). Заболевание начинается остро. Температура тела почти у всех больных повышается до 38–39 °С. Длительность лихорадки обычно не превышает 5–7 дней. Выражены симптомы общей интоксикации: озноб, головная боль, потливость, боль в мышцах и суставах. Заболевание может протекать как легко и атипично, так и тяжело в виде генерализованных и септических форм.

В зависимости от выраженности локальных изменений выделяют следующие клинические формы кишечного иерсиниоза: локализованные (гастроэнтерит, энтероколит, энтерит, острый терминальный илеит, мезаденит, аппендицит), генерализованные (желтушная, артритическая, экзантематозная, менингеальная, септическая, смешанная), стертые формы и бактериовыделение.

Гастроэнтеритическая форма — наиболее часто встречающаяся, протекает как ПТИ или дизентериеподобное заболевание. Заболевание начинается остро, с сильной боли в животе схваткообразного характера различной локализации, чаще в нижних отделах справа, иногда в пупочной области, или разлитого характера без четкой локализации. У некоторых больных может быть тошнота и рвота, жидкий стул от 2–3 до 8–10 раз в сутки, иногда со слизью и кровью, зловонным запахом.

Аппендикулярная форма характеризуется сочетанием симптомов общей интоксикации с болью в илеоцекальной области. Иногда им предшествуют явления гастроэн-

терита. Повышается температура тела до 38–39 °С, выраженная локальная болезненность в правой подвздошной области, появляются симптомы раздражения брюшины, нейтрофильный лейкоцитоз в периферической крови. В таких случаях часто ставят диагноз острого аппендицита и больные поступают в хирургическое отделение. При операции находят воспалительные изменения органов илеоцекальной области (подвздошной, слепой кишки, аппендикса, регионарных мезентериальных лимфатических узлов), которые могут быть изолированными или комбинированными.

Септическая форма протекает как генерализованная инфекция, начинается остро или после предшествующей диареи и боли в животе. Она возникает при резком снижении защитных сил организма: у пожилых лиц, больных сахарным диабетом, болезнями печени и крови, получавших цитостатические препараты или стероидные гормоны, и т. д. Заболевание длительное, часты рецидивы и обострения. Отмечаются ознобы, чередующиеся профузными потами, резко выражены симптомы общей интоксикации, возможны увеличение печени и селезенки, нарастающая анемия и желтуха.

Желтушная форма характеризуется наличием желтухи, болезненностью в правом подреберье, увеличением печени, гипербилирубинемией и гиперферментемией в крови, т. е. явлениями острого паренхиматозного гепатита. Желтуха держится 3–5 дней, затем начинает быстро исчезать, и наступает выздоровление.

Артритическая форма проявляется поражением суставов. Полиартрит характеризуется болью, отеками и ограничением подвижности суставов на фоне предшествующей лихорадки, диареи, боли в животе. В процесс вовлекается 2–4 сустава, как правило голеностопные, межфаланговые. Продолжительность болезни 1–3 нед.

Стертые формы выявляются лабораторным путем. Они характеризуются слабой выраженностью и даже отсутствием некоторых клинических признаков иерсиниоза. Обычно больные к врачу не обращаются. Диагностируется, как правило, в очагах иерсиниоза.

Диагностика. В диагностике применяется бактериологический метод, при котором материалом для исследования являются кровь, моча, фекалии и рвотные массы. Применяются современные методы: иммуноблоттинг и полимеразная цепная реакция (ПЦР). Эти методы значительно увеличивают вероятность правильного лабораторного диагноза уже при первом обследовании больного.

Лечение. При лечении более тяжелых, нуждающихся в этиотропной терапии форм заболевания достаточно эффективно применение хлорамфеникола внутрь по 0,5 г 4 раза в сутки. Курс лечения при среднетяжелой форме заболевания 5–7 дней, при тяжелой — до 10 дней. Менее эффективен триметоприм/сульфаметоксазол. Возможно применение ципрофлоксацина по 0,5 г внутрь 2 раза в сутки, цефтриаксона по 1 г 2 раза в сутки внутримышечно.

Профилактика. Основой профилактики является борьба с основным источником и резервуаром инфекции — грызунами, а также раннее выявление больных, что предотвратит внутрибольничные вспышки заболевания. Проводится санитарно-гигиенический надзор за питанием, водоснабжением, хранением пищевых продуктов. Специфическая профилактика не разработана.

1.1.7. Кампилобактериоз

Campylobacter jejuni являются частой причиной диареи. Однако заболевание диагностируется редко. Это связано с трудностью выделения и идентификации данных

микроорганизмов в клинических баклабораториях, а соответственно, и своевременным проведением противоэпидемических мероприятий.

Поражения ЖКТ при кампилобактериозе проявляются в виде легких энтероколитов и колитов с быстрым самопроизвольным выздоровлением.

При необходимости антибактериальной терапии препаратом выбора является эритромицин по 0,25 г 4 раза в сутки в течение 7–8 дней. Возможно использование фторхинолонов: ципрофлоксацин по 0,5 г внутрь 2 раза в сутки или офлоксацин по 0,4 г внутрь 2 раза в сутки в течение 5–6 дней.

Основой профилактики является соблюдение санитарно-гигиенических норм забоя животных, защита продуктов от загрязнения и тщательная термическая обработка мяса. В настоящее время в календарь профилактических прививок внесена вакцина АКДС, которая вводится детям 3-месячного возраста трехкратно с интервалом 30 дней. Первую ревакцинацию АКДС проводят детям на 18-м месяце жизни. Вторая и третья ревакцинации осуществляются АДС-анатоксином на 7-м и 14-м году жизни соответственно. В настоящее время последующие ревакцинации проводятся каждые 5 лет с применением АДС-анатоксина.

1.1.8. Холера

Определение. Холера — антропонозная бактериальная особо опасная острая инфекционная болезнь, вызываемая *Vibrio cholerae*, для которой в типичных случаях характерно обезвоживание вследствие потери жидкости и солей с водянистыми испражнениями и рвотными массами. Относится к числу карантинных конвенционных болезней.

Этиология. Возбудитель холеры *Vibrio cholerae* представляет собой граммотрицательные палочки, имеющие полярно расположенный жгут, который обуславливает их резко выраженную подвижность. Спор и капсул не образует. Располагается параллельно, в мазке напоминает стаю рыб. Хорошо окрашивается анилиновыми красителями. Аэроб, растет при температуре от 10 до 40 °С (оптимум 37 °С). Хорошо растет на щелочных питательных средах (при pH от 7,6 до 9,2). Например, на 1% щелочной пептонной воде через 6 ч наблюдается обильный рост вибрионов, тогда как другие микробы кишечной группы роста почти не дают. Вибрионы вида *Vibrio cholerae* включают два биотипа: классический и eltor. В последние 30 лет до 80 % всех случаев холеры были вызваны вибрионом Эль-Тор.

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: тип Огава (содержит антигенную фракцию В), тип Инаба (содержит фракцию С) и промежуточный тип Гикошима (содержит обе фракции — В и С). Эти серологические типы наблюдаются как у классических вибрионов, так и у биотипа Эль-Тор. Существует 140 серотипов *Vibrio cholerae*, но в настоящее время лишь серотип О1 служит причиной очень тяжелой диареи (так называемая азиатская холера). В 1960-х годах в странах Азии, Африки и Европы получила распространение эпидемия, обусловленная серотипом *Vibrio eltor* (Эль-Тор), считавшимся ранее условно-патогенным. Появившись в 1992 г. в Индии и Бангладеш, новый серотип холерного вибриона О139, известный также под именем «бенгальский», привел к развитию обширной

эпидемии водным путем. Возбудителем седьмой пандемии холеры являются токсигенные штаммы *Vibrio cholerae* серогруппы O1 биовара Эль-Тор, а также, вероятно, *Vibrio cholerae* O139.

Встречаются вибрионы, которые не агглютинируются поливалентной холерной сывороткой O. Это так называемые НАГ-вибрионы, которые не отличаются по морфологическим и культуральным признакам, ферментативной активности от холерных вибрионов, имеют одинаковый с ними Н-антиген, но относящийся к другим O-группам. В настоящее время установлено более 60 серологических O-групп НАГ-вибрионов. Эти вибрионы могут вызывать холероподобные заболевания.

Холерные вибрионы хорошо культивируются в присутствии натрия хлорида на простых щелочных питательных средах. Устойчивы к окружающей влажной среде, на пищевых продуктах могут сохраняться 2–5 дней.

Эпидемиология. В последние годы отмечается увеличение числа стран мира, где регистрируются заболеваемость и вспышки холеры. В отдельных странах СНГ также регистрируются случаи заболевания холерой.

Наиболее неблагоприятными по холере в настоящее время являются:

- на европейском и азиатском континентах: Индия, Лаос, Индонезия, Иран, Ирак, Турция, Афганистан;
- на американском континенте: Боливия, Бразилия, Гватемала, Гондурас, Мексика, Никарагуа, Перу, Сальвадор;
- на африканском континенте: Ангола, Бурунди, Гана, Гвинея, Нигерия, Сомали, Чад, Уганда, Танзания, Сьерре-Леоне.

Все способы передачи холеры являются вариантами фекально-орального механизма. Эпидемии холеры в зависимости от преобладающих путей передачи инфекции могут протекать как водные, контактно-бытовые, пищевые и смешанные. Последние встречаются наиболее часто, т. к., начавшись как водная, эпидемия затем приобретает смешанный характер. Низкий санитарный уровень является основным условием заражения холерой, особенно при войнах, стихийных бедствиях и катастрофах, когда резко ухудшаются санитарно-гигиенические условия размещения, производственной деятельности, водоснабжения и питания людей, усиливается активность механизмов и путей передачи кишечных инфекций. Размеры эпидемической вспышки определяются широтой пользования инфицированными водоисточниками, а также степенью их загрязнения канализационными сбросами. После перенесенной болезни при благоприятном течении инфекционного процесса в организме переболевших вырабатывается иммунитет. Он непродолжителен — повторные случаи заболевания холерой наблюдаются уже через 3–6 мес.

Клиника. По выраженности клинических проявлений различают стертую, легкую, средней тяжести, тяжелую и очень тяжелую формы, определяющиеся степенью обезвоживания.

Степени обезвоживания:

Первая — дегидратация I степени (потери до 3 % массы тела).

Вторая — дегидратация II степени (потери 4–6 % массы тела).

Третья — дегидратация III степени (потери 7–9 % массы тела).

Четвертая — дегидратация IV степени, или декомпенсированное обезвоживание (потери более 10 % массы тела).

В продромальный период, который иногда продолжается 1–1,5 сут, больных беспокоит недомогание, головная боль, общая слабость (60 % случаев), головокружение

(20 %), легкий озноб (30 %), повышение температуры тела до 37,1–38 °С (10 %). В ряде случаев в продроме преобладали вегетососудистые расстройства, потливость, сердцебиение и похолодание конечностей, у отдельных больных наблюдаются кратковременные обмороки. Чаще всего последние бывают вызваны ортостатическим коллапсом вследствие значительного скопления жидкости в просвете кишечника, но еще не привдевшего к поносу.

Дегидратация I степени встречается наиболее часто (50–60 % больных), происходит потеря жидкости в пределах 3 % массы тела. Регистрируется главным образом в середине и в конце эпидемической вспышки.

Нередко у больных с этой степенью дегидратации заболеванию предшествует продромальный период. В большинстве случаев первым симптомом заболевания бывает появление разжиженного стула, который у 69–70 % больных становится водянистым, а у остальных — кашицеобразным или даже оформленным. Как правило, стул у $\frac{2}{3}$ больных не бывает чаще 3 раз в сутки. Однако даже в тех случаях, когда он был более частым (до 10 раз в сутки), испражнения необильные. Рвота имеет место у 40–45 % больных при дегидратации I степени, и только у $\frac{1}{3}$ из них она повторяется более 3 раз. Кожные покровы остаются влажными, обычной окраски. Цианоз губ встречается лишь у 5 % больных. В $\frac{2}{3}$ случаев отмечается сухость слизистой оболочки рта, больных беспокоит жажда, язык сухой, обложен серым налетом. При своевременной водно-солевой и антибактериальной терапии обезвоживание не прогрессирует.

Дегидратация II степени регистрируется у 18–20 % больных. Исходные потери жидкости достигают в объеме 4–6 % массы тела. Заболевание начинается, как правило, остро (80–82 %) с появлением жидкого стула, который очень быстро становится водянистым и в 50 % случаев напоминает рисовый отвар. Необходимо отметить, что частота дефекаций сама по себе не определяет выраженность обезвоживания. У 50–55 % больных дегидратация II степени развивается после 4–10 дефекаций, и только у 20 % частота стула достигает 15–20. Обезвоживание у этих больных объясняется большим объемом потерь при каждой дефекации, а также рано присоединяющейся обильной и повторной рвотой. Рвота наступает произвольно, рвотные массы быстро становятся водянистыми, часто напоминают рисовый отвар, она наблюдается у 65–70 % больных и в $\frac{1}{2}$ случаев бывает более частой, изнурительной, а у 10–12 % больных повторяется более 10 раз. Часто обезвоживание развивается столь стремительно, что его начальные стадии уловить невозможно.

Дегидратация III степени. Клиническая симптоматика и лабораторные изменения, свойственные этой форме холеры, встречаются при потере жидкости, равной 7–9 % массы тела больного. Такая степень дегидратации регистрируется нечасто — у 8,2 % больных. Отчасти это объясняется весьма сходной клинической симптоматикой при III и IV степенях дегидратации. От двух начальных степеней дегидратация III степени отличается наличием всего симптомокомплекса обезвоживания и состоянием неустойчивой компенсации. В то же время от IV степени дегидратации (алгид) она отличается отсутствием вторичных изменений важнейших систем организма и вследствие этого возможностью более быстрой компенсации эксикоза и электролитного дефицита. У подавляющего большинства больных заболевание развивается быстро, и у $\frac{2}{3}$ из них дегидратация III степени развивается уже через 10–12 ч от начала заболевания. Водянистый характер испражнений и большая частота дефекаций уже с первых часов заболевания — отличительные особенности данной формы.

Быстро развивается слабость, которая часто сменяется адинамией. Больных беспокоит неутолимая жажда, нередко они становятся возбужденными, раздражительными, жалуются на тянущую боль и судороги в мышцах, чаще — икроножных. Сознание, как правило, сохранено, состояние прострации при этой степени обезвоживания не встречается.

У этих больных в полной мере выражены все симптомы эксикоза, цианоз кожных покровов, судороги. Судорожные приступы становятся все более продолжительными, сопровождаются болью, охватывают несколько мышечных групп конечностей. Температура у $1/3$ больных достигает субнормальных цифр.

Облик больного значительно изменяется: заостряются черты лица, западают глазные яблоки, нередко они окружены кругами цианотичной окраски (симптом темных очков). Снижение тургора кожи наблюдается у подавляющего числа больных. В отличие от II степени, у больных с III степенью дегидратации кожная складка расправляется более медленно, нередко наблюдается морщинистость и складчатость кожи. Сухость слизистых оболочек полости рта резко выражена, саливация угнетена, губы пересохшие. Иногда наблюдается сухость конъюнктив. Голос значительно изменен и ослаблен. Для III степени дегидратации наиболее характерны речь шепотом, охриплость и появление сиплого голоса.

Циркуляторные нарушения проявляются тахикардией, ослаблением пульса, гипотонией. У 15 % больных бывают обмороки.

Судороги мышц при дегидратации III степени почти никогда не распространяются на мышцы туловища, диафрагму, генерализация их отмечается лишь в пределах мышц конечностей.

Дегидратация IV степени (декомпенсированное обезвоживание) соответствует тяжелой форме холеры — алгидной, развивается при потере жидкости более 10 % массы тела.

На первый план выступают симптомы эксикоза, такие как судороги, снижение тургора кожи, значительная сухость слизистых оболочек, гипотермия, отсутствие периферического пульса и АД, тахипноэ, анурия, афония.

Кожные покровы холодны на ощупь и покрыты потом. Цианоз интенсивный, нередко кисти рук и (особенно) ногтевые ложа, кончик носа, ушные раковины, губы, маргинальные края век приобретают фиолетовую или почти черную окраску. Кожные покровы предплечий, стоп, голеней и туловища также становятся цианотичными, чаще с сероватым оттенком. Лицо больного осунувшееся, черты лица заострены, глаза запавшие, появляются синюшные круги под глазами (симптом темных очков), глазные яблоки повернуты кверху, щеки вваливаются, резко выступают вперед нос, подбородок, скулы — *facies cholericus*. Лицо выражает страдание. Весь облик больного молит о помощи.

При судорогах пальцев и кистей наблюдается спазм в виде «руки акушера». В зависимости от преобладания тонуса сгибателей или разгибателей голени наблюдается поза в виде «конской стопы» либо, напротив, стопа застывает в резко разогнутом положении. Судороги распространяются на мышцы живота, что иногда приводит к болевым ощущениям и напряжению брюшного пресса. В результате тонических сокращений мышц спины и шеи голова у больного запрокидывается. Особенно характерны судорожные сокращения диафрагмы, которые носят клонический характер и вызывают мучительную икоту. Температура тела снижается до 34,5 °С. Кожа теряет эластичность, наблюдается самопроизвольное сморщивание лица, живота и конечностей. Особенно

характерна морщинистость кистей рук — «руки прачек», которая наблюдается у 40–45 % больных с IV степенью дегидратации. Кожная складка иногда не расправляется в течение часа.

Д и а г н о с т и к а . Во время эпидемического подъема диагноз холеры при наличии характерных проявлений болезни трудностей не представляет и устанавливается на основании лишь клинических симптомов.

Диагноз первых случаев холеры в местности, где ее раньше не было, должен быть обязательно подтвержден бактериологически. Основной метод лабораторной диагностики холеры — бактериологическое исследование с целью выделения возбудителя. Серологические методы имеют вспомогательное значение и могут применяться в основном для ретроспективной диагностики. Для бактериологического исследования берут испражнения и рвотные массы. При невозможности доставить материал в лабораторию в первые 3 ч после взятия используют среды-консерванты (щелочная пептонная вода и др.). Материал собирают в индивидуальные, отмытые от дезинфицирующих растворов судна, на дно которых помещают меньший по размеру, обеззараженный кипячением сосуд или листы пергаментной бумаги. Выделения (10–20 мл) с помощью металлических обеззараженных ложек собирают в стерильные стеклянные банки или пробирки, закрывающиеся плотной пробкой. Для активного взятия материала используют ректальные ватные тампоны, трубки.

При обследовании реконвалесцентов и здоровых лиц, контактировавших с источниками инфекции, предварительно дают солевое слабительное (20–30 г магния сульфата). 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. Положительный ответ дают через 12–36 ч, отрицательный — через 12–24 ч. Для серологических исследований используют РА и определение титра вибриоцидных антител. Лучше исследовать парные сыворотки, взятые с интервалом 6–8 дней. Из ускоренных методов лабораторной диагностики холеры используют методы иммунофлюоресценции, иммобилизации, микроагглютинации в фазовом контрасте, РНГА.

Лечение. Обязательная госпитализация больных. Основу лечения составляет патогенетическая терапия — регидратация. Больные холерой не нуждаются в специальной диете и после прекращения рвоты должны получать обычную пищу. Регидратация осуществляется в два этапа. I этап — регидратационный. Основная задача этого этапа — восполнение имеющегося дефицита воды и электролитов на основе признаков дегидратации. II этап — поддерживающий. Задача этого этапа — компенсация потерь жидкости и электролитов вследствие продолжающейся диареи для профилактики дегидратации.

При легких и средней тяжести формах болезни (дегидратация I–II и частично III степени при отсутствии рвоты), которые составляют большинство случаев, как у детей, так и у взрослых предпочтительна оральная регидратация с использованием глюкозно-солевой смеси.

Изучение всасывания воды в кишечнике четко показывает, что хотя поглощение натрия в кишечнике задерживается во время индуцированной токсином секреторной диареи за счет целого ряда механизмов, но транспортный механизм всасывания натрия

с помощью глюкозы не изменяется даже у больных с тяжело протекающей холерой. Кроме того, цитрат (или бикарбонат) и калий во время диареи всасываются независимо от глюкозы, а это, по-видимому, улучшает всасывание натрия и хлоридов. Многочисленные клинические исследования показывают, что водные и электролитные потери, связанные с холерой и другими острыми диареями, можно адекватно заменить оральным путем, используя глюкозно-электролитные растворы оптимальной концентрации. Для наилучшего всасывания при оральном введении электролитов в воде необходимо выполнить несколько требований:

- 1) концентрация глюкозы должна быть 20–30 г (111–165 ммоль) на 1 л, для того чтобы получить максимальное всасывание воды и натрия. Увеличение концентрации может индуцировать осмотическую диарею, т. к. невсосавшаяся глюкоза ферментируется бактериями, продуцирующими осмотически активные продукты. Малая концентрация может быть причиной неполного всасывания воды и натрия;
- 2) чем ближе концентрация натрия в растворе к концентрации натрия в плазме, тем быстрее и полнее он всасывается;
- 3) соотношение концентраций натрия и глюкозы должно быть от 1:1 до 1:1,4;
- 4) потери калия при острой диарее бывают самые большие у младенцев (особенно при недостаточном питании детей). Концентрация калия 20 ммоль/л хорошо переносится и достаточна для заместительной терапии;
- 5) концентрация цитрата 10 ммоль/л или бикарбонатов 30 ммоль/л оптимальна для коррекции ацидоза при диарейной дегидратации. ВОЗ рекомендует использовать тринатрия цитрат, дигидрат вместо натрия бикарбоната в качестве основы, т. к. первый приводит к образованию продуктов с большим периодом полужизни.

Холерный вибрион не способен к инвазии клеток эпителия, потеря жидкости связана только с действием токсина, вызывающего секреторную диарею, которая сопровождается значительными потерями жидкости и электролитов в относительно короткий промежуток времени, что приводит к выраженной дегидратации, обуславливает тяжесть и исход заболевания. В связи с этим антибактериальная терапия не является ведущей в лечении холеры, т. к. она лишь косвенно влияет на основной механизм развития диареи. Тем не менее антибиотики при холере абсолютно показаны вне зависимости от тяжести заболевания, т. к. они, во-первых, влияют на выделение вибриона с фекалиями, во-вторых, сокращают длительность периода диареи.

При лечении холеры не теряют значения традиционно используемые антибиотики, такие как тетрациклины, ко-тримоксазол, нитрофураны. Как правило, применяется доксициклин по 0,1 г внутрь 2 раза в сутки или тетрациклин по 0,5 г внутрь 4 раза в сутки в течение 5–7 дней. В последнее время существует указание на эффективность более коротких курсов антибактериальной терапии, при этом доксициклин назначается в дозе 0,3 г однократно. При наличии резистентности к традиционным препаратам, что регистрируется достаточно редко, можно применять ципрофлоксацин по 0,5 г внутрь 2 раза в сутки в течение 3 дней (считается достаточно эффективным сокращение курса терапии до 1 дня). Детям до 5 лет назначают триметоприм/сульфаметоксазол по 5 мг/25 кг 2 раза в сутки в течение 3 дней. Однако следует учитывать, что к триметоприм/сульфаметоксазолу и фуразолидону устойчивость холерного вибриона отмечается наиболее часто.

Профилактика. Основой профилактики являются противоэпидемические мероприятия по выявлению и ликвидации очага холеры:

- наложение карантина;
- выявление и изоляция лиц (5 сут), соприкасавшихся с инфицированными лицами и объектами внешней среды;
- лечение больных холерой и вибрионосителей;
- профилактическое лечение;
- текущая и заключительная дезинфекция.

Для специфической профилактики применяют холерную вакцину и холероген-анатоксин. Вакцину вводят подкожно по эпидемиологическим показаниям. Холероген-анатоксин вводят подкожно 1 раз в год. Ревакцинацию проводят по эпидемиологическим показаниям не ранее 3 мес. после первичной иммунизации. После вакцинации или ревакцинации выдается международное свидетельство, которое действительно в течение 6 мес.

1.2. Бактериальные инфекции с преимущественным поражением нервной системы

Нейроинфекции представляют широкую группу инфекционных болезней, часто тяжелого течения с потенциальной угрозой летального исхода. Этим определяется актуальность ранней диагностики и особая необходимость, в большей степени, чем при других группах инфекционных болезней, ранней адекватной комплексной терапии. Клиническая картина нейроинфекций весьма вариабельна и не может быть ограничена одним преобладающим синдромом. Чаще всего выделяют четыре ведущих неврологических синдрома: менингеальный, менингоэнцефалитический, судорожный и паралитический.

При заболеваниях с преимущественным развитием судорожного или паралитического синдромов антибактериальные препараты не являются определяющими в комплексе терапевтических мер. Это, в частности, относится к столбняку и ботулизму, где важное значение имеет применение антитоксической направленности препаратов (сывороток и иммуноглобулинов).

Напротив, при бактериальных инфекциях с развитием менингита или менингоэнцефалита ранняя и адекватная антибактериальная терапия занимает одно из ведущих мест в лечении. Эффективность использования антибиотиков при такой патологии связана с двумя моментами: чувствительность возбудителя к назначенному антибактериальному препарату и способность последнего преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Из бактериальных поражений ЦНС клинически с определенной степенью достоверности можно диагностировать только менингококковую инфекцию. В других случаях идентифицировать бактериального возбудителя, вызвавшего поражение, можно лишь с помощью бактериологических методов исследования через 3–4 дня после забора материала для исследования. Поэтому начальная антибактериальная терапия при бактериальном поражении ЦНС практически всегда эмпирическая. В связи с этим степень проникновения антибиотиков через ГЭБ имеет весьма существенное значение. В табл. 1.15 представлена степень проникновения в спинномозговую жидкость (СМЖ) антибиотиков, наиболее часто используемых в лечении бактериальных нейроинфекций.

Таблица 1.15

Степень проникновения различных антибиотиков в ликвор

Антибиотик	Концентрация в СМЖ без воспаления мозговых оболочек, % от сывороточной	Концентрация в СМЖ при воспалении мозговых оболочек, % от сывороточной
Пенициллин	< 1–10	3–10 (до 30)
Оксациллин	0	0
Ампициллин	1–5	5–10 (до 35)
Амоксициллин	1	До 90
Карбенициллин	5–10	10–20
Пиперациллин	11–22	22–30
Пиперациллин/тазобактам	< 2,8	< 2,8
Цефазолин	10	15–20
Цефуроским	0–5	6–25 (2–29 мкг/мл)
Цефотаксим	1–5	6–25 (100 МПК)
Цефтриаксон	4–9	4–9 (100 МПК)
Цефтазидим	< 1	20–40 (до 1000 МПК)
Имипенем	Высокая частота развития судорог при менингитах	
Меропенем	Нет данных	2–52
Азтреонам	1	8–40

На основании данных по способности проникать через ГЭБ антибактериальные препараты можно разделить на четыре группы (табл. 1.16).

Таблица 1.16

Степень проникновения антибактериальных препаратов в СМЖ

Высокая	Умеренная	Только при менингите	Низкая
Хлорамфеникол	Тетрациклины Офлоксацин	Пенициллин G	Цефалотин
Ко-тримоксазол		Изоксазолил-пенициллины	Цефазолин
Фосфомицин		Ампициллин	Цефазедон
Метронидазол		Ацилуридо-пенициллины	Цефотиам
Флуцитозин		Цефуроским	Пероральные цефалоспорины
Флуконазол		Цефотаксим	Аминогликозиды
Протионамид		Цефтриаксон	Эритромицин
Фоскарнет		Имипенем	Норфлоксацин
		Сульбактам	Фузидиевая кислота
		Ципрофлоксацин	Кетоконазол

Высокая	Умеренная	Только при менингите	Низкая
		Ванкомицин Миконазол Рифампицин Азтреонам Цефтазидим	Нитраконазол Амфотерицин В

Учитывая выше изложенные данные, необходимо в каждом конкретном случае составить комбинацию препаратов для лечения больных. Мы приводим сведения о целесообразности назначения того или иного антибактериального средства при выделенном возбудителе и фармакокинетики препаратов (табл. 1.17).

Таблица 1.17

Рекомендуемая терапия при менингитах с известным возбудителем

Микроорганизм	Рекомендуемая терапия
Менингококки	Пенициллин G, цефотаксим/цефтриаксон, хлорамфеникол
Пневмококки	Цефотаксим/цефтриаксон, хлорамфеникол
<i>Haemophilus influenzae</i>	Цефотаксим, цефтриаксон
Стрептококки группы В	Пенициллин G + гентамицин, цефотаксим
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ампициллин + амикацин, мезлоциллин + амикацин или нетилмицин
<i>Enterobacteriaceae</i>	Цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Азлоциллин/пиперациллин + тобрамицин, цефтазидим + тобрамицин
<i>Staphylococcus aureus</i>	Флуклоксациллин + пенициллин G, ванкомицин + рифампицин, фосфомицин
<i>Borrelia burgdorferi</i>	Цефтриаксон, цефотаксим, доксициклин, пенициллин G
<i>Mycobacteria</i>	Изониазид + рифампицин + стрептомицин + этамбутол + пиразинамид
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Амфотерицин В + флуконазол + флуцитозин
<i>Toxoplasma gondii</i>	Пириметамин + сульфадиазин

Необходимо отметить, что критерием отмены антибактериальной терапии является результат исследования СМЖ, при котором обнаруживается не более 100 клеток в 1 мкл и преимущественно лимфоцитарный состав (70 % лимфоцитов и более).

При лечении больных с нейроинфекциями бактериального происхождения чаще всего этиотропная терапия проводится эмпирически, в особенности на начальных стадиях болезни. В большинстве случаев препаратами выбора являются β-лактамные антибиотики, являющиеся самой большой группой. С учетом фармакокинетических параметров, спектра активности чаще других препаратов данной группы при лечении гнойных менингитов и менингоэнцефалитов применяют пенициллины и цефалоспорины.

1.2.1. Ботулизм

Определение. Ботулизм — острое, циклически протекающее инфекционное заболевание, вызванное попаданием в организм токсина, который продуцируют различные серотипы *Clostridium botulinum*, характеризуется параличом гладкой и поперечнополосатой мускулатуры, а также гипосекрецией.

Этиология. Возбудитель ботулизма — бактерия из рода клостридий *Clostridium botulinum* (к этому же роду относятся анаэробы — возбудители газовой гангрены *Cl. perfringens*, *Cl. edematiens* и др.). Это грамотрицательные анаэробные подвижные палочки. Оптимальные условия для их жизнедеятельности — среда, богатая органическими остатками, температура 20–37 °С и отсутствие (или очень низкое парциальное давление) кислорода. В этих условиях возбудители ботулизма активно размножаются и выделяют в среду обитания экзотоксины — ботулотоксин. В зависимости от серологических свойств экзотоксина возбудители ботулизма подразделяются на 7 серотипов: А, В, С, D, Е, F, G.

Эпидемиология. Возбудитель ботулизма является облигатным комменсалом кишечника жвачных животных. С их пометом вегетативные формы возбудителя выделяются во внешнюю среду, где превращаются в споры, а те, в свою очередь, контаминируют почву. Кроме того, споры клостридий могут содержаться в иле озер и морей, содержимом кишечника диких и домашних животных, птиц, рыб и моллюсков. С частичками почвы и помета споры клостридий ботулизма могут попадать на пищевые продукты. Из продуктов, употребление которых может приводить к заболеванию, несколько преобладают грибы домашнего консервирования.

Клостридии ботулизма могут вегетировать не только в баночных консервах, но и в любых пищевых продуктах, в которых, благодаря особенностям технологии производства либо хранения, могут складываться анаэробные условия. К таким продуктам относятся окорки и колбасы домашнего копчения, солонина домашней засолки, соленая и вяленая рыба.

Патогенез. Токсин из ЖКТ больного человека всасывается в кровь и разносится по всему организму. Токсин, выделяемый *Cl. botulinum*, является наиболее сильнодействующей токсической субстанцией из всех известных науке на настоящий момент. Так, смертельная для человека доза кристаллического токсина — 0,3 мкг. Механизм действия ботулотоксина обуславливает характерные клинические проявления специфической интоксикации: паралич гладкой и поперечнополосатой мускулатуры по периферическому типу (вялый), а также гипосекреция. В первую очередь страдают мышцы, находящиеся в состоянии постоянного высококодифференцированного тонического напряжения: глазодвигательная мускулатура, мышцы глотки и гортани, затем — дыхательные мышцы.

Клиника. Инкубационный период ботулизма короткий, как и у всех токсикоинфекций, и составляет от нескольких часов до суток, реже 2–3 дней.

Наиболее ранним проявлением миоплегического действия ботулотоксина является развитие весьма характерных глазных (офтальмоплегических) симптомов. К ним относятся: птоз (рис. 1.4 — см. цветную вклейку), мидриаз, замедление реакции зрачков на свет, анизокория, страбизм, снижение остроты зрения за счет нарушения аккомодации, парез конвергенции. Все указанные симптомы связаны с парезом либо параличом глазодвигательной мускулатуры, ресничной мышцы и мышц радужки (круговой и радиальной). Практически одновременно с офтальмоплегической симптоматикой появляются нарушения глотания (дисфагия) и артикуляции с фонацией (дизартрия, дисфония).

Общее миоплегическое действие ботулотоксина проявляется более или менее выраженной общей слабостью, астенией, сопровождающей течение ботулизма любой степени тяжести. Релаксирующее действие на гладкую мускулатуру стенок сосудов выражается в стойкой артериальной гипотензии, характерной для большинства больных ботулизмом и сохраняющейся неделями.

Воздействие ботулотоксина на гладкую мускулатуру кишечной стенки приводит к развитию клиники более или менее выраженной динамической (атонической) кишечной непроходимости, проявляющейся стойким запором, вялой перистальтикой и нарушением отхождения газов. Могут быть также выраженные затруднения при мочеиспускании за счет пареза мускулатуры мочевого пузыря. Могут наблюдаться парезы и параличи мимической мускулатуры (амимичное, маскообразное лицо), а также жевательных мышц. Рвотный рефлекс обычно подавлен. Гипосекреторное действие токсина проявляется в первую очередь гипосаливацией, что клинически выражается в ксеростомии — сухости слизистых оболочек ротоглотки, вплоть до развития банально-гнойного паротита вследствие восходящей по стенонову протоку инфекции.

Гипосекреторное действие ботулотоксина может также проявляться ксерофтальмией — сухостью конъюнктивы.

Степень тяжести ботулизма, тем не менее, обусловлена наличием либо отсутствием дыхательных нарушений вследствие большей или меньшей выраженности паралича дыхательной мускулатуры.

Диагностика. Можно определять серотип ботулотоксина в реакции нейтрализации (РН) на белых мышах. В качестве субстрата используют рвотные массы, промывные воды желудка, сыворотку крови больного, остатки пищевого продукта. Промывные воды желудка необходимо получить путем зондового промывания желудка чистой водой (не раствором гидрокарбоната натрия, который разрушает токсин). Фильтрат жидкой фазы субстрата вводят белым мышам внутрибрюшинно вместе с порцией противоботулинической моновалентной сыворотки к соответствующему серотипу токсина. Мыши, у которых вид введенного токсина не совпал с типом использованной сыворотки, погибают.

Лечение. В лечении больных ботулизмом применяют поливалентную противоботулиническую сыворотку (10 000—15 000 МЕ типов А и Е, 5000—7500 МЕ типа В). Введение противоботулинической сыворотки (ПБС) высокоэффективно в первые сутки заболевания, умеренно эффективно до 3-го дня заболевания и малоэффективно на 4-е сутки. До введения ПБС обязательно проводят алергопробу на переносимость лошадиного белка. При этом сначала внутрикожно в области внутренней поверхности средней трети предплечья вводят 0,1 мл ПБС, разведенной 1:100. Затем, после 20—30-минутной инкубации оценивают выраженность местной реакции. Размер образовавшегося пятна либо папулы не должен превышать 9—11 мм. Общая реакция (гипертермия, озноб, общая слабость, головокружение, тошнота, артериальная гипотензия, разнообразные сыпи и т. д.) должна отсутствовать. При соблюдении вышеуказанных условий подкожно в области внутренней поверхности средней трети другого предплечья вводят 0,1 мл неразведенной сыворотки, спустя 20—30 мин процедура оценки общей и местной реакции повторяется. При отсутствии общей реакции и умеренной выраженности местной реакции внутривенно медленно вводится полная доза сыворотки.

Обычно (при нетяжелых и среднетяжелых формах ботулизма) бывает достаточно однократного введения сыворотки в указанной дозе. В случае, если состояние больного после введения ПБС прогрессивно ухудшается, повторное введение сыворотки воз-

можно уже через 6–8 ч в той же дозе, далее через 8–12 и 24 ч, а общая продолжительность курса может составлять до 4 сут. При наличии местной либо общей реакции ПБС все равно вводят, поскольку в данном случае это делается по жизненным показаниям. Введение осуществляют «под прикрытием» — после предварительного внутривенного и внутримышечного введения глюкокортикостероидных гормонов в разовых дозах не менее чем 3–5 мг/кг преднизолона (или другие глюкокортикоиды в эквивалентных дозировках). Параллельно вводят антигистаминные препараты: 2% супрастин, 2,5% фенкарол в количестве 2–4 мл, обычно внутримышечно.

Согласно некоторым рекомендациям, можно провести ускоренную специфическую десенсибилизацию по Безредко. При этом подкожно в несколько различных точек по 0,5–1 мл в каждую с 20–30-минутным интервалом вводится последовательно 0,5–2,0–5,0 мл неразведенной ПБС под прикрытием глюкокортикостероидов и антигистаминных препаратов в вышеуказанных дозировках. Считается, что при этом циркулирующие IgE, ответственные за анафилактические реакции, связываются в коже и выраженность системных аллергических реакций уменьшается.

Учитывая принципиальную возможность размножения вегетативных форм клостридий в кишечнике с выделением дополнительных порций ботулотоксина, больным обычно назначают короткий (5 сут) курс антибиотикотерапии перорально левомецетином (по 0,5 г 4 раза в сутки), ампициллином (по 0,75–1 г 4 раза в сутки) либо доксициклином (в первые сутки по 0,1 г 2 раза либо 0,2 г однократно, далее по 0,1 г однократно). Считается, что антибиотикотерапия не имеет принципиального значения в лечении ботулизма.

Профилактика. Профилактика основана на строгом соблюдении технологических процессов приготовления и хранения копченостей, консервированных продуктов, рыбных и мясных полуфабрикатов. В случае выявления заболевания необходимо изъять подозрительные продукты и провести их лабораторное исследование на присутствие ботулотоксинов. Лица, употреблявшие подозрительные продукты, подлежат медицинскому наблюдению в течение 12 сут. Возможно проведение пассивной иммунизации (введение противоботулинических сывороток) лицам, которые употребляли пищу с ботулотоксином.

1.2.2. Столбняк

Определение. Столбняк (тетанус, генерализованный, острый, распространенный столбняк) — острое инфекционное заболевание, в основе патогенеза которого лежит действие на организм столбнячного экзотоксина, характеризуется общей интоксикацией, повышенной возбудимостью, гипертонусом скелетных мышц, периодически наступающими судорогами, высокой летальностью.

Этиология. Возбудитель — *Clostridium tetani* — относится к спорообразующим бактериям, крупная анаэробная палочка. Микроорганизм широко распространен в природе, сохраняется в почве долгие годы. Является частым безвредным обитателем кишечника многих домашних животных. Во внешней среде существует в виде спор, чрезвычайно устойчивых к физико-химическим факторам, антисептическим и дезинфицирующим средствам. При благоприятных анаэробных условиях споры прорастают в вегетативные формы, продуцирующие экзотоксин (тетаноспазмин) и гемолизин.

Эпидемиология. Столбняк широко распространен, но наиболее часто встречается в тропических и субтропических странах. Источник инфекции — животные, фактор передачи — почва.

Эпидемиология столбняка тесно связана с травматизмом. В мирное время заболеваемость невысока и встречаются только спорадические случаи. Как профессиональное заболевание столбняк иногда регистрируется у землекопов и огородников. В странах с низким уровнем социально-экономического развития, где имеются плохие социально-бытовые условия (грязь, нечистоты, значительная плотность населения), столбняк представляет собой нередкое явление у рожениц, при криминальных абортах, а также у новорожденных (пупочное заражение). Большая заболеваемость столбняком отмечалась ранее во время войн.

При относительно малой заболеваемости столбняк сопровождается очень высокой летальностью (40 % и более).

Патогенез. Входными воротами инфекции являются не только тяжелые раны и ожоги, но и мелкие бытовые травмы (проколы, ссадины и т. п.).

Попав в рану, споры столбняка при благоприятных условиях (анаэробные условия, которые создаются в нежизнеспособных тканях, наличие инородного тела или сопутствующей гнойной инфекции) развиваются в вегетативные формы, которые выделяют экзотоксин, относящийся к высокомолекулярным протеинам. Экзотоксин состоит из трех фракций: тетаноспазмин, тетаногемолизин и протеин, усиливающий синтез ацетилхолина, основным из которых считается нейротоксин тетаноспазмин. Сами палочки обычно остаются на месте внедрения в организм, лишь иногда проникая до регионарных лимфатических узлов, при этом воспалительная реакция на месте внедрения не развивается.

Столбнячный токсин тетаноспазмин из места его образования по нервным путям посредством аксонального транспорта направляется к моторным нейронам передних рогов спинного мозга. Отсюда он перемещается в пресинаптические окончания и блокирует высвобождение из них тормозных медиаторов (глицин, ГАМК). При этом устраняется тормозное влияние на мотонейроны, что приводит к повышению мышечного тонуса и гиперрефлексии (тетанические судороги при этом могут возникать в ответ на малейшие раздражители и даже спонтанно).

Результатом длительного сокращения мышц может быть гипертермия и метаболический ацидоз, который также усугубляется дыхательной недостаточностью, являющейся следствием уменьшения минутного объема дыхания при тоническом напряжении диафрагмальных и межреберных мышц.

Причем, если тетаноспазмин перемещается только по аксонам, окончания которых располагаются вблизи инфицированной раны, развивается местный столбняк, поражение ограничивается только соответствующим сегментом спинного мозга и судороги развиваются только в соответствующих мышцах. Если же токсин поступает в кровь, лимфатическую систему, то происходит его распространение по всему организму и развивается генерализованный вариант столбняка, при котором тетаноспазмин связывается с большим количеством нервных окончаний и поступает практически ко всем отделам спинного и ствола головного мозга. При этом может отмечаться поражение дыхательного и сосудодвигательного центров с остановкой дыхательной и сердечно-сосудистой деятельности (как результат блокады нейронов ретикулярной формации ствола головного мозга).

Необходимо подчеркнуть, что больные эпидемиологической опасности не представляют.

Клиника. Чаще встречается *генерализованный столбняк*, при котором отмечают резкое повышение мышечного тонуса и генерализованные тетанические судороги.

Инкубационный период колеблется от 1 до 21 сут, в среднем 5—14 дней. Проявления болезни начинаются остро, исподволь, на фоне абсолютного здоровья. Иногда можно отметить продромальные явления в виде неприятных ощущений в области раны (тянущая боль, подергивание мышц вокруг раны) и повышенной реакции больного на внешние раздражители (внезапный свет, дуновение воздуха); возможны общее недомогание, беспокойство, раздражительность, понижение аппетита, головная боль, озноб, субфебрильная температура тела, умеренно выраженный астеновегетативный синдром.

Первым и наиболее часто встречающимся симптомом является тоническое напряжение (тризм) жевательных мышц. Больные предъявляют жалобы на чувство напряженности и затруднения при открывании рта вследствие тонических судорог *mm. masseter*. Через некоторое время сокращение жевательных мышц может быть настолько сильным, что больной не в состоянии раскрыть рот или открывает его на несколько миллиметров. В начале заболевания, до развития явной клинической картины тризм можно выявить методом перкуссии с помощью шпателя, положенного на зубы, при свободно открытой нижней челюсти при этом провоцируется сокращение *mm. masseter*, которое в норме отсутствует.

Затем судорожные сокращения появляются в мышцах лица и затылка. Мало-помалу тонической судорогой захватываются мышцы живота и спины, и разворачивается полная клиническая картина столбняка. Судорожное сокращение мышц лица придает всему облику больного своеобразное выражение: лоб в морщинах, рот растянут в ширину, что производит впечатление улыбки или, наоборот, при опущении углов рта — плаксивости. Этот признак весьма патогномоничен для столбняка и называется *risus sardonicus* (сардоническая улыбка). Голова вследствие контрактуры затылочных мышц в большей или меньшей степени запрокинута назад; в некоторых случаях она довольно подвижна, а в некоторых — судорожно фиксирована. Позвоночник вследствие тонических судорог мышц спины, поскольку скелетные мышцы-разгибатели физиологически сильнее мышц-сгибателей, изогнут вперед, можно подвести руку между спиной и постелью — *opisthotonus*.

Необходимо отметить, что поражение мускулатуры идет по нисходящему типу. Сначала развивается ригидность затылочных мышц, после — длинных мышц спины с усилением боли в спине.

Иногда подвергаются тоническому сокращению межреберные мышцы. Дыхание в таких случаях происходит за счет диафрагмы. Передняя брюшная стенка становится плоской, брюшные мышцы кажутся твердыми, как доска. Судорога брюшных мышц может вызвать наклонение туловища вперед — *emprosthotonus*.

Меньше всего и позднее всего тоническим судорогам подвергаются мышцы конечностей, причем только крупные. Длительные тонические судороги часто прерываются наступлением толчкообразных, весьма болезненных клонических судорог, причем все пораженные мышцы достигают более высокой степени напряжения. Во время таких приступов лицо больного синее, глаза выражают ужас, туловище и лицо покрываются крупными каплями пота. Во время приступа возможна асфиксия.

Чем тяжелее заболевание, тем чаще приступы клонических судорог. Судороги могут возникать как в результате действия внешних раздражителей, так и спонтанно. Кожные и сухожильные рефлексы повышены. Сознание сохранено. Температура тела

может оставаться нормальной или повышаться до субфебрильной. В тяжелых случаях может становиться гиперпиретической. Вследствие тонического сокращения мышц выделение мочи и кала затруднено.

В крови лейкоцитоз, повышено содержание мочевой кислоты, активность мышечных ферментов.

По степени тяжести различают легкую, среднетяжелую и тяжелую формы.

При положительном исходе клинические проявления заболевания продолжают 3–4 нед. и более, но обычно на 10–12-й день самочувствие значительно улучшается. У перенесших столбняк долгое время может наблюдаться общая слабость, скованность мышц, слабость сердечно-сосудистой деятельности.

Заболевание может осложняться пневмонией, разрывом мышц, компрессионным перелом позвоночника. Сила сокращения мышц в период судорог настолько велика, что может привести к перелому тел позвонков, отрыву мышц от мест прикрепления, разрывам мышц передней брюшной стенки и конечностей.

Местный столбняк характеризуется тем, что мышечные судороги ограничиваются только поврежденной частью тела. Заболевание почти всегда протекает благоприятно. Особая форма местного столбняка развивается после ранения в области черепных нервов (лицо, голова) и в большинстве случаев выражается наряду с другими тетаническими явлениями в жестоких судорогах глотки. Кроме того, при этой форме может развиваться паралич лицевого нерва.

Столбняк новорожденных обычно генерализованный. Заболевание встречается у детей, рожденных от матерей без специфического иммунитета, заражение происходит через пупочную ранку. Инкубационный период от нескольких часов до 10–12 дней. Тризм, затруднение при плаче и при кормлении ребенка являются наиболее ранними симптомами, за которыми через несколько дней следуют общие судороги. Без лечения прогноз неблагоприятный.

Диагностика. Диагноз основывается на клинической картине. Столбняк маловероятен, если известно, что больной получил полноценную вакцинацию и ревакцинации.

Для развернутой клинической картины столбняка характерно наличие классической триады: тризм, «сардоническая улыбка» и дисфагия. В начале заболевания можно также выделить несколько клинических симптомов: усиление рефлексов на раненой поверхности; наличие сильно повышенного рефлекса сокращения жевательных мышц, появляющегося не менее чем за 1–2 дня до возникновения тризма (см. выше); наличие кратковременной местной мышечной ригидности на раненой поверхности (для ее выявления глубокими, охватывающими движениями пальпируют, как бы разминая или массируя, или повторно перкутируют краниальные области раны, особенно по ходу лимфатических сосудов, при этом в мышцах наступает иногда болезненная частичная ригидность, которая держится в течение нескольких минут, нередко распространяясь на соседние группы).

На электромиограмме: постоянная спонтанная активность двигательных нейронов, укорочение или полное отсутствие периодов торможения после ответов, вызванных раздражителями.

В крови: лейкоцитоз, повышение содержания мочевой кислоты, активности мышечных ферментов.

Лабораторная диагностика столбняка имеет второстепенное значение. Применяются бактериологические методы: микроскопия мазков-отпечатков, посевы раневого отделя-

емого на питательные среды, гистологическое исследование тканей, иссекаемых при хирургической обработке ран. Однако необходимо отметить, что *Clostridium tetani* нередко высевают из ран и в отсутствие столбняка, при этом у больного столбняком посев может быть отрицательным. Обнаружение антитоксических антител серологическими методами диагностики не имеет какого-либо диагностического значения, т. к. может свидетельствовать о наличии прививок в анамнезе. Нарастания титров антител не происходит (в связи с малым раздражающим действием токсина на иммунную систему больного).

Лечение. Лечение столбняка комплексное. Необходимо обеспечение полного покоя больному. Диета должна быть высококалорийной для компенсации больших энергозатрат при судорогах. Требуется хирургическая обработка раны. Нейтрализацию циркулирующего в крови токсина проводят путем однократного внутримышечного введения 50 000–100 000 ЕД противостолбнячной сыворотки или 900 ЕД противостолбнячного иммуноглобулина.

Основой интенсивной терапии столбняка является активная противосудорожная терапия, коррекция гипоксии и нарушений гомеостаза. Для уменьшения или снятия судорожного синдрома применяют нейролептики (аминазин — до 100 мг/сут, дроперидол — до 10 мг/сут), транквилизаторы (седуксен — до 40–50 мг/сут), хлоралгидрат (до 6 г/сут в клизмах) и миорелаксанты с обязательным переводом больных на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Предпочтительно использование антидеполяризующих миорелаксантов длительного действия (тубокурарин, аллоферин, ардуан, тракриум). 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, ибо максимально физиологичная вентиляция легких во многом предопределяет успех лечения.

Профилактика. *Активная иммунизация* проводится вакциной АКДС (дети в возрасте от 3 мес. до 3 лет), адсорбированным дифтерийно-столбнячным (АДС) анатоксином (дети от 3 мес. до 6 лет, переболевшие коклюшем либо имеющие противопоказания к введению АКДС) и адсорбированным дифтерийно-столбнячным анатоксином (АДС-М) с уменьшенным содержанием антигенов (для ревакцинации детей в 7, 14 лет и взрослых каждые 10 лет, а также для вакцинации ранее непривитых лиц старше 6 лет).

Вакцинация АКДС: 0,5 мл внутримышечно трехкратно с интервалом 1,5 мес., допускается удлинение интервала по медицинским противопоказаниям до 6 мес. Ревакцинацию АКДС проводят не ранее чем через 12 мес. после законченной вакцинации. Если ребенку не была проведена ревакцинация до 4 лет, то ее выполняют либо АДС-анатоксином (до 6 лет), либо АДС-М-анатоксином (6 лет и старше).

Вакцинация АДС-анатоксином проводится двукратно с интервалом 45 дней, ревакцинация — однократно через 9–12 мес.

Вакцинация АДС-М-анатоксином проводится двукратно с интервалом 30–45 дней, первая ревакцинация — через 6–9 мес., вторая — через 5 лет, далее — каждые 10 лет.

Экстренная профилактика столбняка при ранениях состоит из тщательной первичной хирургической обработки раны и экстренной иммунопрофилактики. Экстренную профилактику можно проводить вплоть до 20-го дня с момента получения травмы, но лучше это сделать как можно раньше.

Показания к проведению экстренной профилактики столбняка:

- травмы с нарушением целостности кожных покровов, слизистых оболочек;
- ожоги и отморожения II–IV степени;

- внебольничный аборт, роды вне медицинского учреждения;
- проникающие повреждения ЖКТ;
- гангрена, некроз тканей, длительно текущие абсцессы, карбункулы;
- укусы животных.

Экстренная иммунопрофилактика осуществляется столбнячным анатоксином (АС-анатоксин), противостолбнячной сывороткой (ПСС) и противостолбнячным человеческим иммуноглобулином (ПСЧИ) дифференцировано.

Схема и режим иммунопрофилактики приведены в табл. 1.18.

Таблица 1.18

Выбор средств для экстренной иммунопрофилактики

Контингент	Срок после последней прививки	Экстренная иммунопрофилактика*
Дети и взрослые, прошедшие полный курс плановых прививок	Менее 5 лет	Не проводится
	Более 5 лет	0,5 мл АС-анатоксина
Лица, прошедшие курс вакцинации, но не получившие ревакцинацию	Менее 5 лет	
Лица, прошедшие только однократную вакцинацию	Менее 2 лет	
Дети старше 5 мес., подростки, военнослужащие, бывшие военнослужащие	Нет документального подтверждения о прививках	
Лица, прошедшие курс вакцинации, но не получившие ревакцинацию	Более 5 лет	1,0 мл АС-анатоксина, 250 МЕ ПСЧИ и 3000 МЕ ПСС
Лица, прошедшие только однократную вакцинацию	Более 2 лет	
Не привитые старше 5 мес.		
Не привитые дети до 5 мес. либо отсутствие документального подтверждения о прививках у детей до 5 мес.		250 МЕ ПСЧИ и 3000 МЕ ПСС

* Сыворотку и анатоксин следует вводить в разные участки тела.

Профилактика столбняка новорожденных: вакцинация женщин до беременности, в крайнем случае — во время; принятие родов в медицинском учреждении.

1.2.3. Менингококковая инфекция

Определение. Менингококковая инфекция — инфекционное заболевание, имеющее различные клинические проявления: от здорового носительства менингококка и назофарингита до развития генерализованных форм, сопровождающихся геморрагической сыпью, гнойным менингитом (менингоэнцефалитом).

Этиология. Возбудитель менингококковой инфекции — *Neisseria meningitidis*, грамотрицательные диплококки, располагающиеся в мазках ликвора и крови попарно внутриклеточно, реже внеклеточно. По антигенным свойствам менингококки разделя-

ются на 12 серогрупп, наиболее эпидемиологически значимыми из которых являются А, В, С, Х, Y, Z, 135W.

Менингококк неустойчив во внешней среде, в течение нескольких минут погибает при температуре более 50 °С и нескольких часов — при температуре менее 10 °С, а также под действием прямых солнечных лучей. Высокая чувствительность к дезинфектантам и УФО не требует специфических дезинфекционных мероприятий.

Эпидемиология. Менингококковая инфекция распространена во всех регионах земного шара. По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется более 300 000 случаев менингококковой инфекции, 30 000 заканчиваются летально. Уровень заболеваемости колеблется от 2–6 случаев на 100 000 населения в Европе и Северной Америке, до 20:100 000 и более в Африке и Латинской Америке. Наиболее высокий уровень заболеваемости наблюдается в зоне «менингитного пояса», расположенного в районах Африки, прилегающих к пустыне Сахара.

Подъемы заболеваемости менингококковой инфекцией регистрируются каждые 8–30 лет. Эпидемии менингококковой инфекции обусловлены А- и С-серогруппами менингококка, эндемические подъемы — серогруппами В, Y, 135W.

Сезонность зимне-весенняя, во время эпидемических подъемов заболевание регистрируется в течение всего года.

Менингококковая инфекция — строгий антропоноз. Источником инфекции является больной человек (1–30 % случаев) или, чаще, бактерионоситель (70–80 % случаев), что обусловлено широким распространением носительства, достигающим 4–10 % населения.

Болеют преимущественно дети до 5 лет и взрослые из организованных коллективов (военнослужащие, студенты и т. д.)

Механизм передачи инфекции — воздушно-капельный. Учитывая неустойчивость менингококка, передаче инфекции способствуют определенные условия внешней среды (тесный постоянный контакт в замкнутом помещении, высокая температура и влажность воздуха, повышенная концентрация углекислого газа и сероводорода), а также факторы, снижающие иммунный ответ макроорганизма (психические и физические перегрузки, переохлаждение, воздействие ионизирующей радиации, ОРВИ).

Патогенез. Патогенез менингококковой инфекции включает три основных этапа, имеющие соответствующие клинические проявления:

- 1) колонизация слизистой носоглотки — здоровое носительство;
- 2) внедрение менингококка и воспалительный процесс в месте входных ворот — назофарингит;
- 3) внедрение возбудителя в сосудистое русло (менингококкемия) с повреждением сосудов — геморрагическая сыпь, ДВС-синдром, инфекционно-токсический шок (ИТШ);
- 4) проникновение менингококка в ЦНС — воспаление мозговых оболочек, отек головного мозга.

В основе патогенеза генерализованной формы менингококковой инфекции лежит циркуляция менингококка и его эндотоксинов в сосудистом русле, что приводит к повреждению эндотелия сосудов, нарушению гемодинамики, развитию ИТШ. Расстройства гемодинамики касаются в первую очередь микроциркуляции. К нарушению микроциркуляции приводит вызванный действием эндотоксина выброс биологически активных веществ, запускающих каскад воспалительных реакций. Активируется система фактора Хагемана — калликреин-кининовая, свертывающая, фибринолити-

ческая, что приводит к генерализованному внутрисосудистому свертыванию (гиперкоагуляции). В мелких сосудах образуются множественные бактериальные тромбы, клинически проявляющиеся геморрагическим синдромом, появлением типичной геморрагической сыпи. Дальнейшее развитие ДВС-синдрома сопровождается утилизацией факторов свертывающей системы (гипокоагуляция), что приводит к обширным кровоизлияниям в кожу и внутренние органы. При гиперсенсибилизации и изменении реактивности макроорганизма геморрагический синдром с кровоизлияниями в надпочечники (рис. 1.5 — см. цветную вклейку), почки, миокард, кожу может развиваться катастрофически быстро, нарушая функции жизненно важных органов, что приводит к смерти больного в течение нескольких часов.

При проникновении менингококка через ГЭБ и дальнейшем размножении возбудителя в субарахноидальном пространстве развивается воспалительный процесс в мягких мозговых оболочках, сопровождающийся клиникой гнойного менингита, отека-набухания головного мозга. В ряде случаев возможно распространение воспалительного ответа на эпендиму желудочков, ткань мозга.

При возникновении вторичных гнойных очагов при менингококкемии развиваются редкие формы заболевания: эндокардит, артрит, иридоциклит, пневмония.

Клиника. Инкубационный период может длиться от 2 до 10 дней (чаще 4–6 дней). Выделяют локализованные формы, когда возбудитель находится в месте входных ворот (менингококконосительство и острый назофарингит), генерализованные формы при проникновении менингококка в сосудистое русло и распространении инфекции по всему организму (менингококкемия, менингит, менингоэнцефалит), включая редкие формы (эндокардит, полиартрит, пневмония).

Носительство менингококка наблюдается у 4–5 % населения, в зонах «менингитного пояса» — до 10 %. Носительство не сопровождается клиническими проявлениями и сохраняется в течение 2–3, реже 4–6 нед.

Острый назофарингит может быть самостоятельным клиническим проявлением, а в 40–50 % случаев предшествует генерализованной форме, преимущественно гнойному менингиту. Среди манифестных форм заболевания на долю назофарингита приходится до 80 %. Интоксикация выражена умеренно, температура тела не превышает 38,5 °С и сохраняется 1–3 дня (реже 3–5 дней). Характерны заложенность носа без выделений из носовых ходов («сухой насморк»), першение в горле, боль при глотании. При осмотре обнаруживается гиперемия, сухость, отечность задней стенки глотки, гиперплазия лимфоидных фолликулов.

Менингококкемия характеризуется внезапным началом и бурным развитием заболевания. Основными симптомами являются выраженные явления интоксикации и экзантема. Температура тела в начале заболевания может повышаться до 40 °С с последующим ее снижением до субфебрильных цифр. При этом уровень повышения температуры не отражает тяжесть течения заболевания.

В течение 1–2 сут от начала заболевания появляется сыпь, которая в первые часы может быть розеолезной или на фоне розеолезной сыпи иметь геморрагический компонент (рис. 1.6 — см. цветную вклейку). Наиболее характерной при менингококковой инфекции является геморрагическая звездчатая сыпь неправильной формы, выступающая над поверхностью кожи, плотная, не исчезающая при надавливании (рис. 1.7 и 1.8 — см. цветную вклейку). Размер высыпаний колеблется от петехий до крупных кровоизлияний с некрозом в центре (рис. 1.9 — см. цветную вклейку). Преимущественная локализация сыпи — ягодицы, паховые области, бедра, дистальные отделы вер-

хних и нижних конечностей. Обратное развитие элементов сыпи может сопровождаться отторжением некрозов с рубцовыми изменениями, гангреной ногтевых фаланг стоп и кистей, ушных раковин.

Поражения ЦНС при менингококкемии отсутствуют, но возможны артриты, пневмонии, миокардиты, эндокардиты. В крови определяется резко выраженный нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево.

Быстрое количественное увеличение элементов сыпи и распространение ее на лицо, туловище свидетельствуют о тяжелом течении заболевания с угрозой развития молниеносной формы. Для молниеносной формы менингококковой инфекции характерно бурное начало с прогрессированием симптомов ИТШ. При этом наблюдается быстрая смена гипертермии на гипотермию, наличие обширных геморрагий, кровоизлияний в склеры с появлением «кровавых слез», нарастание симптомов острой сердечно-сосудистой недостаточности, падение АД, резко выраженная тахикардия, резкая бледность кожных покровов, сменяющаяся мраморностью, появлением фиолетовых «трупных» пятен, рвота кофейной гущей, нарушение сознания, олигурия, переходящая в анурию. Без своевременно начатой терапии смерть наступает в течение 8–24 ч.

Менингококковый менингит также развивается остро и наблюдается у 10–25 % пациентов с генерализованными формами заболевания. При этой форме наряду с общинфекционными симптомами характерно наличие менингеальных симптомов, включая общемозговые и истинно менингеальные. Общемозговые симптомы, обусловленные повышением внутричерепного давления, проявляются сильной головной болью, гиперестезией, не приносящей облегчения рвотой, нарушением сознания, судорогами, у детей раннего возраста появляется монотонный мозговой крик. Истинно менингеальные симптомы, возникающие вследствие поражения мозговых оболочек, включают менингеальную позу (запрокинутая голова, согнутые в коленях и подтянутые к животу ноги), ригидность мышц затылка, симптомы Кернига и Брудзинского, у детей раннего возраста — симптом Лесажа («подвешивания»), выбухание и пульсация большого родничка.

При поражении ткани мозга или прогрессировании заболевания с развитием отека-набухания головного мозга появляется очаговая симптоматика.

В крови отмечается нейтрофильный лейкоцитоз, СОЭ повышена. СМЖ молочно-белого цвета, определяется нейтрофильный цитоз, клеточно-белковая диссоциация, снижение сахара и хлоридов.

Наиболее часто генерализованная форма менингококковой инфекции протекает в сочетании с гнойным менингитом и менингококкемией, которая регистрируется у 50 % больных. Течение смешанных форм генерализованной менингококковой инфекции, как правило, более благоприятное, чем изолированных форм, таких как менингит или менингококкемия.

Прогноз заболевания зависит от срока начала лечения и особенностей течения инфекции. Летальность остается достаточно высокой и достигает 10 %, а при молниеносных формах — 30–70 %. В ряде случаев после перенесенной менингококковой инфекции могут развиваться осложнения: глухота вследствие поражения слухового нерва и внутреннего уха; слепота вследствие поражения зрительного нерва или сосудистой оболочки глаза; водянка головного мозга (потеря сознания, резкая одышка, тахикардия, судороги, повышение АД, сужение зрачков и вялая реакция на свет, угасание менингеальных синдромов).

Диагностика. Диагностика менингококковой инфекции основана на наличии характерных клинических проявлений, изменений в общеклинических исследовани-

ях: лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, повышение СОЭ в крови и нейтрофильный цитоз, клеточно-белковая диссоциация, снижение сахара и хлоридов в СМЖ. Обязательными для подтверждения диагноза являются бактериологические методы исследований: бактериоскопия СМЖ, бактериологические посевы крови, СМЖ, отделяемого носоглотки, соскоба кожных высыпаний. Дополнительно проводятся серологические исследования: РПГА, ИФА.

Лечение. Лечение генерализованных форм менингококковой инфекции проводится в стационаре, при тяжелом течении заболевания — в отделении реанимации и интенсивной терапии. Основным звеном обязательного комплексного лечения является этиотропная антибактериальная терапия. Учитывая фармакокинетические параметры (высокая степень проникновения в ЦНС), низкую токсичность и отсутствие резистентности *N. meningitidis*, препаратом выбора при лечении менингококковой инфекции является пенициллин в суточной дозе от 200 000 ЕД/кг при чистой менингококкемии до 500 000 ЕД/кг при менингите и позднем поступлении больного. С учетом фармакодинамических параметров препарата суточная доза разделяется на 6 введений. При аллергии к β -лактамам препаратом выбора является хлорамфеникол, который назначается в суточной дозе у детей 80–100 мг/кг, у взрослых 4 г, разделенной на 4 введения. В случаях, вызывающих диагностические трудности, прежде всего менингеальные или смешанные формы менингококковой инфекции, когда проводят дифференциальную диагностику между менингококковой инфекцией и заболеваниями, вызванными *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, целесообразно применение цефалоспоринов III поколения. В этой ситуации препаратом выбора является цефтриаксон, который назначается взрослым в дозе 4 г/сут, детям — 75–100 мг/кг в 2 приема, или цефотаксим в суточной дозе для взрослых 12 г, для детей 200 мг/кг, разделенной на 4 введения. Учитывая тяжесть состояния больного, нарушения микроциркуляции, антибактериальные препараты при генерализованных формах менингококковой инфекции должны вводиться внутривенно. Поскольку прогноз при менингококковой инфекции зависит от наиболее раннего начала адекватного лечения, антибиотики назначаются как можно раньше, как правило на догоспитальном этапе. Кроме того, антибактериальная терапия проводится при любом подозрении на менингококковую инфекцию. До настоящего времени остается нерешенным вопрос о влиянии бактерицидного действия β -лактамов препаратов, которое может способствовать выбросу эндотоксина менингококка в кровь и прогрессированию ИТШ, на прогноз заболевания.

В связи с этим перед введением антибиотика больному показаны глюкокортикостероиды, которые вводятся в суточной дозе из расчета по преднизолону 2–4 мг/кг, при тяжелых формах заболевания доза может быть увеличена до 10–30 мг/кг. Одновременно проводится патогенетическая терапия, которая при тяжелых формах является определяющей. Патогенетическая терапия направлена на борьбу с явлениями ИТШ, отека-набухания мозга, ДВС-синдрома. В качестве симптоматической терапии применяют жаропонижающие и противосудорожные препараты.

Профилактика. Основные профилактические мероприятия направлены на раннее выявление менингококконосителей и больных различными клиническими формами. Для санации носителей используется ципрофлоксацин в дозе 500 мг однократно или рифампицин по 600 мг 2 дня. Через 3 сут независимо от приема препарата проводится однократное бактериологическое исследование и при наличии отрицательного результата пациент допускается в коллектив. При носительстве более 1 мес. и отсутствии воспалительных изменений в носоглотке носитель допускается в коллек-

тив, где он был выявлен. В очаге заболевания проводится клиническое наблюдение в течение 10 сут (срок карантина). Детям в возрасте от 6 мес. до 3 лет, общавшимся с больным с генерализованной формой менингококковой инфекции, вводится с профилактической целью нормальный иммуноглобулин в дозе 1,5 мл, а детям в возрасте 3–7 лет — 3 мл внутримышечно однократно, не позднее 7-го дня после контакта с больным. При показателе заболеваемости менингококковой инфекцией 2 случая на 100 000 населения начинают проводить специфическую профилактику вакциной против менингококка группы А. При резком подъеме заболеваемости (показатель более 20:100 000) менингококковой инфекцией, вызванной менингококками группы А и С, проводят массовую вакцинацию всего населения в возрасте до 20 лет. Вакцина против менингококков группы В не разработана.

1.2.4. Пневмококковый менингит

Определение. Пневмококковый менингит — острое нейроинфекционное заболевание, вызываемое *Streptococcus pneumoniae*, характеризуется воспалением мягкой мозговой оболочки и сопровождается общей интоксикацией, повышенным внутричерепным давлением, менингеальным синдромом, а также воспалительными изменениями ликвора гнойного характера.

Этиология. Пневмококк является частью комменсальной флоры верхних дыхательных путей. Вместе с рядом других микроорганизмов, включая *M. cattaralis*, *H. influenzae*, *S. aureus*, различные гемолитические стрептококки, *S. pneumoniae* колонизирует носоглоточную нишу. Колонизация пневмококка является бессимптомной, но при определенных условиях может происходить его инвазия в слизистую оболочку с последующим поражением дыхательных путей и развитием системных инфекций. Основной клинической формой инвазивной пневмококковой инфекции остается пневмония, однако наиболее тяжелым проявлением инвазии является пневмококковый менингит (менингоэнцефалит).

Эпидемиология. Заболеваемость пневмококковым менингитом в странах Северной Америки, где проводится регистрация инфекции, составляет 0,2–1,1 на 100 000 населения. 90 % всех гнойных менингитов вызываются тремя основными возбудителями: *N. meningitidis*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*. У взрослых пневмококк служит этиологическим агентом более чем 30 % случаев гнойного менингита. В структуре гнойных менингитов у детей долевое участие пневмококка определяется политикой вакцинации в отношении гемофильной и пневмококковой инфекций в регионе. В развитых странах пневмококковый менингит характеризуется самой высокой летальностью из всех гнойных менингитов, которая достигает 20 %, в старших возрастных группах — 40 %. В развивающихся странах летальность при пневмококковом менингите значительно выше (50–70 %). От 30 до 60 % больных, перенесших пневмококковый менингит, имеют остаточные явления (снижение слуха, нарушение функций ЦНС).

Патогенез. Патогенез пневмококкового менингита во многом сходен с заболеваниями другой этиологии. После проникновения бактерий через слизистую оболочку верхних дыхательных путей в сосудистое русло под действием эндо- и экзотоксинов происходит выброс цитокинов, индуцирующих каскад воспалительных реакций макроорганизма. Этот процесс приводит к нарушению целостности ГЭБ, что обеспечивает проникновение токсинов и микробов в СМЖ. В СМЖ микроорганизм активно раз-

множается, образующиеся в результате этого токсичные субстанции индуцируют выброс цитокинов, вызывающих мощную гнойно-воспалительную реакцию и развитие цитотоксического острого гнойного менингита с последующей гибелью нейрональных структур и смертью мозга.

Пневмококковый менингит может быть первичным, но чаще всего ему предшествуют отит, синусит, пневмония, черепно-мозговые травмы, ликворные свищи. Возникновению заболевания также способствует отягощенный преморбидный фон (алкоголизм, сахарный диабет, спленэктомия, гипогаммаглобулинемия и др.).

Клиника. Заболевание, как правило, начинается остро, однако возможно и постепенное в течение 2–5 дней его развитие. Менингеальные симптомы появляются позже, чем при менингококковом менингите, а при очень тяжелом течении могут отсутствовать. Прогрессирование болезни происходит даже на фоне рано начатой терапии. Для пневмококкового менингита характерно раннее нарушение сознания и появление судорог, нередко парезы черепных нервов, гемипарез. В связи с быстрым вовлечением в процесс вещества и желудочков мозга клиническое течение характеризуется исключительной тяжестью. Одним из проявлений, типичных для больных пневмококковым менингитом при наличии септической формы заболевания, является геморрагическая сыпь, что затрудняет дифференциальную диагностику с менингококковой инфекцией. В отличие от экзантемы, при менингококковой инфекции сыпь носит петехиальный характер и располагается по всему туловищу.

Диагностика. При подозрении на гнойный менингит люмбальная пункция должна быть проведена в течение первых 30 мин, за исключением крайне тяжелого состояния больного, обусловленного ИТШ или отеком мозга с угрозой вклинения в большое затылочное отверстие. СМЖ при пневмококковом менингите мутная, зеленоватого цвета, часто ксантохромная. При бактериоскопии обнаруживаются внеклеточно расположенные ланцетовидной формы грамположительные диплококки. В ликворе определяется нейтрофильный плеоцитоз с высоким содержанием белка.

Лечение. Антибактериальная терапия должна быть назначена в максимально ранние сроки. Длительное время препаратом выбора при пневмококковом менингите оставался бензилпенициллин. Однако в последние годы ситуация изменилась в связи с увеличением частоты штаммов пневмококка, устойчивых к пенициллину. Во всех регионах мира регистрируются штаммы пневмококка, проявляющие относительную (МПК 0,1–1 мкг/мл) или высокую (МПК ≥ 2 мкг/мл) резистентность к пенициллину. Частота нечувствительных к пенициллину штаммов в отдельных регионах Западной Европы превышает 50 %. Наиболее часто резистентные штаммы выделяются от больных до 10 или старше 50 лет, пациентов с иммуносупрессией, после продолжительного пребывания в стационаре, профилактического использования антимикробных препаратов.

В связи с этим при лечении пневмококкового менингита препаратами выбора считают цефалоспорины III поколения. Учитывая фармакодинамические параметры, преимущество отдают цефтриаксону, который назначается в суточной дозе 4 г, разделенной на 2 введения, у детей доза препарата составляет 100 мг/кг/сут. Возможно применение цефотаксима в суточной дозе 12 г у взрослых, 200 мг/кг у детей. Препарат вводится внутривенно каждые 4–6 ч.

Однако в последнее время появились сообщения о том, что использование цефалоспоринов III поколения может оказаться неэффективным в том случае, если возбудитель пневмококкового менингита проявляет высокую резистентность к β -лактамам препаратам (МПК > 5 мкг/мл). В этой ситуации часто неэффективной оказывается и

общепринятая альтернативная терапия хлорамфениколом, т. к. высокорезистентные к β -лактамам изоляты пневмококка проявляют полирезистентность, включая снижение чувствительности к хлорамфениколу. В результате удается достичь лишь субтерапевтического уровня его антимикробной активности, что сопровождается клинической неэффективностью назначенной терапии и более частыми остаточными явлениями при выздоровлении. Поэтому в тех регионах мира, где встречаются высокорезистентные к пенициллину штаммы, для эмпирической терапии предложено применять ванкомицин в виде монотерапии (40–60 мг/кг/сут у детей или 2–3 г/сут у взрослых) либо в сочетании с цефалоспорином III поколения или рифампицином. В наиболее тяжелых случаях ванкомицин вводится эндолумбально по 5–20 мг каждые 24 ч.

В качестве альтернативы могут использоваться карбапенемы. При этом следует учитывать, что использование имипенема ограничено из-за его проконвульсивной активности, поэтому предпочтение следует отдавать меропенему. В тех же регионах мира, где преобладают чувствительные и относительно резистентные к пенициллину штаммы, для эмпирической терапии должны использоваться цефалоспорины III поколения (цефотаксим или цефтриаксон). Однако для наибольшей эффективности лечения необходима последующая коррекция режима с учетом определения чувствительности к антибиотикам *in vitro* изолятов, выделенных из СМЖ. Длительность антибактериальной терапии при пневмококковом менингите составляет 10–14 дней. Критериями отмены антибиотика является санация ликвора (цитоз менее 100 кл. в 1 мкл, лимфоциты более 95 %).

Профилактика. Основой профилактики является закаливание, своевременное лечение заболеваний ЛОР-органов, бронхолегочной системы. Специфическая профилактика проводится противопневмококковой вакциной (пневмо 23).

1.2.5. Менингит, вызванный *H. influenzae*

Определение. Менингит, вызванный *H. influenzae*, — острое нейроинфекционное заболевание, характеризуется воспалением мягкой мозговой оболочки и сопровождается общей интоксикацией, повышением внутричерепного давления, менингеальным синдромом, а также воспалительными изменениями ликвора гнойного характера.

Этиология. Бактерии вида *Haemophilus influenzae*, так же как и пневмококк, относятся к условно-патогенным микроорганизмам, которые колонизируют верхние дыхательные пути и лишь в определенных условиях способны вызывать патологический процесс. *H. influenzae* имеет несколько специфических серотипов (a, b, c, d, e, f), из которых серотип b (Hib) — наиболее частый возбудитель генерализованных форм заболевания. Гемофильная инфекция, как правило, характеризуется поражением органов дыхания с развитием пневмонии, трахеобронхита, среднего отита, конъюнктивита, синусита, острого эпиглоттита. Помимо этого *H. influenzae* входит в число трех основных возбудителей гнойного менингита, а также служит причиной септического артрита, бактериемии.

Эпидемиология. Введение обязательной вакцинации детей против гемофильной инфекции позволило значительно снизить заболеваемость и смертность, обусловленные этой инфекцией в странах Западной Европы и США. В этом регионе удельный вес менингита, вызванного *H. influenzae*, резко снизился у детей и остался значимым

преимущественно для взрослых. Однако в большинстве развивающихся стран вакцинация против гемофильной инфекции не проводится. Ежегодно в мире от различных форм этой инфекции умирает 350 000—700 000 детей. Заболеваемость Hib-менингитом у детей до 5 лет до начала плановой вакцинации варьировала от 23 случаев на 100 000 детей в год в развитых странах Европы до 60:100 000 в развивающихся странах. Введение вакцинации позволило снизить заболеваемость Hib-менингитом детей до 5 лет в 3 раза и более.

В странах, где не проводится вакцинация, основной возрастной группой больных гемофильным менингитом являются дети до 5 лет. В этиологической структуре бактериальных гнойных менингитов в этой возрастной категории *H. influenzae* занимает 2-е место после менингококков, удельный вес менингитов этой этиологии может достигать 50 %. Летальность при этой форме менингита значительно различается и составляет в странах с высоким уровнем экономического развития 5 %, а в развивающихся странах достигает 30 %.

Патогенез. Основными звеньями патогенеза гемофильной инфекции являются колонизация слизистых оболочек верхних дыхательных путей, инвазия в слизистую оболочку, бактериемия и проникновение в ЦНС. Возникновению системной инфекции предшествует носительство гемофильной палочки в носоглотке, которое наблюдается у 70 % здоровых детей младшего возраста и у 20—40 % взрослых. Из *H. influenzae*, заселяющих носоглотку, к инвазии способны только возбудители b-типа (Hib), имеющие капсулу, их удельный вес составляет около 5 %. Транзиторное носительство может продолжаться до нескольких недель, реже месяцев. Инвазии бактерий в слизистую оболочку верхних дыхательных путей способствует ряд предрасполагающих факторов: иммунодефицит, ранний возраст, наличие онкогематологических заболеваний, генетическая предрасположенность, перенесенные накануне ОРВИ. Инвазия *H. influenzae* и их размножение в месте входных ворот сопровождаются местным воспалением. Дальнейшая бактериемия и преодоление ГЭБ с попаданием микроорганизма и его токсинов в субарахноидальное пространство являются триггерным фактором каскада воспалительных факторов (цитокины, хемокины, протеолитические ферменты), продуцируемых клетками иммунной системы макроорганизма. В конечном итоге иммунный ответ хозяина приводит к развитию воспалительного процесса в мозговых оболочках и возможному повреждению ткани мозга.

Клиника. В отличие от менингитов, вызванных *N. meningitidis*, поражение ЦНС при Hib-менингите редко бывает первичным. Чаще всего наблюдается постепенное развитие заболевания, которому предшествует симптоматика первичного очага инфекции: эпиглоттит, сопровождающегося болью в горле, осиплостью голоса, затруднением дыхания, увеличением и гиперемией надгортанника; буккального целлюлита в виде уплотнения на щеке, остеомиелита, гнойного отита, гайморита, пневмонии. На 3—7-е сутки заболевания присоединяется менингеальная, общемозговая и очаговая симптоматика. Отмечается резкое ухудшение состояния, что проявляется общей слабостью, фебрильной лихорадкой, резкой бледностью, головной болью, гиперестезией, рвотой. Быстро присоединяется расстройство сознания до сопора, возникают и прогрессируют менингеальные симптомы, у детей раннего возраста появляется монотонный крик, выбухание большого родничка. Значительно реже бывает острое или сверхострое течение заболевания, осложненное отеком головного мозга или ИТШ.

При Hib-менингитах значительно чаще, чем при пневмококковых менингитах, наблюдается экзантема. Сыпь имеет преимущественно геморрагический характер от

петехий до сливных элементов 0,3–1,5 см в диаметре, с локализацией на туловище и конечностях, что значительно затрудняет дифференциальную диагностику с менингококковой инфекцией и выбор этиотропной терапии. Течение Нib-менингита отличается многоволновостью, повторными выделениями антигена возбудителя из крови и ликвора, колебаниями плеоцитоза в СМЖ. Выздоровление наступает на 4–8-й неделе заболевания. Более чем у $1/3$ больных, перенесших Нib-менингит, даже в случае выздоровления наблюдаются остаточные нарушения нервно-психического статуса.

Диагностика. При обследовании больного в крови нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом формулы влево до юных и палочкоядерных форм, повышение СОЭ. СМЖ мутная, зеленого цвета с высоким нейтрофильным плеоцитозом и повышением белка до 1–3 г/л. При бактериоскопии в СМЖ обнаруживают грамотрицательные бактерии, отличающиеся полиморфизмом (коккобациллы, палочки). Санация СМЖ в отличие от менингококкового и пневмококкового менингита наступает более медленно, не ранее 2-й недели болезни.

Особые трудности возникают при диагностике менингита у больных, получавших антибиотики в недостаточных дозах. В этих случаях характерен регресс менингеальных симптомов на фоне нерезкого повышения температуры тела до 38–38,5 °С, а также неинтенсивная, но упорная головная боль, сопровождающаяся тошнотой. Ситуация осложняется тем, что на фоне смазанной клинической картины, затрудняющей диагностику заболевания, и отсутствия адекватной терапии процесс может распространяться на желудочки и вещество мозга с последующим резким ухудшением состояния больного. В этой группе больных летальность и частота остаточных явлений резко возрастают.

Лечение. Бесспорно, успешное лечение гнойного менингита, вызванного *H. influenzae*, во многом определяется своевременной начатой адекватной антибактериальной терапией. В то же время проблемы лечения Нib-менингита связаны с возросшей резистентностью микроба к антибиотикам, в первую очередь аминопенициллинам, долгое время остававшимся препаратами выбора при лечении больных гемофильной инфекцией. Частота резистентности к аминопенициллинам в настоящее время колеблется от 4 % в России до 25 % в США, более 40 % в некоторых странах Западной Европы.

Основной механизм устойчивости *H. influenzae* к аминопенициллинам — продукция β-лактамаз. Большая часть бактерий (более 90 %) продуцирует плазмидные ТЕМ-1 β-лактамазы, обеспечивающие резистентность к аминопенициллинам. На сегодня описана также продукция измененных β-лактамаз, устойчивых к действию клавулановой кислоты. В то же время резистентность гемофильной палочки может быть связана не только с указанным механизмом, но и с изменением пенициллинсвязывающих белков или снижением проницаемости наружной клеточной мембраны, в результате чего они становятся резистентными как к аминопенициллинам, так и к ингибиторзащищенным пенициллинам и отдельным цефалоспорином. Удельный вес таких штаммов среди клинических изолятов гемофильной палочки составляет не более 2 %. Как показывают исследования, проведенные в различных регионах мира, цефалоспорины III поколения остаются активными в отношении гемофильной палочки более чем в 95 % случаев.

В качестве препаратов выбора при лечении гемофильного менингита используют цефтриаксон или цефотаксим. Цефтриаксон назначается в суточной дозе 4 г (у детей — 100 мг/кг/сут) в 2 приема. Цефотаксим применяют в суточной дозе 12 г у взрослых, 200 мг/кг у детей. Препарат вводится внутривенно каждые 4–6 ч. Учитывая хотя и возможную, но невысокую вероятность резистентности *H. influenzae* к аминопеницилли-

нам, существуют рекомендации комбинированной терапии ампициллином с хлорамфениколом, резистентность к которому остается низкой.

Однако такой подход к назначению этиотропной терапии при Hib-менингитах не вполне оправдан, т. к. именно среди резистентных к ампициллину изолятов *H. influenzae* выше частота резистентности и к другим антибактериальным препаратам, включая хлорамфеникол. Помимо этого использование хлорамфеникола с бактериологической и клинической точек зрения менее предпочтительно, чем применение цефалоспоринов III поколения при бактериальном менингите в детском возрасте.

Использование же фторхинолонов, проявляющих высокую активность в отношении *H. influenzae*, имеет возрастные ограничения, т. к. официально разрешено для применения у детей старше 12 лет. В качестве альтернативной терапии может применяться меропенем в суточной дозе 6 г, разделенной на 3 введения (у детей — 40 мг/кг через 8 ч). При аллергии к β -лактамам антибиотикам целесообразно назначение хлорамфеникола в дозе 4 г/сут (у детей 75–100 мг/кг), препарат вводится каждые 6 ч. Длительность антибактериальной терапии 10–14 дней. Критериями отмены этиотропной терапии является санация ликвора (цитоз менее 100 кл./мкл, лимфоциты более 95 %).

Профилактика. Основой профилактики является закаливание, своевременное лечение заболеваний ЛОР-органов, бронхолегочной системы. Специфическая профилактика осуществляется вакциной Акт-ХИБ (производство Aventis Pasteur, Франция), которую можно применять с 2–3-месячного возраста.

1.3. Бактериальные инфекции с преимущественным поражением дыхательной системы

В практике врача поражение дыхательных путей обуславливает три синдрома: катаральный, тонзиллярный и синдром острой пневмонии.

Катаральный синдром появляется при вирусных и бактериальных инфекциях. В первом случае больному чаще всего ставится диагноз ОРВИ, во втором — ОРИ. Антибактериальные препараты противовирусным свойством не обладают, поэтому при неосложненных формах гриппа, других ОРВИ, заведомо неэффективны. Неоправданными являются и попытки их профилактического назначения на случай потенциальной возможности присоединения осложнений. Такая тактика не только не достигает цели, но часто приводит к противоположным результатам, поскольку затрудняет последующее лечение больных при возникновении прямых показаний к антибиотикотерапии (происходит селекция резистентных штаммов возбудителей). Прямым показанием к назначению антибактериальных средств являются признаки бактериальных осложнений гриппа, других ОРВИ. Часто расшифровать этиологию таких осложнений не представляется возможным, поэтому при выборе оптимальных антибактериальных средств приходится руководствоваться ориентировочными данными о преимущественной роли в развитии осложнений стафилококков, реже иной флоры. При этом если такие осложнения присоединились в домашних условиях, то препаратом выбора является оксациллин, если в стационаре, то лучше использовать комбинированные β -лактамы антибиотик.

Иногда возникает необходимость сочетанного применения антибиотиков. Назначать два и более антибактериальных препарата целесообразно в следующих случаях:

наличие тяжелой или генерализованной инфекции, агранулоцитоза, иммунодефицита с неустановленным возбудителем заболевания. При комбинированной антибактериальной терапии необходимо учитывать сочетаемость антибиотиков, которая основывается на следующих моментах. Не следует комбинировать бактерицидное и бактериостатическое антибактериальное средство, т. к. имеется вероятность ослабления действия первого препарата. При комбинации антибиотиков необходимо учитывать механизм их воздействия на бактерии. Нежелательно применять препараты, имеющие одинаковый механизм действия, т. к. конкуренция за рецептор будет ослаблять активность каждого.

Самостоятельным направлением антибактериальной терапии может являться санация сопутствующих хронических воспалительных заболеваний носоглотки и дыхательных путей, где с успехом могут быть использованы пероральные цефалоспорины (табл. 1.19).

Таблица 1.19

Классификация пероральных цефалоспоринов

Группа	Препарат	Активность
I поколение	Цефалексин Цефрадин Цефадроксил	Высоко активны в отношении стафилококков. Слабо действуют на гемофильную палочку и моракселлу. Разрушаются большинством β -лактамаз
II поколение	Цефаклор Цефуроксим аксетил	Активны в отношении стафилококков и стрептококков. Высокая активность в отношении гемофильной палочки (в т. ч. ампициллинорезистентных штаммов) и моракселл
III поколение	Цефиксим Цефетамет пивоксил Цефподоксим проксетил	Характеризуются широким спектром действия в отношении грамотрицательных бактерий, активны в отношении стрептококков, менее активны в отношении стафилококков, высокоустойчивы к действию β -лактамаз

С точки зрения фармакокинетики пероральные цефалоспорины I и II поколений хорошо всасываются; степень их связывания с белками низкая, благодаря чему концентрация препаратов в плазме крови достигает высоких цифр. Из этих групп цефалексин хуже других проникает в бронхи и мокроту. Цефуроксим аксетил хуже всасывается по сравнению с другими препаратами, но всасывание его улучшается после еды. Все препараты I и II поколений не биотрансформируются и выводятся почками в неизменном виде, поэтому в паренхиме почек и моче создается их высокая концентрация. Цефалоспорины III поколения всасываются хуже (до 50 %). В отличие от цефалоспоринов I и II поколений могут выводиться не только почками, но и с желчью. При этом период их полувыведения более длительный.

1.3.1. Тонзиллит

Определение. Несмотря на то что термин «ангина» (от лат. *ango* — сжимать, душить) не является точным (острое воспаление миндалин крайне редко сопровождается удушьем), он широко распространен среди медицинских работников, населения, может употребляться на равных правах с более правильным термином — «острый тонзиллит».

Этиология. Тонзиллит может быть как бактериальной, так и вирусной этиологии. Чаще всего из бактериальных агентов острого тонзиллита обнаруживается β -гемолитический стрептококк. Реже причиной тонзиллитов являются стрептококки группы С и G, стафилококки, *A. haemolyticum*, *N. gonorrhea*, *C. diphtheriae*, *S. pallidum*, анаэробы. Отдельное место занимает ангина Симановского—Плаута—Венсана, вызываемая спирохетой полости рта в сочетании с веретенообразной бактерией. Из вирусов чаще всего ангину вызывают аденовирусы (1–9-й типы), энтеровирусы Коксаки, вирус Эпштейна—Барр.

Эпидемиология. Источником инфекции являются больные ангиной люди и носители микробов. Механизм передачи — аэрозольный, реализующийся, как правило, воздушно-капельным путем. Меньшее значение имеют контактно-бытовой и алиментарный пути передачи (через предметы обихода, пищу).

Патогенез. В клеточную стенку β -гемолитического стрептококка входит липотейхоевая кислота, с помощью которой возбудитель может фиксироваться на лимфоидных образованиях ротоглотки. Благодаря наличию таких факторов вирулентности, как фимбриальный белок (или белок М), капсула, С5а-пептидаза, происходит защита микроорганизма от системы иммунитета и его размножение. При этом стрептококки выделяют такие ферменты агрессии и инвазии, как стрептокиназа (способна активировать пламиноген, в результате чего образуется плазмин), гиалуронидаза (разрушает соединительную ткань лимфоидных фолликулов и способствует дальнейшей инвазии микроорганизмов). При распространении стрептококков и их компонентов по лимфатическим капиллярам в лимфатические узлы возникает регионарный лимфаденит. В случае выраженной несостоятельности системы иммунитета возбудитель может проникать в паратонзиллярную клетчатку с развитием паратонзиллита, паратонзиллярного абсцесса. Нередко возникает поражение сердца (благодаря действию стрептолизина О) и почек (в связи с оседанием циркулирующих иммунных комплексов антиген—антитело на базальной мембране почечных клубочков).

Клиника. Выделяют первичные и вторичные острые тонзиллиты. Острые первичные тонзиллиты представляют собой островоспалительные заболевания, в клинической картине которых ведущим звеном являются симптомы поражения миндалин при отсутствии каких-либо сопутствующих инфекционных заболеваний. Такие тонзиллиты в зависимости от морфологических изменений могут иметь различные клинические формы, обозначаемые как катаральная, лакунарная, фолликулярная, язвенно-пленчатая ангины.

Острые вторичные тонзиллиты — также поражения миндалин, но возникают при острых инфекционных заболеваниях с преимущественным поражением других органов и систем (главным образом, при дифтерии, скарлатине, туляремии, брюшном тифе, инфекционном мононуклеозе) и заболеваниях системы крови (агранулоцитоз, алиментарно-токсическая алейкия, лейкоз).

Диагностика. В основе диагностики и выделения тонзиллярного синдрома лежат три клинических признака: боль в горле, увеличение и воспалительные изменения небных миндалин, устанавливаемые при осмотре зева, и воспалительная реакция регионарных (тонзиллярных) лимфатических узлов. Все три признака могут достигать разной степени выраженности. Важно оценить наличие и характер отложений на миндалинах, налеты, отечность слизистой оболочки зева.

Тонзиллярный лимфаденит характеризуется увеличением регионарных переднешейных узлов. Наиболее типичен так называемый поднижнечелюстной лимфаденит, соответствующий увеличению верхних переднешейных желез. Данный признак оце-

нивают путем глубокой точечной пальпации на уровне углов нижней челюсти слева и справа. Железы мелкие, мягкой консистенции, болезненные. Боль в горле с затруднением глотания, признаки острого тонзиллита по данным визуальной картины зева и верхнепереднейшейный регионарный тонзиллярный лимфаденит в своей совокупности и позволяют диагностировать тонзиллярный синдром.

Необходимо обратить внимание, что при инфекционных болезнях местные воспалительные изменения в миндалинах большей частью симметричны, двусторонние и, как правило, сочетаются с признаками генерализованного инфекционного процесса.

Лечение. Больные катаральной, лакунарной или фолликулярной ангиной обычно лечатся на дому, при тяжелом течении — в условиях инфекционного стационара. Больные с острыми первичными тонзиллитами не нуждаются в специальной диете. Целесообразно рекомендовать ограничение пищевых продуктов, оказывающих раздражающее действие на слизистую оболочку ротоглотки. С целью дезинтоксикации необходимо употреблять достаточное количество жидкости в виде чая, фруктовых отваров, киселей, минеральной воды и др.

Учитывая возможную вирусную этиологию тонзиллита, антибактериальная терапия не всегда обязательна. Она должна проводиться при наличии гнойных налетов на миндалинах, сопровождающихся симптомами интоксикации, лихорадкой. В остальных случаях с большей вероятностью можно предполагать вирусную этиологию заболевания, что, соответственно, требует противовирусной или симптоматической терапии.

Больным из группы высокого риска бактериальных осложнений показаны антибиотики местного действия.

В связи с основной ролью стрептококков в развитии острых первичных тонзиллитов препаратами выбора при лечении больных являются пенициллины, к которым сохраняется высокая чувствительность данных возбудителей.

Предпочтение отдается феноксиметилпенициллину, узкий спектр его активности позволяет уменьшить губительное воздействие на нормальную микрофлору. Помимо этого препарат в большинстве случаев дает хороший клинический эффект и хорошо переносится больными.

Назначается феноксиметилпенициллин по 0,5 г 4 раза в сутки внутрь (детям — 30–40 мг/кг в сутки) или бензилпенициллин по 500 000 ЕД 4 раза в сутки внутримышечно (детям — по 50 000 ЕД/кг в сутки). Курс лечения не менее 10 дней. 10-дневный курс пенициллинов необходим для профилактики осложнений, таких как паратонзиллит, паратонзиллярный абсцесс, гломерулонефрит, ревматизм и др. В ряде случаев, при нарушении режима приема препарата, наличии ревматизма в анамнезе у больного или ближайших родственников, неблагоприятных социально-бытовых условиях, по окончании курсового лечения однократно внутримышечно вводят дюранные формы пенициллина: 1 200 000 МЕ бициллина-3 или 1 500 000 МЕ бициллина-5.

Альтернативными препаратами являются пероральные аминопенициллины и цефалоспорины I поколения (табл. 1.20). Принципиально важно назначение амоксициллина, а не ампициллина, т. к. при пероральном применении последнего невозможно достичь достаточных концентраций в крови.

Следует учитывать, что, несмотря на высокий уровень чувствительности *S. pyogenes* к β -лактамам, иногда при их использовании клинический эффект отсутствует. Это может быть связано с наличием в тканях миндалин ко-патогенной микрофлоры, продуцирующей β -лактамазы, разрушающие природные и аминопенициллины. Кроме того, в ряде случаев отсутствие эффекта определяется толерантностью *S. pyogenes*

к пенициллинам, при которой препарат оказывает только ингибирующее действие, а к его бактерицидному эффекту микроорганизм проявляет устойчивость (М. А. Gerber, 1995). Предполагается также, что определенную роль в неудачах лечения больных стрептококковыми фарингитами β -лактамами играет внутриклеточная локализация микроорганизмов, поскольку эти антибиотики не способны проникать внутрь клеток макроорганизма в достаточной мере (С. В. Сидоренко, 2002). Отсутствие эффекта может быть связано с нарушением схем терапии (прием препарата сразу после еды, уменьшение суточной дозы и т. п.). В подобных ситуациях, как указано выше, показано однократное введение бензатинбензилпенициллина. В остальных случаях рекомендуется повторный курс лечения одним из альтернативных препаратов, к которым относятся макролиды и линкозамиды. Эти препараты назначаются также и пациентам, имеющим аллергию на препараты группы пенициллинов или другие β -лактамы антибиотики.

Таблица 1.20

**Применение пероральных цефалоспоринов и амоксициллина
в лечении острого первичного тонзиллита**

Препарат	Суточная доза, кратность введения для взрослых	Суточная доза для детей, мг/кг
Цефалексин	0,5 г в 4 приема	45
Цефадроксил	0,5 г в 2 приема	30
Амоксициллин	0,5 г в 3 приема	30

Однако следует учитывать, что в последние годы увеличился удельный вес стрептококков, проявляющих резистентность к макролидам и линкозамидам. Резистентность стрептококков к макролидам определяется двумя механизмами: а) активное выведение антибиотиков из микробной клетки и б) метилирование участка связывания антибиотиков с рибосомами. В первом случае наблюдаются устойчивость только к 14- и 15-членным макролидам (эритромицин, кларитромицин, азитромицин), чувствительность к 16-членным макролидам (спирамицин, мидекамицин) и линкозамидам при этом сохраняется. Во втором случае характерна полная перекрестная резистентность ко всем макролидам, линкозамидам и стрептограминам. В связи с этим широкое применение макролидов для лечения тонзиллофарингита не оправдано, т. к. может способствовать росту устойчивости к этим антибиотикам не только среди стрептококков, но и других микроорганизмов, вызывающих инфекции респираторного тракта.

Так же как и при применении β -лактамыных антибиотиков, для эрадикации β -гемолитического стрептококка антибактериальная терапия макролидами должна продолжаться не менее 10 дней, исключение составляет азитромицин, который применяется в течение 5 дней.

Не оправдано назначение больным с острым первичным тонзиллитом таких препаратов, как тетрациклины, сульфаниламиды и ко-тримоксазол. Их применение часто не позволяет достичь клинического эффекта и обеспечить эрадикацию β -гемолитического стрептококка.

Достаточно часто у детей приходится сталкиваться с ситуацией, когда в течение нескольких месяцев наблюдаются множественные эпизоды острого тонзиллита с выделением *S. pyogenes* из зева. При лечении такого рецидивирующего стрептококково-

го тонзиллита предпочтение отдается ингибиторзащищенным пенициллинам, цефалоспорином II поколения и линкозамидам.

Профилактика. Большое значение в профилактике уделяется своевременной изоляции больных с тонзиллитом. Лицам, болеющим тонзиллитом ежегодно (по несколько раз в год), требуется тонзиллэктомия. При эпидемической заболеваемости стрептококковой ангиной проводится бициллинопрофилактика всем членам коллектива. Специфическая профилактика не разработана.

1.3.2. Скарлатина

Определение. Скарлатина — острое антропонозное инфекционное заболевание, характеризующееся лихорадкой, острым тонзиллитом и обильной точечной экзантемой.

Этиология. Возбудителем скарлатины являются токсигенные стрептококки группы А, продуцирующие экзотоксин. Они представляют собой грамположительные палочки, в процессе жизнедеятельности продуцирующие стрептолизины О и S, глюкононидазу, которые оказывают биологическое действие на организм человека.

Эпидемиология. Источником инфекции являются больные скарлатиной, ангиной, а также носители токсигенных штаммов стрептококков. Механизм передачи — аэрозольный, реализующийся, как правило, воздушно-капельным путем. Меньшее значение имеют контактно-бытовой и алиментарный пути передачи (через предметы обихода, пищу). Индекс контагиозности равен 0,4.

Патогенез. Попадая на слизистую оболочку или поврежденный кожный покров, стрептококк вызывает воспалительные и некротические изменения в месте внедрения. Преимущественно по лимфатическим сосудам возбудитель проникает в регионарные лимфатические узлы, вызывая гнойные воспаления.

Экзотоксин (токсин Дика) состоит из термолабильной (эритрогенной) и термостабильной фракций. Эритрогенная фракция токсина оказывает токсическое влияние на организм своей цитотоксичностью, пирогенностью, способностью подавлять функцию ретикулоэндотелиальной системы, повышать проницаемость клеточных мембран, вызывать воспаление верхних слоев дермы с последующими некробиотическими изменениями клеток эпидермиса. Данная фракция экзотоксина у лиц, не имеющих антитоксического иммунитета, вызывает повышение температуры тела, острый тонзиллит и обильную точечную экзантему. Термостабильная фракция токсина обладает аллергенными свойствами. В результате гематогенного распространения и распада стрептококка в крови повышается чувствительность организма к белковому компоненту его клеточной стенки, клинически проявляющаяся в виде аллергической сыпи, различных осложнений (артралгия, нефриты и др.).

Клиника. Инкубационный период при скарлатине составляет 1–12 сут. Заболевание начинается остро, с повышения температуры тела до высоких цифр, головной боли, общей слабости. Одновременно возникает острый тонзиллит, характеризующийся яркой гиперемией миндалин, язычка, дужек, увеличением и незначительной болезненностью поднижнечелюстных лимфатических узлов. Скарлатинозный тонзиллит может быть катаральным, фолликулярным, лакунарным, некротическим и ложно-фибринозным. В первые 6–12 ч от момента заболевания на кожном покрове появляется экзантема. Сыпь располагается на гиперемизированном фоне, мелкоточечная, имеющая

тенденцию к сгущению на боковых поверхностях туловища, локтевых ямках (симптом Пастиа) (рис. 1.10 — см. цветную вклейку). На лице и области щек сыпь располагается наиболее густо, оставляя резко бледный носогубный треугольник. Иногда сыпь может иметь вид мелких пузырьков, наполненных прозрачной или мутноватой жидкостью (милиарная сыпь) или носить петехиальный характер. Довольно часто экзантема сопровождается зудом. Обычно сыпь держится 3–7 дней, угасая, оставляет после себя шелушение. В области мочек ушей, шеи, на туловище оно носит отрубевидный характер, а на ладонях, стопах, пальцах кистей и стоп — крупнопластинчатый.

В первые сутки заболевания наблюдается обложенность языка густым серо-желтым налетом. С 3–4-го дня заболевания края и кончик языка постепенно очищаются от налета. В результате язык становится ярко-красного цвета (малиновый язык).

В периферической крови при скарлатине отмечается нейтрофильный лейкоцитоз и повышенная СОЭ. В более поздние сроки заболевания присоединяется эозинофилия.

Если входными воротами при скарлатине была рана, ожоговая поверхность или послеоперационная поверхность, то развивается экстрабуккальная скарлатина. Данный вид скарлатины характеризуется отсутствием тонзиллита, но наличием лимфаденита и всех остальных симптомов скарлатины (рис. 1.11 — см. цветную вклейку).

Легкая форма скарлатины характеризуется субфебрильной температурой тела, незначительной интоксикацией, катаральным тонзиллитом; среднетяжелая скарлатина — фебрильной лихорадкой, выраженной интоксикацией, экзантемой, катаральным, фолликулярным или лакунарным тонзиллитом с увеличением и болезненностью перенешнейших лимфатических узлов до 2 см.

Тяжелая скарлатина протекает с преобладанием токсических или септических проявлений болезни. При токсической скарлатине лихорадка достигает 40–41 °С и сопровождается многократной рвотой, нарушением психического статуса (возбужденность или заторможенность), артериальной гипертензией или ИТШ, геморрагической экзантемой, лакунарным или ложнофбринозным тонзиллитом. Септическая скарлатина отличается от токсической некротическим характером тонзиллита с резко выраженным поднижнечелюстным лимфаденитом с частым нагноением пораженных лимфатических узлов.

Диагностика. Из методов специфической лабораторной диагностики используют бактериологический, серологический исследования и кожную аллергическую пробу Дика. Бактериологический метод диагностики направлен на выделение возбудителя из слизистой оболочки зева. Серологические исследования направлены на обнаружение эритрогенного токсина в РТГА (реакция торможения гемагглютинации), ИФА, РИА и антител к нему методами РНГА, ИФА, РИА. Определение антител класса IgM к стрептококку указывает на текущую острую инфекцию, а антител класса IgG — на хроническую инфекцию или период реконвалесценции. Выявление IgM в сочетании с IgG свидетельствует о длительной персистенции. Кожно-аллергическая проба Дика представляет собой тест на присутствие в организме антител против эритрогенного токсина. За положительную реакцию принимают появление на месте введения токсина инфильтрата 10 мм и более.

Лечение. Госпитализация больных осуществляется по клиническим (среднетяжелые и тяжелые формы) и эпидемиологическим показаниям (проживание в общежитии, наличие в семье детей и др.).

Основу этиотропной терапии составляют пенициллины (бензилпенициллин), которые вводят внутримышечно по 1 000 000 ЕД каждые 6 ч в течение 7 сут. В последние

сутки лечения вводят внутримышечно 1 200 000 МЕ бициллина-3 или 1 500 000 МЕ бициллина-5. Детям бензилпенициллин вводят 4 раза в сутки по 100 000 ЕД на 1 кг массы тела в течение 7 сут. По окончании курса терапии вводят бициллин-3 однократно в дозе 20 000 ЕД/кг. При необходимости (сопутствующие заболевания, осложнения) курс продолжается до 10–14 дней. При непереносимости пенициллинов назначают макролиды. Немаловажное значение имеет неспецифическая дезинтоксикационная терапия: частый прием обильного теплого питья, а при тяжелых формах инфузий — кристаллоидных растворов.

Профилактика. Профилактика скарлатины заключается в раннем выявлении и изоляции больных. Реконвалесценты дошкольного возраста и 1–2-х классов школы после клинического выздоровления подвергаются дополнительной изоляции на 12-е сутки. В группах детей дошкольных учреждений и 1–2-х классов школ, имевших контакт с больным скарлатиной, устанавливают наблюдательные мероприятия продолжительностью 7 сут с момента изоляции последнего больного. Специфическая профилактика не разработана.

1.3.3. Дифтерия

Определение. Дифтерия — острое инфекционное заболевание из группы антропонозов, характеризующееся местным воспалительным процессом с образованием фибринового налета и возможным поражением сердечно-сосудистой и нервной систем.

Этиология. Возбудителем дифтерии являются *Corynebacterium diphtheriae*, представляющие собой грамположительные палочки, морфологической особенностью которых является колбовидное утолщение на концах, обусловленное отложением зерен валютина, и расположение бактерий друг к другу в нативном препарате под углом в виде римских цифр «X» и «V». Для них характерен окислительно-ферментативный метаболизм по типу дыхания, являются факультативными анаэробами. Они расщепляют цистин с помощью цистиназы (при уколе среды Пизу она чернеет), ферментируют глюкозу, восстанавливают нитраты в нитриты (кроме биотипа *belfanti*). В 1931 г. Андерсеном было установлено, что одни штаммы коринебактерий способны расщеплять крахмал (вариант *gravis*) и вызывать, как правило, тяжелые формы дифтерии, другие штаммы в отношении его индифферентны (вариант *mitis*) и обуславливают легкие формы заболевания. Существуют и промежуточные штаммы микроорганизмов (вариант *intermedius*), вызывающие, в основном, среднетяжелые формы заболевания. При массовых вспышках преобладает вариант *gravis*, при спорадических — *mitis*. Синтез экзотоксина детерминирован геном *tox*, локализующимся в ДНК лизогенного фага, который способен передавать этот ген коринебактериям, обуславливая их токсигенные свойства.

Эпидемиология. Источником инфекции являются больные дифтерией люди и носители токсигенных дифтерийных микробов. Механизм передачи возбудителя — аэрогенный, реализующийся, как правило, воздушно-капельным путем. Реже встречается контактный механизм передачи через предметы обихода, руки. Около 90 % случаев дифтерии связаны с заражением от здоровых носителей токсигенных коринебактерий. После ликвидации местных проявлений у 1–6 % больных дифтерией через 5–6 нед. выделяется возбудитель. Индекс контагиозности — 0,2. Содержание в сыворотке крови 0,03–0,09 А.Е./мл специфических антител, как правило, обеспечивает защиту от заболевания, однако не препятствует формированию носительства.

Патогенез. Входными воротами возбудителя могут быть как кожный покров, так и слизистые оболочки (как правило, ротоглотка). Токсигенные бактерии фиксируются на эпителиальных клетках, колонизируя их. Возбудитель выделяет несколько ферментов инвазии и агрессии. Гиалуронидаза разрушает гиалуроновую кислоту капилляров и повышает их проницаемость, что обуславливает выход плазмы в область входных ворот инфекции. Некротоксин является причиной некроза эпителия, причем из эпителиальных клеток выделяется тромбокиназа, которая превращает фибриноген, содержащийся в плазме, в фибрин с образованием характерной фибриновой пленки. Поскольку небные миндалины покрыты многослойным эпителием, фибриновая пленка проникает глубоко в эпителиальную ткань. Если процесс локализуется в трахее, то развивается крупозное воспаление, т. к. она покрыта однослойным эпителием и поэтому пленка неплотно, рыхло связана с подлежащей тканью и может легко отрываться, обуславливая асфиксию.

Дифтерийный экзотоксин состоит из двух компонентов: А (имеет ферментативную активность) и В (обладает рецепторсвязывающей способностью). В-компонент взаимодействует с рецепторами кардиомиоцитов, эндотелиоцитов, клеток нервной системы, обеспечивая поступление токсина в их цитоплазму посредством эндоцитоза. А-компонент длительно сохраняется в цитоплазме и способен связываться с молекулами АДФ-рибозы, обуславливая их перенос на фактор элонгации-2 (ФЭ-2) и тем самым АДФ-рибозилирование гистидиновых остатков в молекуле данного фактора. Вследствие модификации ФЭ-2 он становится неактивным и не может переносить аминокислоты к синтезирующейся полипептидной цепи на полирибосомах, таким образом полностью блокируется синтез белка в клетках. В результате развивается некроз кардиомиоцитов и развивается инфекционно-токсический миокардит.

Повреждение нервных клеток характеризуется фрагментацией осевого цилиндра, демиелинизацией нервных волокон. Клинически это проявляется полинейропатией. Действие экзотоксина на сосуды сопровождается парезом капилляров с развитием дистонических и дисциркуляторных нарушений сосудистого русла вплоть до развития ИТШ (гипертоксическая форма). К тому же дифтерийный токсин способен активировать систему фибринолиза и снижать гемостатические свойства сосудистой стенки (геморрагическая форма).

Клиника. Инкубационный период составляет 2–10 сут. В зависимости от локализации местного патологического процесса выделяют дифтерию ротоглотки, носоглотки, гортани, кожи, глаз, половых органов.

Дифтерия может протекать в атипичной (катаральной), типичной и комбинированной формах. Типичная дифтерия — в локализованной, распространенной и токсической формах.

Комбинированная форма характеризуется поражением нескольких анатомически отдаленных органов.

Атипичная (катаральная) форма проявляется субфебрильной температурой тела в течение нескольких дней, гиперемией миндалин, болезненностью при глотании, регионарным лимфаденитом.

Локализованная типичная дифтерия ротоглотки может протекать в виде островковых (лакунарных) и пленчатых форм заболевания. Как правило, она характеризуется умеренно выраженной интоксикацией, острым тонзиллитом, проявляющимся гиперемией (с застойно-синюшным оттенком) и отеком миндалин, наличием на их поверхности налетов (при лакунарной форме в виде островков до 5 мм в диаметре, при пленчатых — большего

размера), регионарным тонзиллитом. Пленки плохо снимаются шпателем, оставляя после себя кровоточающий дефект, плохо растираются между стеклами, тонут в воде.

Распространенная дифтерия ротоглотки может быть первичной или развиваться из локализованной. Она характеризуется выраженной интоксикацией, фебрильной температурой тела, острым тонзиллитом, характеризующимся синюшной гиперемией и отеком миндалин, небных дужек, мягкого неба, язычка и наличием на их поверхности пленчатого налета, регионарным лимфаденитом (лимфатические узлы увеличены до 3 см, болезненны).

Токсическая дифтерия ротоглотки может быть первичной или развиваться из другой формы дифтерии и имеет тяжелое течение. Наблюдается выраженная интоксикация, температура тела повышается до 39,5–41 °С, возникает острый тонзиллит, при котором миндалины гиперемизированы с застойно-синюшным оттенком, отечны, покрыты грубым пленчатым налетом, который распространяется на окружающие ткани ротоглотки. Развивается регионарный тонзиллит, при этом поднижнечелюстные лимфатические узлы увеличены до 3,5–4,0 см, болезненны при пальпации. Классическим признаком токсической дифтерии глотки является отек шейной подкожной жировой клетчатки. Субтоксическая форма характеризуется односторонним отеком шеи или двусторонним отеком околоушных областей. При токсической дифтерии ротоглотки I степени отек двусторонний, распространяется до середины шеи, II степени — отек также двусторонний, распространяется до ключиц, III степени — опускается ниже ключиц, на грудную клетку. В результате шея становится толстой и короткой (бычья шея).

Гипертоксическая дифтерия характеризуется острым началом, наличием местных изменений, типичных для токсической формы заболевания, клиникой ИТШ.

Геморрагическая форма имеет клинику токсической дифтерии в сочетании с геморрагическим синдромом и тромбоцитопенией.

Дифтерия ротоглотки у привитых характеризуется повышением температуры тела до 37–37,9 °С, появлением пленчатого налета на миндалинах, легко снимающегося шпателем, не оставляющего после себя дефекта ткани.

При дифтерии гортани из-за отсутствия в ней клетчатки практически не происходит резорбции экзотоксина в кровь, в результате чего наблюдаются невыраженные симптомы интоксикации и субфебрилитет. Клиническая картина дифтерии гортани имеет стадийность. Заболевание начинается с катарального периода, характеризующегося изменением голоса, субфебрильной температурой тела, появлением кашля с мокротой. Затем возникает полная потеря голоса, затрудняется вдох, обращает на себя внимание втяжение межреберных промежутков на вдохе (стенотический период). Этот период продолжительностью до 2 сут затем сменяется асфиктическим, характеризующимся снижением АД, расширением зрачков, возбуждением, апноэ и аритмиями.

Наиболее часто из осложнений при дифтерии встречается инфекционно-токсический миокардит, который может быть ранним (развивается на 1–2-й неделе заболевания) и поздним (3–6-я неделя), ИТШ, инфекционно-токсическая полинейропатия, острая надпочечниковая недостаточность.

Диагностика. Из лабораторных исследований применяется бактериологический метод с посевом на сыровороточный и кровяной агар, среды Клауберга, Тиндаля. При окраске по Нейссеру коринебактерии приобретают желтый цвет с зернами синефиолетового цвета (явление метакромазии). Определение титра антител в крови тоже имеет определенное диагностическое значение, т. к. высокий их показатель свидетельствует не в пользу дифтерии.

Лечение. Неотложная помощь на догоспитальном этапе заключается в введении бензилпенициллина в дозе 2 000 000 ЕД внутримышечно. При аллергии к пенициллинам используют макролиды (эритромицин 0,5 г внутрь однократно). Всем пациентам с дифтерией дыхательных путей назначают глюкокортикостероиды (преднизолон). При распространенной форме парентерально вводится 60 мг преднизолона, при токсической — 90–120 мг. При явлениях острой дыхательной недостаточности проводят ингаляцию гидрокортизона, увлажненного кислорода, вводят литическую смесь. В случаях возникновения асфиксии проводят интубацию или трахеостомию.

Однако основой терапии дифтерии является введение противодифтерийной сыворотки с целью нейтрализации дифтерийного токсина (табл. 1.21). Перед введением сыворотки проводят аллергическую пробу. При положительном результате сыворотка применяется по жизненным показаниям по методике Безредко. В случаях поздно начатого лечения (после 3-го дня заболевания) или отсутствии эффекта в течение 12–24 ч необходимо повторно ввести антидифтерийную сыворотку в той же дозе.

Таблица 1.21

Дозы противодифтерийной сыворотки

Клиническая форма	Дозы, тыс. МЕ
Локализованная дифтерия ротоглотки	15–30
Распространенная дифтерия ротоглотки	30–40
Субтоксическая дифтерия ротоглотки	50–60
Токсическая дифтерия ротоглотки I степени	60–80
Токсическая дифтерия ротоглотки II степени	80–100
Токсическая дифтерия ротоглотки III степени	100–120
Дифтерия гортани локализованная	15–20
Дифтерия гортани распространенная	30–40
Дифтерия другой локализации (нос, раны и т. д.):	
локализованная	15–30
распространенная	30–40
токсическая	60–80

Из этиотропных препаратов используют бензилпенициллин по 2 000 000 ЕД каждые 4 ч внутримышечно, эритромицин по 0,5 г каждые 6 ч на протяжении не менее 7 сут.

При токсической дифтерии показаны 2–3 сеанса плазмафереза с эксфузией циркулирующей плазмы больного и последующим ее замещением донорской плазмой.

При геморрагической форме применяют 5% раствор аминокaproновой кислоты по 100 мл 2 раза в сутки внутривенно, свежезамороженную плазму по 200–400 мл внутривенно.

Профилактика. В настоящее время в календарь профилактических прививок внесена вакцина АКДС, которая вводится детям 3-месячного возраста трехкратно с интервалом 30 дней. Первую ревакцинацию АКДС проводят детям на 18-м месяце жизни. Вторая и третья ревакцинации осуществляются АДС-анатоксином на 7-м и 14-м году жизни соответственно. В регионах с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией по дифтерии последующие ревакцинации осуществляют каждые 5 лет.

1.3.4. Коклюш и паракоклюш

Определение. Коклюш и паракоклюш — острые инфекционные антропонозные болезни, клинически не отличимые друг от друга. Проявляются в типичных случаях приступами спазматического кашля с судорожными вдохами (репризами) на фоне отсутствия или минимальной выраженности общеинтоксикационного синдрома. Характерны также своеобразные изменения в крови: в типичных случаях — лейкоцитоз (до 40 000–45 000 лейкоцитов в 1 мкл) и абсолютный/относительный лимфоцитоз (до 70–85 %) при нормальной СОЭ.

Этиология. Возбудитель коклюша — *Bordetella pertussis*, паракоклюша — *Bordetella parapertussis*. Оба возбудителя представляют собой небольшие грамотрицательные неподвижные палочки с закругленными краями. Хорошо окрашиваются всеми анилиновыми красителями. Строгие аэробы. Очень неустойчивы во внешней среде: быстро (за несколько минут/секунд) погибают при охлаждении, высушивании, УФО, нагревании, действии всех обычных дезинфектантов.

Требовательны к температуре культивирования (оптимально 35–37 °C) и средам культивирования (хорошо растут на картофельно-глицериновом агаре с добавлением 25–30 % дефибринированной человеческой сыворотки, казеиново-угольном агаре — КУА). Рост длительный (видимые колонии формируются через 48–72 ч после посева, иногда позже); сформированные колонии на среде имеют вид капелек ртути.

Антигенный состав бордетелл сложен. Антиген, который обуславливает формирование в организме агглютинирующих антител (агглютининов), может состоять из нескольких компонентов, которые называют *факторами*. Всего известно 14 факторов. Фактор 7 — родовой, его содержат оба возбудителя. Фактор 1 имеет только возбудитель коклюша, 14 — только паракоклюша, остальные встречаются в различных сочетаниях. Так, для *B. pertussis* характерно сочетание факторов 2, 3, 4, 5, 6, для *B. parapertussis* — 8, 9, 10. Таким образом, агглютинация адсорбированными факторными сыворотками позволяет разграничить возбудителей коклюша и паракоклюша. Отличаются они и по культуральным свойствам. Биохимически оба возбудителя инертны.

Кроме факторов-агглютиногенов в антигенную структуру возбудителей входят экзо- и эндотоксин, лимфоцитозстимулирующий фактор, аденилатциклаза, защитный фактор.

Оба возбудителя высокочувствительны ко многим антибиотикам — макролидам, тетрациклинам, левомицетину, ампи/амоксциллину, но устойчивы к препаратам бензилпенициллина.

Эпидемиология. Оба заболевания представляют собой строгие антропонозы, их эпидемиология совершенно одинакова.

Источник инфекции — больной любой клинической формой коклюша/паракоклюша, в т. ч. бессимптомной. Наибольшую опасность представляют лица в катаральный период заболевания, а также со стертыми или бессимптомными формами. Диагностика коклюша в катаральный период, а также стертых форм практически невозможна, поэтому изоляции источника инфекции не происходит и он сохраняет высокую социальную активность. Кроме того, в этот период массивность бактериовыделения наиболее высокая: в 1-ю неделю заболевания *B. pertussis* выявляется у 90–100 % заболевших, на 2-й неделе — у 60–70 %, на 3-й неделе — у 30–35 %, с 4-й недели и позднее — не более чем у 10 % больных лиц. Это необходимо учитывать и при бактериологическом исследовании на коклюш — вероятность выделения возбудителя от больных обратно пропорциональна давности заболевания: чем давность больше, тем вероятность меньше, и наоборот.

Путь передачи — только воздушно-капельный. Для заражения необходимо более-менее тесное общение с больным, т. к. ввиду малой устойчивости возбудителя во внешней среде больной опасен в эпидемическом плане на расстоянии не более 1,5–2,0 м.

Контагиозность коклюша весьма высокая: при контакте с больным коклюшем здоровых неиммунных лиц (непривитых и ранее не болевших коклюшем) она составляет 0,7–0,75 (по данным некоторых авторов — до 0,9), т. е. из 10 контактировавших заболевает 7 человек или более.

От матерей к новорожденным иммунитет против коклюша не передается, даже если мать была вакцинирована от коклюша или болела им. Поэтому человек имеет высокую восприимчивость к коклюшу (и паракоклюшу) буквально с первых дней жизни. Об этом следует помнить, т. к. коклюш у маленьких детей протекает тяжело и не совсем типично.

До введения обязательной вакцинации против коклюша 80 % заболевших составляли дети до 5 лет. Достоверных данных о заболеваемости коклюшем у взрослых нет, т. к. он у них практически никогда не выявляется.

Заболеваемость коклюшем в различные сезоны года достаточно равномерна, с небольшим осенне-зимним подъемом. В настоящее время регистрируются почти исключительно спорадические случаи. В допрививочный период в структуре заболеваемости преобладали вспышки в детских коллективах, иногда значительные по числу заболевших.

В целом заболеваемость коклюшем достаточно высокая: ежегодно во всем мире коклюшем заболевает до 10 млн человек, из них около 600 000 умирают преимущественно от различных осложнений. В бывшем СССР в допрививочный период ежегодно заболевало около 600 тыс. человек, из них умирало более 5000 (т. е. более 8 %), смертность детей первого года жизни от коклюша достигала 50–60 %. В Республике Беларусь в настоящее время благодаря многолетней планомерной работе по вакцинации населения коклюш считается ликвидированным (что, однако, не исключает возможности заболевания паракоклюшем, т. к. иммунитет при этих заболеваниях не перекрестный и коклюшная вакцина неэффективна для профилактики паракоклюша).

Патогенез. Возбудитель коклюша, проникнув в дыхательные пути, размножается на поверхности реснитчатого эпителия преимущественно мелких бронхов и бронхиол. Эпителий гортани, трахеи и крупных бронхов поражается в меньшей степени. Внутриклеточно возбудитель не проникает. Патологоанатомические изменения выражены минимально: наблюдается отек и полнокровие эпителия, иногда — гибель и слущивание отдельных эпителиальных клеток, редко, при тяжелом течении коклюша и присоединении вторичной микрофлоры — эрозии.

За счет раздражения рецепторов эпителия коклюшным термолabileм экзотоксином, аденилатциклазой и лимфоцитозстимулирующим фактором появляется упорный сухой кашель. Постоянное раздражение коклюшным экзотоксином блуждающего нерва приводит к формированию застойного очага возбуждения в области дыхательного центра в продолговатом мозге — так называемые доминанты. В доминантном очаге все приходящие извне раздражения суммируются, приводя к стереотипному неспецифическому ответу, т. е. приступу судорожного кашля. Именно поэтому судорожный кашель при коклюше может появиться в ответ на самые разнообразные раздражения: яркий свет, громкий звук, укол, громкий смех или плач, испуг, другие сильные эмоции, суету вокруг ребенка и т. п. Возбуждение из доминанты может иррадиировать на соседние центры: рвотный (поэтому некоторые приступы судорожного кашля могут оканчиваться рвотой), сосудодвигательный (часто развивается тахикардия и артериальная гипертензия, спазм сосудов), двигательные ядра ствола мозга (мышечные судороги,

эпилептиформные припадки во время приступов судорожного кашля). У маленьких детей доминантный очаг может на короткое время переходить в состояние парабриза, при этом наблюдаются остановки дыхания, эпизоды апноэ на фоне или после приступа судорожного кашля.

При сильных, длительных и часто повторяющихся приступах судорожного кашля существенно повышается давление в венах головы и шеи, что приводит к отеку и гиперемии, а в дальнейшем — цианозу лица, отеку век, кровоизлияниям под конъюнктиву. Возможны кровоизлияния в вещество головного мозга с появлением очаговой неврологической симптоматики соответствующей локализации.

После перенесенного коклюша остается довольно стойкий иммунитет. Однако его напряженность довольно быстро снижается, поэтому не менее 5 % случаев коклюша — повторные заболевания у взрослых лиц. Как уже упоминалось, при коклюше и паракклюше иммунитет *не перекрестный*, в связи с чем вакцинация против коклюша либо перенесенный коклюш не предохраняют от заболевания паракклюшем, и наоборот.

При паракклюше патогенез болезненного состояния такой же, как и при коклюше.

Клиника. Инкубационный период при коклюше 2–14 сут, в среднем 5–7 сут. При паракклюше инкубационный период длиннее и составляет 7–15 сут.

Клиника коклюша стадийна: более или менее отчетливо определяются начальная (катаральная) фаза, фаза спазматического кашля (судорожный период), фаза разрешения (обратного развития) и фаза реконвалесценции.

Катаральный период продолжается 11–14 сут, при тяжелом течении может сокращаться до 5–8 сут. Клиника катарального периода не имеет никаких специфических особенностей и более всего напоминает нетяжелое ОРЗ, осложненное острым трахеобронхитом. Температура тела не повышается либо повышается до субфебрильных цифр, очень редко — до фебрильных; соответственно, общеинтоксикационный синдром не выражен либо выражен незначительно. Отмечаются умеренные катаральные явления: гиперемия зева, першение в горле, насморк, слезотечение. С самого начала заболевания на первый план в клинической картине выходит сухой кашель. Он появляется с первых дней, интенсивность его постепенно нарастает, кашель не отвечает на прием обычных симптоматических средств, усиливается вечером или ночью, становится навязчивым, постепенно приобретает характер приступов.

У некоторых больных в катаральный период возможно развитие острого стенозирующего ларинготрахеита (ложного крупа), однако эти явления легко купируются.

С момента перехода надсадного, навязчивого сухого кашля в приступы судорожного (спазматического) начинается фаза спазматического кашля. В этот период типичная клиника коклюша очень характерна и диагноз может быть выставлен без всяких сложностей любым медработником, мало-мальски знакомым с инфекционной патологией. Характерны приступы спазматического кашля. При этом внезапно возникает очень сильный сухой кашель с мучительными кашлевыми толчками, следующими один за другим (10–12 подряд) без паузы на вдох. Когда появляется возможность сделать вдох, он получается своеобразным — судорожным, с громким свистящим звуком (воздух проходит через сжатую голосовую щель). Такой судорожный вдох получил название реприз. После репризы цикл кашлевых толчков, завершающихся судорожным вдохом, повторяется. Всего таких циклов в одном приступе спазматического кашля в зависимости от тяжести заболевания может быть от 2 до 15. В конце приступа обычно отделяется значительное количество вязкой прозрачной стекловидной мокроты. Сильный приступ может закончиться рвотой. Характерен внешний вид ребенка во вре-

мя приступа: лицо гиперемировано или цианотично, вены на лице и шее вздуты, язык максимально высунут наружу, кончик его загнут кверху. При частых приступах кашля возможно травмирование нижней уздечки языка о резцы нижней челюсти и формирование на ней язвочки. Обычно во время приступа ребенок испуган, плачет. Продолжительность приступа 1–4 мин.

Частота приступов в зависимости от тяжести заболевания варьирует от 5–8 до 25–30 за сутки. Обычно дети чувствуют приближение приступа: старшие дети жалуются на першение в горле, царапание и боль за грудиной; младшие дети перестают играть, начинают беспокоиться, плакать, бегут к матери.

Приступы судорожного кашля развертываются на фоне относительно неплохого состояния ребенка, нормальной либо слегка повышенной температуры тела и незначительной выраженности либо отсутствия общей интоксикации.

В межприступный период состояние ребенка нормализуется: он демонстрирует хорошее самочувствие, может быть живым, веселым, играть до следующего приступа.

При частых приступах судорожного кашля и в межприступный период можно выявить отечность лица, век, кровоизлияния под конъюнктиву, бледность носогубного треугольника, акроцианоз. Дети и между приступами остаются вялыми, апатичными, не играют, отказываются от еды. У наиболее впечатлительных детей в ожидании очередного приступа может развиваться выраженная невротизация.

В особо тяжелых случаях во время кашлевого приступа возможны преходящие нарушения мозгового кровообращения с потерей сознания, эпилептиформными судорогами, развитием парезов, которые полностью проходят в период разрешения. В очень редких случаях описано кровоизлияние в мозг с развитием стойкой остаточной неврологической симптоматики.

Продолжительность фазы спазматического кашля 2–4 нед., иногда дольше. К концу судорожного периода тяжесть кашлевых приступов постепенно уменьшается, частота их снижается, состояние больного улучшается.

Период разрешения (обратного развития) продолжается 2–4 нед. Приступы судорожного кашля урежаются, становятся значительно легче и исчезают. Остается «обычный» сухой кашель, иногда достаточно сильный и упорный, который может сохраняться у переболевших многие недели.

Период реконвалесценции продолжается до 2–6 мес. Он характеризуется выраженной астенизацией больных: слабость, раздражительность, повышенная утомляемость, возбудимость. Иммуитет снижен, повышена восприимчивость к другим респираторным инфекциям; на фоне ОРЗ возможно возобновление мучительного сухого кашля.

Бывают также бессимптомные, abortивные и стертые формы коклюша.

Бессимптомная форма клинически никак не проявляется; диагностика ее возможна только при активном серологическом обследовании контактных лиц в очаге.

При стертой форме заболевание развивается, но типичные приступы спазматического кашля отсутствуют. Имеется, однако, «обычный» упорный сухой кашель, который может сохраняться многие недели и даже месяцы, не поддаваясь лечению симптоматическими средствами.

При abortивной форме коклюша после типичного катарального периода появляются приступы судорожного кашля, однако через 1–2 дня они совершенно прекращаются, «обычный» сухой кашель довольно быстро проходит.

У привитых и переболевших заболевание либо не развивается, либо протекает в бессимптомной, стертой или abortивной форме.

У взрослых типичных приступов кашля не бывает, заболевание протекает с длительным изнуряющим, надсадным сухим кашлем, не поддающимся действию симптоматических средств, т. е. заболевание у них укладывается в клинику стертой формы.

У маленьких детей коклюш протекает тяжелее, чем у более старших. Катаральный период короткий, спазматический — напротив, удлиняется. Судорожный кашель обычно отсутствует, репризы выражены нечетко; эквивалентом приступов судорожного кашля являются приступы крика, чиханья, беспокойства. Нередко вместо приступа кашля развиваются эпизоды задержки дыхания (30 с — 2 мин) и даже его остановка (апноэ более 2 мин), приступы апноэ случаются и во сне. Эквивалентом рвоты является срыгивание. У маленьких детей относительно часты тяжелые осложнения коклюша: нарушения мозгового кровообращения с параличами, последующим развитием эпилептиформных припадков, бронхоэктатическая болезнь и др.

Кроме перечисленных выше осложнений коклюша в ряде случаев развиваются пневмонии (у детей до 3 лет с ними связано около 90 % коклюш-ассоциированной летальности), ателектазы легких, бронхоолиты. Описаны разрывы барабанной перепонки, выпадение прямой кишки, образование пупочных и паховых грыж, особенно у маленьких детей. Считается, что некоторые больные, страдающие эпилептическими припадками, приобрели их вследствие перенесенного в детстве коклюша. У детей первых 3 лет жизни следствием перенесенного коклюша нередко становится бронхоэктатическая болезнь.

Диагностика. В современных условиях, когда в Республике Беларусь и России проводятся массовые плановые вакцинации детей против коклюша, на паракоклюш приходится 12–76 % всех культур, выделяемых от больных с типичной клинической картиной. В целом по клиническим признакам дифференцировать эти два заболевания друг от друга невозможно. При паракоклюше смена периодов сглажена, только у 15–20 % больных наблюдаются типичные приступы судорожного кашля с репризами. В остальных случаях клиника напоминает стертую форму коклюша: отмечается «обычный» упорный сухой кашель, резистентный к действию симптоматических препаратов. Лимфоцитоз в крови выявляется не у всех больных. Заразный период при паракоклюше не превышает 2 нед. с момента развития заболевания.

В типичных случаях диагностика проста и основывается на оценке приступа судорожного кашля с репризами. Тем не менее на этом этапе диагностика расценивается как поздняя, поскольку к этому времени процесс уже принял нервно-рефлекторный характер, возбудителя в организме, скорее всего, уже нет и больной не представляет опасности для общества в эпидемиологическом отношении. По той же причине проводимая антибактериальная терапия окажется неэффективной или малоэффективной.

Для коклюша характерны типичные изменения в крови: выраженный лейкоцитоз (до 30–40 000 лейкоцитов в 1 мкл в период разгара заболевания) с абсолютным и относительным лимфоцитозом (до 70–85 %) на фоне нормальной СОЭ. Возможны и другие изменения в крови; они не исключают коклюш у больного при наличии типичной клинической картины.

В катаральный период у больного уже имеется типичная картина общего анализа крови. Это, а также установленный контакт с больным коклюшем/паракоклюшем в пределах максимального инкубационного периода, преобладание в клинике заболевания сухого упорного кашля может помочь заподозрить коклюш.

Серологические методы (обычно РПГА) используют для выявления в крови больных специфических антител к *B. pertussis/parapertussis*. Диагностический титр антител

не менее 1:80; диагностическим является и нарастание титра антител в 4 раза и более в динамике заболевания. Серологические методы используются в основном для ретроспективной диагностики (специфические антитела в значимых титрах при коклюше появляются достаточно поздно), а также для подтверждения диагноза у больных с отрицательными результатами бактериологического исследования.

В последнее время для диагностики коклюша успешно используют ИФА-методы по определению сывороточных противококлюшных IgM и IgA в носоглоточной слизи. Сывороточные IgM появляются со 2–3-й недели заболевания и сохраняются в крови в течение 2–3 мес.

Основным методом лабораторного подтверждения коклюша является выделение возбудителя из мокроты/носоглоточной слизи. Частота выделения возбудителя зависит от сроков забора материала: она максимальна на 1-й неделе заболевания и практически равна нулю на 4-й неделе и позднее (см. выше). Носоглоточную слизь берут с задней стенки глотки сухим изогнутым тампоном, после чего немедленно засевают на чашку с селективной питательной средой.

Можно также использовать метод «кашлевых пластинок». При этом чашка Петри с селективной средой устанавливается на расстоянии около 10 см ото рта кашляющего ребенка, после чего удерживается в таком положении несколько секунд, чтобы уловить 5–6 кашлевых толчков. Затем чашка закрывается.

В обоих случаях необходимо как можно быстрее доставить чашки с посевом в лабораторию для установки в термостат, поскольку возбудители коклюша/паракоклюша очень нестойки во внешней среде и одинаково плохо переносят как подъем, так и снижение внешней температуры относительно оптимальной (35–37 °C). Для этого в контейнер с чашками кладут емкости с горячей водой, резиновую грелку, чашки заворачивают в бумагу, вату.

При прочих равных условиях метод «кашлевых пластинок» по частоте высева возбудителя уступает методу забора материала сухим тампоном.

В очаге коклюша нужно обследовать всех контактных лиц и больных на паракоклюш, поскольку не исключена совместная циркуляция в очаге обоих возбудителей, а дифференцировать эти заболевания друг от друга по клиническим признакам невозможно.

Лечение. Больные дети с тяжелыми и среднетяжелыми формами заболевания должны быть госпитализированы в стационар.

Для успешного лечения больных коклюшем большое значение имеет организация адекватного режима больных. Необходимо возможно более полное устранение внешних раздражителей. Ребенка, больного коклюшем, нужно изолировать от других детей; ему должно быть предоставлено место для спокойных игр; психотравмирующие манипуляции следует свести к минимуму. Обстановка должна быть спокойной. Комнату необходимо ежедневно проветривать, воздух — увлажнять (либо специальным увлажнителем, либо развешивая в боксе мокрые полотенца, либо устанавливая открытые сосуды с водой).

Необходимо как можно чаще гулять с ребенком на свежем воздухе, но вдали от других детей, при возможности — вдоль водоема (по набережной реки, канала, берегу озера или пруда).

Питание должно быть полноценным по составу. Грудным детям при возможности сохраняют грудное вскармливание, увеличив количество кормления на 1–2 и соответственно уменьшив количество молока, выпиваемого при одном кормлении. После

срыгивания или рвоты ребенка следует докармливать. Более старшим детям важно давать для питья адекватные объемы щелочных жидкостей (соки, морсы, чай, молоко, щелочная минеральная вода). Старшим детям запрещается еда всухомятку, поскольку раздражение задней стенки глотки сухой пищей стимулирует приступы кашля.

Противококлюшные сыворотки показали свою неэффективность, поэтому в настоящее время не используются в клинической практике.

Эффективность антибактериальной терапии при коклюше сомнительна. Антибиотики могут быть эффективны в катаральный период, когда патологический очаг возбуждения в головном мозге еще не сформировался, а возбудитель присутствует в организме. Как уже говорилось, возбудители коклюша и паракоклюша чувствительны ко многим антибиотикам, в частности к аминопенициллинам, хлорамфениколу, макролидам, препаратам тетрациклиновой группы. Тем не менее диагноз коклюш обычно выставляют в период судорожного кашля, когда приступы обусловлены наличием доминантного очага возбуждения, а *B. pertussis*, вероятнее всего, уже исчезла из дыхательных путей. Ввиду этого можно назначить коротким курсом (5–7 дней) какой-либо из вышеперечисленных антибиотиков (лучше из группы макролидов: азитромицин, эритромицин, mideкамицин (макропен) перорально в возрастной среднетерапевтической дозе), но ожидать существенной эффективности антибиотикотерапии не стоит. Несомненно, антибиотикотерапия показана при развитии бактериальных осложнений — пневмоний, синуситов, смешанных бронхитов и т. д. При легких и стертых формах коклюша антибиотики не показаны.

Применение обычных симптоматических противокашлевых препаратов неэффективно.

В этой связи центральное место в терапии приступов судорожного кашля занимают психотропные препараты: нейролептики и транквилизаторы. Назначают аминазин (торазин) в виде 0,6% раствора для парентерального введения либо в виде суспензии или капель для приема внутрь в дозе 1–1,5 мг/кг/сут, обязательно перед дневным и ночным сном. Можно назначать с той же целью дроперидол в возрастной дозировке. Оба нейролептика отличаются тем, что подавляют активность кашлевого центра (а также рвотного, дыхательного и сосудодвигательного).

В стационаре и в домашних условиях можно использовать антигистаминные средства II поколения: пипольфен (дипразин), супрастин. При этом рассчитывают на их выраженное побочное седативное действие. Димедрол не применяют, поскольку он вызывает сухость слизистых оболочек и тем самым потенцирует приступы судорожного кашля. Все препараты назначают внутрь либо внутримышечно в возрастных дозах.

Можно применять транквилизаторы (реланиум внутримышечно в дозе 0,5–1 мг/кг/сут или внутрь в возрастной дозе) в расчете на их выраженный седативный эффект.

С целью разжижения вязкой мокроты ингаляционно можно вводить протеолитические ферменты: химопсин, химторипсин.

При тяжелых формах коклюша некоторые авторы отмечали эффективность глюкокортикостероидных препаратов.

Лечение психотропными препаратами продолжают до исчезновения приступов судорожного кашля (7–10 дней, при необходимости — дольше).

При паракоклюше лечение проводится по тем же принципам и схемам, что и при коклюше.

Прогноз при коклюше в целом благоприятный. У новорожденных и детей первого года жизни — всегда серьезный. Прогноз также может быть серьезным при развитии тяжелых осложнений.

При паракоклюше прогноз всегда благоприятный. Осложнения редки, летальных исходов не бывает.

Профилактика. Наиболее рациональная профилактика коклюша — вакцинация восприимчивых контингентов. Специфическая профилактика проводится всем детям от 3 мес. до 3 лет, не болевших коклюшем. Для иммунизации применяется вакцина АКДС, которая содержит убитые коклюшные микробные клетки, а также дифтерийный и столбнячный анатоксины. В 1 мл вакцины содержится 30 флоккулирующих единиц дифтерийного анатоксина, 10 единиц связывания столбнячного анатоксина, а также 20 млрд коклюшных микробных тел. В 1 прививочной дозе (0,5 мл) препарата содержится не менее 30 международных иммунизирующих единиц (МИЕ) дифтерийного анатоксина, 60 МИЕ столбнячного анатоксина и не менее 4 международных защитных единиц коклюшной вакцины, что соответствует требованиям ВОЗ.

Вакцинацию проводят АКДС с 3 мес. трехкратно с интервалом между прививками 1 мес., ревакцинацию проводят однократно в 18 мес. Обычно вакцину АКДС вводят внутримышечно в дозе 0,5 мл. Вакцинация против коклюша не предотвращает заболевания паракоклюшем.

После введения АКДС-вакцины у небольшой части привитых могут наблюдаться местные и общие реакции, которые обычно возникают в течение первых 2 сут после инъекции препарата. Местные реакции проявляются гиперемией мягких тканей, отеком или инфильтратом в месте введения вакцины. Для общих реакций характерно повышение температуры тела (обычно не более 37,5 °С), недомогание, нарушение общего состояния. У склонных к аллергическим реакциям детей изредка появляется преобладающая сыпь, усиливаются экссудативные проявления.

Осложнения после иммунизации АКДС-вакциной развиваются редко, но протекают тяжело и могут проявляться токсическим и энцефалитическим синдромами.

К токсическим осложнениям относят гипертермию (до 40 °С и более) с выраженным нарушением самочувствия, рвотой. Гипертермия возникает обычно в течение первых 2 дней после прививки.

Наиболее серьезными являются энцефалитические осложнения: судорожный синдром (фебрильные или афебрильные судороги), а также пронзительный крик. Срок их возникновения — первые 3 дня после прививки. Чрезвычайно редко (1:250 000—500 000 доз вакцины) встречается энцефалит, протекающий с судорогами, потерей сознания, гипертермией, рвотой, гиперкинезами, развитием синдрома Гийена—Барре, периферических мононевритов, грубых остаточных явлений. Данное осложнение связывают именно с коклюшным компонентом вакцины.

Дети с патологическими реакциями на прививку подлежат госпитализации и стационарному лечению.

В настоящее время в Японии разработана коклюшная бесклеточная вакцина, которая содержит биологически активный фактор, усиливающий лимфоцитоз, а также фламентозный гемагглютинин в виде анатоксинов. В экспериментах вакцина доказала свою эффективность, обеспечивающую надежную защиту от коклюша. При этом бесклеточная вакцина обладает малой реактогенностью, как местной, так и общей, что связано с отсутствием в ее составе бактериального эндотоксина. Она лучше переносится и вызывает менее выраженные лихорадочные явления. Однако календарь прививок этой вакциной еще не отработан, и в настоящее время выпускаемая в США и Японии АКДС-вакцина с бесклеточным коклюшным компонентом используется только для ревакцинации.

Для экстренной профилактики коклюша у непривитых детей применяют иммуноглобулин человеческого нормальный. Препарат вводят непривитым и не полностью привитым двукратно с интервалом 24 ч в разовой дозе 3 мл в максимально ранние сроки после контакта с больным коклюшем.

Детям, не прошедшим вакцинацию до контакта с больным коклюшем, вакцинопрофилактика не проводится. В этом случае рекомендуется, особенно детям в возрасте до 1 года, введение иммуноглобулина. Более эффективна химиопрофилактика эритромицином (40–50 мг/кг/сут) в течение 14 дней. В случае контакта с больным коклюшем детей с незавершенным вакцинальным циклом продолжают иммунизацию по календарю. Если ребенок получил 3-ю дозу АКДС более 6 мес. назад, его следует ревакцинировать.

Больного коклюшем изолируют на 25 дней с момента возникновения заболевания. При выявлении в детском коллективе больного с бессимптомной формой коклюша его изолируют до получения двух отрицательных результатов бактериологического исследования. Выписка больного из стационара в детский коллектив без бактериологического исследования возможна не ранее 25-го дня с момента возникновения заболевания при условии клинического выздоровления. При более раннем клиническом выздоровлении ребенок может быть выписан в детский коллектив при условии двукратных отрицательных результатов бактериологического исследования. При выявлении больного коклюшем в детском коллективе на детей из данного коллектива накладывается карантин сроком на 14 дней со дня изоляции больного.

Текущая и заключительная дезинфекция при коклюше/паракоклюше не проводится, поскольку возбудитель очень неустойчив во внешней среде.

1.3.5. Легионеллез

Определение. Легионеллезы (питсбургская пневмония, лихорадка Понтиак и др.) — группа сапронозных инфекционных заболеваний, вызываемых бактериями рода *Legionella* и характеризующихся поражением дыхательной, центральной нервной и пищеварительной систем.

Этиология. Возбудители относятся к семейству *Legionellaceae*. Согласно классификации, предложенной Бреннером (1980), выделяют 9 видов легионелл: *L. pneumophila*, *L. bozemanii*, *L. oakridgensis*, *L. jordanis* и др. Каждый из видов подразделяется на серовары, количество которых превышает 30.

Легионеллы — грамотрицательные аэробные палочки длиной от 2 до 59 мкм, подвижные, не образующие спор и обладающие тенденцией к полиморфизму. Для их выделения используют угольно-дрожжевой агар и обогащенный цистеином и ионами железа агар Мюллера—Хинтона.

Эпидемиология. Легионеллы распространены повсеместно и являются представителями эволюционно сложившихся водных экологических систем. Механизм передачи инфекции — аэрогенный, реализующийся, как правило, воздушно-капельным путем. Заболевание характеризуется преимущественно вспышечной заболеваемостью с июля по сентябрь. Вероятность вспышки возрастает в многоэтажных сооружениях с централизованными водными системами кондиционирования воздуха. Возможно инфицирование при земляных работах, через оросительные системы и другие объекты внешней среды, что связано с устойчивостью возбудителя во внешней среде.

Патогенез. Входными воротами инфекции являются органы дыхания. При попадании с частичками аэрозоля в дыхательные пути (как правило, в альвеолы) возбудитель внедряется в макрофаги. Легионеллы благодаря наличию токсина пептидной природы и бактериальной каталазы, которые обезвреживают свободные радикалы, образующиеся при активации макрофагов, способны выживать и даже размножаться в них (являются факультативными внутриклеточными паразитами). Инфицированные макрофаги в легких выделяют ряд цитокинов, стимулирующих воспалительные реакции, что приводит к образованию в паренхиме большого количества абсцессов. Благодаря выделению возбудителем экзотоксинов и наличию эндотоксина, образующегося при распаде микробных клеток в кровеносном русле, возникает лихорадка, иногда экзантема.

Клиника. Инкубационный период колеблется от 2 до 10 сут. Выделяют следующие клинические формы легионеллеза: болезнь легионеров, понтиакская лихорадка, лихорадка Форта Брэгг.

Болезнь легионеров проявляется клиникой тяжелой пневмонии. Характерно острое начало заболевания с подъема температуры тела до высоких цифр, появления сухого кашля, одышки, выраженной интоксикации и симптомов плеврита. Вначале кашель сопровождается отхождением слизистой, а затем слизисто-гнойной мокроты. На высоте лихорадки появляются признаки поражения ЦНС: атаксия, бред, галлюцинации, головокружения. Возможно развитие геморрагического синдрома. Перкуторно над легкими притуплений не определяется. Аускультативно выслушиваются влажные хрипы. Рентгенологически выявляется очаговая инфильтрация в пределах одной доли, часто с явлениями плеврита. Нередко процесс распространяется и на второе легкое. На 4–5-е сутки заболевания у 50 % больных возникает боль в животе, гастроэнтерит. В случае тяжелого течения заболевания может развиваться ИТШ.

Понтиакская лихорадка характеризуется развитием гриппоподобного синдрома: острое начало с подъема температуры тела, озноба, миалгии. Катаральный синдром не выражен, отмечается редкий сухой кашель. Нередко наблюдаются расстройства нервной системы: головная боль, нарушения координации, фотофобия. Развитие пневмонии нехарактерно.

Лихорадка Форта Браг характеризуется острым началом с повышения температуры тела до высоких цифр, кожными высыпаниями. Воспаление легких нехарактерно.

Диагностика. Для диагностики легионеллезов используют реакцию непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) мазков мокроты, бактериологические методы исследования со специальными средами. Из серологических методов применяют ИФА, РПГА.

Лечение. Для этиотропного лечения используют препараты из группы макролидов (азитромицин, кларитромицин, эритромицин). В случае развития тяжелых форм применяют комбинацию таких препаратов, как рифампицин и макролид. Монотерапия рифампицином нежелательна, т. к. может привести к возникновению штаммов легионелл, резистентных к данному антибиотику. Препаратами второго ряда являются ко-тримоксазол, левомицетин. *Legionella micdadei* не вырабатывает β -лактамаз, что позволяет рекомендовать для лечения данного легионеллеза β -лактамы антибиотиков.

Профилактика. Наиболее значимым профилактическим мероприятием является обезвреживание резервуаров инфекции (душевых сеток, вентиляционных сооружений, ванных помещений и др.). Специфическая профилактика не разработана.

1.3.6. Синусит

Определение. Острый синусит — воспаление придаточных пазух носа, протекающее ограниченное время и завершающееся спонтанно или в результате лечения с полным восстановлением слизистой оболочки.

Этиология. При остром синусите этиологическими агентами чаще всего являются *Streptococcus pneumoniae* (35–48 %) и *Haemophilus influenzae* (9–12 %), значительно реже — *Moraxella catarrhalis*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, анаэробы. У больных рецидивирующим острым и при обострении хронического синусита микробиологическая характеристика возбудителей не имеет принципиальных отличий от острого синусита. Однако хроническое течение синусита часто обуславливают анаэробы (*Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, *Veillonella*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Corynebacterium*), золотистый стафилококк, пневмококк, гемофильная палочка, грамотрицательные бактерии, грибы.

Эпидемиология. Одно из первых мест среди всех заболеваний ЛОР-органов занимают синуситы (17–25 %), которые чаще всего являются осложнением ОРВИ. По данным Национального центра по статистике болезней США, синуситы стали в этой стране самым распространенным заболеванием. Почти каждый восьмой человек в США болен или когда-то болел синуситом. В Европе частота случаев острого синусита среди взрослого населения составляет 1–5 % в год. При остром рините, обычно встречающемся при ОРВИ, в той или иной мере вовлекаются в острое воспаление и околоносовые пазухи.

Патогенез. Причинами острого воспаления пазух чаще всего являются острое вирусное респираторное заболевание, грипп, переохлаждение, общие острые инфекционные заболевания, травмы. Под действием вирусов происходит повреждение эпителиальных клеток и отек слизистой оболочки с обструкцией выводного протока синуса. Это приводит к ухудшению мукоциллиарного клиренса, увеличению вязкости вырабатываемой слизи и ее застою в синусе, создавая таким образом благоприятные условия для развития бактерий. При длительном существовании такого состояния изменения слизистой оболочки могут стать необратимыми и заболевание примет хронический характер. Другие факторы, вызывающие затруднение дренирования синусов (аллергический ринит, инородные тела полости носа, искривление носовой перегородки, травмы и т. д.), также могут способствовать развитию синусита.

Клиника. Острый синусит — воспаление придаточных пазух носа. Хронический синусит, как правило, является последствием острого, хотя не во всех случаях больные могут указать на эпизод острой инфекции. При хроническом синусите происходит перестройка слизистой оболочки околоносовых синусов с ее отеком, гипертрофией, повышенной секрецией слизи. Заболеваемость хроническим синуситом занимает первое место среди всех хронических болезней. В среднем около 5–15 % взрослого населения и 5 % детей страдают той или иной формой синусита.

Диагностика. Для постановки диагноза синусита наряду с данными анамнеза заболевания, клинической картины, используются рентгенологические (рентгенография придаточных пазух носа, черепа) и бактериологические (выделение возбудителя) методы.

Лечение. Главная цель при лечении острого и обострении хронического синусита — эрадикация инфекции и восстановление стерильности синуса. Поэтому основное место в терапии занимают антибиотики. Следует учитывать, что неадекватный выбор препарата, нерациональные режимы дозирования способствуют хронизации процес-

са, приводят к увеличению продолжительности лечения и существенному возрастанию экономических затрат на оказание медицинской помощи.

Принимая во внимание, что при любой ОРВИ имеет место поражение синусов, которое купируется самостоятельно, вопрос о необходимости назначения антибиотиков представляет определенные сложности. Известно, что при остром синусите клиническая симптоматика исчезает без лечения в 69 % случаев (S. D. Ferranti et al., 2001). В первые дни заболевания на основании клинической картины трудно различить ОРВИ, при которых не требуется назначение антибиотиков, и острый бактериальный синусит, когда они играют главную роль в лечении. Если симптомы ОРВИ, несмотря на симптоматическое лечение, сохраняются без улучшения более 7–10 дней или прогрессируют, а также при наличии выраженных или нарастающих рентгенографических изменений в полостях применение антибиотиков обязательно. Показанием к антибактериальной терапии при синуситах является также гнойный характер процесса. В остальных случаях необходимо, прежде всего, обеспечить эффективный отток содержимого придаточных пазух носа, в этот период возможно также применение антибиотиков местного действия.

Выбор препарата при острых синуситах проводится эмпирически на основе данных о преобладающих возбудителях, их резистентности в регионе. При остром синусите, протекающем в легкой и среднетяжелой формах препаратами выбора являются амоксициллин и амоксициллин/клавуланат (табл. 1.22). Из всех доступных пероральных пенициллинов и цефалоспоринов, включая цефалоспорины II–III поколения, амоксициллин является наиболее активным в отношении пенициллинорезистентных пневмококков. Это связано с его способностью достигать высоких концентраций в сыроворотке крови, превышающих МПК основных возбудителей.

Таблица 1.22

Антибактериальная терапия при остром синусите легкой и среднетяжелой формы

Препарат	Суточная доза для взрослых, кратность приема внутрь	Суточная доза для детей, мг/кг внутрь
Амоксициллин	0,5 г 3 раза в сутки	30–60
Амоксициллин/клавуланат	0,625 г 3 раза в сутки	40–60 (по амоксициллину)
Цефуроксим аксетил	0,25 г 2 раза в сутки	30
Доксициклин	0,1 г 2 раза в сутки	Старше 8 лет — 5 (до 0,2 г)
Азитромицин	0,5 г 1 раз в сутки 3 дня	10
Кларитромицин	0,5 г 2 раза в сутки	Старше 6 мес. — 15

Кроме того, амоксициллин редко вызывает нежелательные реакции (в основном, со стороны ЖКТ), удобен в применении (принимается внутрь 3 раза в сутки независимо от приема пищи). К недостаткам препарата можно отнести его способность разрушаться β-лактамазами, которые могут продуцировать гемофильная палочка и моракселла. Поэтому его альтернативой, особенно при неэффективности терапии или рецидивирующих процессах, является амоксициллин/клавуланат (амоксиклав, аугментин) — комбинированный препарат, состоящий из амоксициллина и ингибитора β-лактамаз — клавулановой кислоты.

К альтернативным препаратам также относятся цефалоспорины и макролиды. Несмотря на сохраняющуюся высокую эффективность, макролиды в настоящее время рас-

смаатриваются как антибиотики второго ряда, в основном их применяют при аллергии к β -лактамным препаратам. Это связано с тем, что эрадикация пневмококка и гемофильной палочки при их использовании ниже, чем при приеме амоксициллина. Кроме того, их чрезмерно широкое применение неизбежно приводит к формированию резистентности к ним основных этиологических агентов синусита и других поражений дыхательных путей. При назначении макролидов при остром синусите предпочтение отдается новым препаратам (азитромицин, кларитромицин). Эритромицин не может быть рекомендован для терапии острого синусита, т. к. не обладает активностью против гемофильной палочки и, кроме того, вызывает много нежелательных явлений со стороны ЖКТ.

При остром синусите, протекающем в тяжелой форме, препаратами выбора являются ингибиторзащищенные пенициллины (амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам) и цефалоспорины II–III поколения (цефуоксим, цефтриаксон, цефотаксим, цефоперазон) парентерально. При аллергии к β -лактамам — ципрофлоксацин или хлорамфеникол парентерально (табл. 1.23).

Таблица 1.23

Антибактериальная терапия при остром синусите тяжелой формы

Препарат	Суточная доза, кратность парентерального введения для взрослых	Суточная доза для детей, мг/кг
Цефотаксим	2 г 3 раза в сутки	50–100
Цефтриаксон	1–2 г 1 раз в сутки	20–75
Ампициллин/сульбактам	1,5–2 г 4 раза в сутки	150
Амоксициллин/клавуланат	1,2 г 3 раза в сутки	40–60 (по амоксициллину)
Ципрофлоксацин	0,4 г 2 раза	Не показан
Офлоксацин	0,2 г 2 раза в сутки	Не показан
Хлорамфеникол	0,5–1 г 4 раза в сутки	50–75

Наиболее частой ошибкой, допускаемой в клинической практике, является назначение при синусите линкомицина как препарата, хорошо проникающего в костную ткань. Следует учитывать, что линкомицин не проявляет активности в отношении *H. influenzae*, являющейся одним из основных патогенов. Не оправдано также назначение оксациллина и гентамицина, тоже недостаточно активных в отношении *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. Из-за высокой резистентности основных возбудителей синуситов к ко-тримоксазолу и тетрациклинам их применение также нецелесообразно.

В подавляющем большинстве случаев при лечении синусита антибиотики следует принимать внутрь (см. табл. 22). Парентеральное введение в амбулаторной практике должно являться исключением. В условиях стационара при тяжелом течении заболевания (см. табл. 1.23) или развитии осложнений начинать терапию следует с парентерального (желательно внутривенного) введения и затем, по мере улучшения состояния переходить на пероральный прием. Ступенчатая терапия предполагает двухэтапное применение антибактериальных препаратов: вначале парентеральное введение антибиотика, а при улучшении состояния (как правило, на 3–4-й день) переход на прием внутрь этого же или сходного по спектру активности препарата.

Продолжительность антибактериальной терапии при остром синусите и обострении хронического различна. При единственном эпизоде инфекции околоносовых синусов антибиотики должны назначаться в течение 10–14 дней. При обострении хронического синусита длительность антибактериальной терапии больше и составляет в среднем 3–4 нед.

Профилактика. Наиболее значимыми профилактическими мероприятиями являются закаливание, предупреждение развития хронической патологии ЛОР-органов, занятия спортом, употребление витаминизированной пищи.

Для специфической профилактики может быть использована пневмококковая вакцина, ИРС-19.

1.3.7. Пневмонии

Среди большого числа заболеваний, сопровождающихся поражением органов дыхания, наиболее серьезным является пневмония, представляющая собой синдромо-комплекс, включающий различной степени выраженности лихорадку, интоксикацию, симптомы поражения легких, в основе которых лежит воспалительный процесс с наличием внутриальвеолярной экссудации.

С конца 80-х годов прошлого века наблюдается значительная тенденция к росту заболеваемости и летальности от пневмонии, что связано с постарением населения преимущественно в странах с высоким уровнем экономического развития, тяжелым течением заболевания у больных с сопутствующим алкоголизмом, сахарным диабетом, ВИЧ-инфекцией.

В развитых странах заболеваемость пневмонией колеблется в пределах 3,6–16 случаев на 1000 населения (С. Jokinen, L. Heiskanen, H. Juvonen et al., 1993).

Основным контингентом среди больных острой пневмонией являются дети до 5 лет и лица старше 65 лет. Летальность в этой категории больных наиболее высокая и превышает 20 %. В то же время ошибки в диагностике пневмонии достигают 20 %, в течение первых 3 сут в 60 % случаев заболевание остается нераспознанным. Трудности постановки диагноза обусловлены многообразием возбудителей и вариантов течения болезни, сравнительно быстрым изменением клинической картины заболевания в последние годы. Кроме того, отсутствует однозначная классификация пневмоний.

Пневмония может выступать в виде самостоятельного заболевания и как осложнение при инфекциях нижних дыхательных путей (хронический обструктивный бронхит, бронхоэктазы), при застойной сердечной недостаточности или на фоне различных форм иммунодефицита. Кроме того, пневмония может быть формой или одним из синдромов инфекционного заболевания, вызванного специфической патогенной флорой (табл. 1.24).

Таблица 1.24

Поражение легких при инфекционных заболеваниях

Заболевание	Внелегочные проявления, характерные особенности поражения легких	Дополнительные эпидемиологические данные	Необходимые дополнительные методы исследования
Бруцеллез	Длительная волнообразная лихорадка (40–41 °С) при относительно удовлетворительном состоянии, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, поражения суставов, резкая потливость по ночам, лейкопения, нейтропения, относительный лимфоцитоз, СОЭ не изменена. Поражения легких неспецифичны, чаще бронхит, реже мелкоочаговая пневмония склонная к рецидивированию	Контакт (часто профессиональный) с домашними животными, мясом инфицированных животных, употребление сырого молока и молочных продуктов (сыр, масло, брынза)	Серологическая диагностика: реакция агглютинации Райта. Аллергическая проба Бюрне
Брюшной тиф	Длительная лихорадка, относительная брадикардия, единичные розеолы на коже живота и грудной клетки, гепатоспленомегалия, утолщенный язык с отпечатками зубов, вздутие живота, лейкопения, относительный лимфоцитоз, небольшое увеличение СОЭ. Поражения легких неспецифичны, чаще бронхит, реже бронхопневмония	Эпидемический характер заболевания (редко), контакт с больными или носителями брюшного тифа за 7–25 дней до заболевания, употребление воды из открытых водоисточников, молока, приобретенного у частных лиц	Бактериологическое исследование крови (гемокультура), кала, мочи. Серологические исследования: реакция Видаль, РПГА
Ветряная оспа	Типичная везикулезная сыпь, распространяющаяся на лицо, волосистую часть головы, туловище и конечности, слизистые оболочки. Специфическая пневмония развивается на 1–5-й день болезни на фоне тяжелого течения заболевания, характерно наличие множественных милиарных узелков на рентгенограмме легких	Предрасполагающий фактор — иммунодефицитные состояния (СПИД, воздействие ионизирующего излучения, лечение кортикостероидами, иммунодепрессантами, сахарный диабет, азотемия, бронхоэктазы, эмфизема, туберкулез, лимфомы, лейкозы, ожоги)	Серологические исследования: ИФА

Заболевание	Внелегочные проявления, характерные особенности поражения легких	Дополнительные эпидемиологические данные	Необходимые дополнительные методы исследования
Грибковые заболевания (кандидоз, аспергиллез, криптококкоз, бластомироз, гистоплазмоз, кокцидиоз)	Характерно хроническое течение с медленным развитием патологического процесса в легких. Наблюдаются лихорадка, озноб, ночные поты, похудение, депрессия, общее недомогание. При диссеминации возможны поражения печени, селезенки — гистоплазмоз; ЦНС (менингит) — криптококкоз, кандидоз, кокцидиоз; кожи — бластомироз, наружный отит — аспергиллез. Поражения легких: гистоплазмоз — хроническая кавернозная форма; бластомироз — рентгенологически очаги бронхопневмонии, напоминающие опухоль, расположенную веером от корня; аспергиллез — рентгенологически в легких плотные круглые шары с тонким воздушным мениском	Предрасполагающий фактор — иммунодефицитные состояния (см. выше) Определенное географическое распространение, развитие заболевания после урагана (кокцидиоз), строительных работ, пребывания в местах скопления летучих мышей (гистоплазмоз) в эндемичной зоне.	Выделение возбудителя из мокроты, костного мозга, мочи, крови, СМЖ, биоптатов лимфатических узлов, печени, легких, гистологические исследования пораженных тканей.
Корь	Пятнистая, пятнисто-папулезная сыпь с характерным этапным распространением и последующей пигментацией, изменения слизистых оболочек ротовой полости (энантема, пятна Филатова—Коплика), конъюнктивит, слезотечение, одутловатость лица. Характерны нерезко выраженные физикальные изменения в легких на 1–5-й день высыпаний. Рентгенологически: усиление тени легочных корней и легочного рисунка, редко инфильтрация окружающей ткани	Предрасполагающий фактор — иммунодефицитные состояния	Серологическое исследование: РПГА, ИФА

Продолжение

Таблица 1.24. Продолжение

Заболевание	Внелегочные проявления, характерные особенности поражения легких	Дополнительные эпидемиологические данные	Необходимые дополнительные методы исследования
Листериоз	Пневмония встречается крайне редко, преимущественно при септическом течении заболевания, сопровождающимся лихорадкой, гепатоспленомегалией, розеолезно-пятнисто-папулезная сыпь, желтуха, диарея, поражение ЦНС. В периферической крови анемия, тромбоцитопения, лейкоцитоз, лимфоцитоз (моноцитоз)	Употребление инфицированных продуктов (молочные продукты, мясо животных и птицы). Лица, ослабленные, пожилого возраста, дети первого года жизни	Бактериологическое исследование крови, СМЖ, гнойного отделяемого из глаз, слизи из зева и носа, крови из пуповины, мекония, околоплодных вод, Биологическая проба. Серологические методы исследования: РА, РСК, РПГА
Мелииоз	Постепенное развитие заболевания, лихорадка неправильного или интермиттирующего типа, потеря массы тела до 10–15 кг, нейтрофильный лейкоцитоз, повышение СОЭ. Возможны множественные пустулы на коже, абсцессы в мышцах и внутренних органах. Рентгенографические изменения в легких сходны с туберкулезными (поражение верхних долей, полости в легких)	Пребывание в эндемичной зоне (Юго-Восточная Азия, Северная Австралия, некоторые страны Африки, Южной Америки). Активация латентной инфекции возможна через несколько лет	Бактериологическое исследование: кровь, гной, мокрота. Серологические исследования: РСК
Менингококковая инфекция	При изолированной менингококковой пневмонии клиника не отличается от пневмококковой пневмонии. При наличии гнойного менингита и менингококкемии характерно наличие типичной геморрагической сыпи с преимущественной локализацией на ягодицах, нижних конечностях, симптомах поражения ЦНС, изменений в СМЖ (нейтрофильный плеоцитоз)	Тесный контакт с больными менингококковой инфекцией, назофарингитом. Пребывание в замкнутых помещениях при большой скученности людей	Бактериологическое исследование: мокрота, кровь. Серологическое исследование: РНГА

Заболевание	Внелегочные проявления, характерные особенности поражения легких	Дополнительные эпидемиологические данные	Необходимые дополнительные методы исследования
Орнитоз	Лихорадка, выраженная интоксикация, сильная головная боль, миалгия, гепатомегалия, брадикардия, гипотония. Возможно поражение ЦНС (серозный менингит). Поражение легких со 2–4-го дня болезни. Симптомы поражения легких скудны и непостоянны, кашель сухой или со скудной мокротой, реже с примесью крови. Рентгенологически: интерстициальная пневмония, облако-видные инфильтраты	Контакт с домашними и дикими птицами	Серологическое исследование: РСК
Риккетсиозы (лихорадка Ку)	Лихорадка, интоксикация, гиперемия лица, шеи, верхней половины груди, головная боль, боль в глазных яблоках, ретробульбарная боль, склерит, миалгия, артралгия, гепатоспленомегалия, брадикардия, гипотония. Характерен кашель с вязкой мокротой. Рентгенологически: усиление прикорневого и бронхиального рисунка, небольшие очаги, редко сегментарные и лобарные пневмонии	Пребывание в эндемичных очагах, контакт с рожающими кошками, крупным рогатым скотом, овцами или козами, обработка шерсти, кожи зараженных животных	Серологические исследования: РСК с риккетсиями Бернета
Сап	Лихорадка, интоксикация, множественные пустулы, кратерообразные язвы с сальным дном, окруженные венчиком узелков. Преимущественная локализация язв на лице. Сукровичные выделения из носа. Поражения легких: пневмония, плевропневмония, абсцедирование	Контакт с больными животными (лошадь, мул, верблюд, осел). Среди людей заболевание встречается крайне редко	Бактериологическое исследование: отделение из язв, носа, мокрота. Серологические исследования: РСК, РПГА, РА. Аллергическая проба с маллеином

Продолжение

Таблица 1.24. Продолжение

Заболевание	Внелегочные проявления, характерные особенности поражения легких	Дополнительные эпидемиологические данные	Необходимые дополнительные методы исследования
Сибирская язва	Острое начало заболевания с потрясающим ознобом, повышением температуры тела (40 °С и более), выраженная интоксикация, конъюнктивит, слезотечение, ринит. Поражение легких сопровождается сильной болью в груди, одышкой, кровянистой мокротой. Возможны типичные кожные проявления: темный струп, окруженный гиперемией, отеком, вторичными пустулами, анестезия язвы	Контакт с больными животными, заразным материалом (шкуры, кожа, меховые изделия, шерсть). Вдыхание пыли, костной муки	Бактериологическое исследование: содержимое пустул, везикул, кровь, мокрота. Кожно-аллергическая проба с антраксином
Туберкулез	Кровохарканье. Характерная рентгенографическая картина: верхнедолевая локализация, округлые четкие очаги, реже лобарные инфильтраты, наличие каверн. Расширение корней легких, «дорожка» между пораженной зоной и корнем. Отсутствие эффекта от проводимой стандартной антибактериальной терапии	Контакт с больными туберкулезом	Микробиологическое исследование мокроты. Вираз туберкулиновых проб в анамнезе
Туляремия	Первичная легочная форма: лихорадка неправильного типа, интоксикация, длительное течение, гепатоспленомегалия, увеличение прикорневых, паратрахеальных и медиастанальных лимфатических узлов. Пневмония чаще очаговая, реже лобарная или диссеминированная. Характерно длительное рецидивирующее течение пневмонии с развитием плевритов, абсцессов, гангрены легких. Вторичная легочная форма: предшествующие поражения кожи (язва с гнойным отделяемым на фоне гиперемированной отечной кожи с последующим образованием рубца) и лимфатических узлов (не спаяны с кожей, умеренно болезненны)	Пребывание в природных очагах, контакты с грызунами, кроликами	Серологические исследования: РА, РПГА, ИФА. Кожно-аллергическая проба

Заболевание	Внелегочные проявления, характерные особенности поражения легких	Дополнительные эпидемиологические данные	Необходимые дополнительные методы исследования
Цитомегаловирусная инфекция	Длительная лихорадка (39–40 °С), лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, возможны диарея, желтуха с повышением печеночных проб (АЛТ, АСТ). В легких симптомы интерстициальной пневмонии: одышка, цианоз, коклюшеподобный кашель. В крови: лимфоцитоз, атипичные мононуклеары при отрицательной реакции Пауля—Буннелля—Дейвидсона	Часто заболевание развивается после переливания крови (через 5–6 нед.)	Серологические исследования: РСК, РПГА, ИФА
Чума	Первично-легочная форма: сверхострое начало, лихорадка, сильный озноб, интенсивная головная боль, головокружение, рвота, «меловой» язык, гиперемия кожных покровов, конъюнктивит, кашель с жидкой стекловидной прозрачной мокротой, выраженная дыхательная недостаточность, боль в груди, ИТШ, геморрагический отек легких. Вторично-легочная форма: поражению легких предшествует лихорадка, выраженная интоксикация, лимфаденит (увеличенный болезненный лимфатический узел, спаянный с подкожной клетчаткой, кожа над бубоном горячая, багрово-красного цвета)	Пребывание в эндемичной по чуме стране или эпизоотическом очаге, контакт с грызунами	Бактериологическое исследование: пунктат лимфатического узла, мокрота, кровь. Серологическое исследование: РПГА, РН, РНИФ
Эозинофильные паразитарные инфильтраты в легких	Летучие инфильтраты в легких, исчезающие в течение 3–5 дней, миалгия, крапивница, эозинофилия	Учет условий жизни больного, контакт с домашними животными	Обнаружение личинок в мокроте. Реакция кожно-аллергической, латекс-агглютинации, РНГА

Этиология заболевания значительно различается, соответственно должны быть разными и подходы к выбору рациональной антибактериальной терапии. Применявшаяся в нашей стране классификация пневмоний (Н. С. Молчанов, 1962) учитывала этиологию, клинико-морфологические признаки и характер течения болезни. Этиологический принцип деления пневмоний является правильным, однако даже в начале нынешнего столетия этиологическая расшифровка пневмоний часто бывает невозможна не только при первичном осмотре больного, но и после соответствующих ла-

бораторных исследований. В связи с этим в настоящее время наибольшее распространение получила классификация, в основе которой лежит чисто практическое деление пневмоний на внебольничные и внутрибольничные.

Помимо учета условий, в которых развилось заболевание, принимаются во внимание особенности инфицирования легочной ткани, а также состояние иммунной реактивности организма больного.

Правильный учет перечисленных факторов позволяет со значительной долей вероятности предсказать этиологию заболевания. Согласно консенсусу между Европейским респираторным обществом и Американским торакальным обществом, пневмонии подразделяют на приобретенные (внебольничные, домашние), госпитальные (нозокомиальные), при иммунодефицитных состояниях (врожденный иммунодефицит, ВИЧ-инфекция, ятрогенная иммуносупрессия) и атипичные пневмонии (как правило, у лиц молодого возраста или у путешественников).

Помимо этого рядом авторов принято выделять аспирационные пневмонии, учитывая специфическую этиологию заболевания. В то же время атипичные пневмонии чаще всего включаются в группу внебольничных, т. к. полностью соответствуют их определению, однако нередко носят эпидемический характер и имеют определенную структуру возбудителей (хламидия, микоплазма, легионелла и др.) (С. М. Навашин, А. Г. Чучалин, Белоусов и др., 1999).

Подразделение пневмоний на домашние и госпитальные значительно облегчает выбор эмпирической антибактериальной терапии, т. к. этиологические агенты при данных формах различны. Сведения об условиях, в которых возникло заболевание, врач может получить уже при первом контакте с пациентом и тщательном сборе анамнеза, что позволяет также учесть эпидемиологические и клинические особенности, предшествующие заболеванию, факторы риска.

Помимо указанной выше классификации, учитывающей прежде всего собственно пневмонию, с точки зрения инфекциониста, все пневмонии можно разделить на три группы:

- пневмония как самостоятельное заболевание (первичная пневмония);
- пневмония как осложнение других инфекционных и неинфекционных заболеваний (вторичная пневмония);
- пневмония как одна из форм или одно из проявлений инфекционных заболеваний.

Клиническая ситуация, в которой пневмония является одним из проявлений инфекционного заболевания, может иметь место при целом ряде инфекций (чума, туляремия, сибирская язва и др.). Поражение легких вызывается возбудителем основного заболевания, которое имеет преимущественно септический характер. В этом случае чаще всего симптомы, характерные для пневмонии, не являются типичными и могут значительно затруднять диагностику заболевания. В более редких случаях встречаются изолированные легочные формы (туляремия, мелиоидоз, лихорадка Ку).

Преобладание симптомов поражения легких в данном случае приводит к стандартной диагностике лишь пневмонии, что не позволяет своевременно назначить адекватную терапию и провести комплекс противоэпидемических мероприятий.

В связи с этим врачу необходимо тщательно оценить все внелегочные проявления инфекционного заболевания, имеющиеся у больного, и эпидемиологическую ситуацию, в которой возникло заболевание. Это даст возможность выбрать необходимые дополнительные методы исследования, позволяющие поставить правильный диагноз и своевременно назначить адекватную терапию.

В клинической практике в большинстве случаев приходится сталкиваться с пневмониями, вызванными неспецифической флорой, которая способна стать причиной заболевания лишь в определенных благоприятных условиях. Основными проявлениями заболевания являются бронхолегочные симптомы (кашель, выделение мокроты, боль в груди, одышка), сопровождающиеся лихорадкой и симптомами интоксикации (слабость, потеря аппетита, тошнота, рвота, расстройства сознания, нарушения гемодинамики).

Во избежание ошибок при диагностике пневмонии следует использовать «золотой стандарт», который складывается из 5 признаков (А. Г. Чучалин, 2000):

- острое начало заболевания с лихорадкой;
- появление кашля, гнойной мокроты;
- укорочение перкуторного звука и появление аускультативных признаков пневмонии над пораженным участком легкого;
- лейкоцитоз или (реже) лейкопения с нейтрофильным сдвигом;
- при рентгенологическом исследовании: инфильтрат в легких, который ранее не определялся.

Роль этиологического фактора при внебольничной пневмонии могут играть практически все известные условно-патогенные микроорганизмы и представители нормальной микрофлоры, колонизирующие верхние отделы дыхательных путей. Однако более чем в 40–50 % случаев установить этиологию не удастся. Это связано с тем, что даже наиболее современные бактериологические лаборатории, оснащенные новейшей аппаратурой, могут выявить возбудитель не более чем в 50 % случаев. Возможности же обычных клинических лабораторий еще более ограничены. Основные проблемы возникают при идентификации вирусов и атипичных возбудителей (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella spp.*). Кроме того, очень часто в клинической практике не уделяется должного внимания правильности проведения исследования мокроты, в первую очередь соблюдения требований к забору и оценке ее пригодности для последующих микробиологических исследований. В мокроте, собранной с нарушениями требований, содержится главным образом слюна. В результате последующие бактериологические исследования оказываются направленными не на выделение истинного микроба — возбудителя инфекции, а на обнаружение орофарингеальной флоры, в т. ч. и микроорганизмов, которые обычно являются возбудителями легочных инфекций.

Для получения адекватных результатов исследований следует строго соблюдать правила забора мокроты. Мокрота собирается до еды, после предварительного полоскания зева и полости рта теплой водой или раствором питьевой соды (1 ч. л. на стакан воды). Отхаркиваемую мокроту (желательно первую утреннюю порцию) собирают в стерильную емкость с крышкой. Для исследования наиболее подходит мокрота, выделенная больным после интенсивного кашля. При плохом отхождении мокроты возможно использование отхаркивающих средств накануне забора. Если мокрота не выделяется, можно провести ингаляцию распыленного ультразвуком солевого раствора, провоцирующего кашель. В некоторых случаях для получения мокроты отсасывают содержимое задней части носоглотки катетером, введенным в нее через носовой ход.

Правильно собранная мокрота имеет характерный вид: гнойная или гнойно-слизистая, желтого или зеленого цвета, с прожилками крови и зелеными включениями. Если мокрота собрана неправильно, она не содержит гноя и может быть слизистой, пенистой, водянистой, содержать остатки пищи. Цвет образцов, как правило, серый или белый. Такая мокрота пригодна только для исследования на микобактерии туберкулеза

и легионеллез. Получение образцов мокроты должно предшествовать началу антибактериальной терапии. Однако, если это невозможно, этиотропную терапию начинают до микробиологических исследований. Для повышения результативности исследования образец должен быть доставлен в бактериологическую лабораторию не позднее 2 ч от момента забора. В лаборатории проводится микроскопия мокроты, ее посев осуществляется только в тех случаях, когда полученные образцы удовлетворяют соответствующим требованиям:

- более 25 полиморфно-ядерных лейкоцитов и менее 10 эпителиальных клеток в поле зрения при малом увеличении (рекомендации Американского общества инфекционных болезней);
- менее 25 эпителиальных клеток в поле зрения при малом увеличении (рекомендации Канадского общества инфекционных болезней).

Учитывая низкую чувствительность и специфичность бактериологических и бактериоскопических методов исследования, они проводятся только у госпитализированных больных. В то же время пневмонии, возникшие у больных с иммунодефицитом, подлежат обязательной этиологической расшифровке, т. к. в данном случае выбор антибактериальных препаратов полностью определяется видом возбудителя. Помимо исследования мокроты у госпитализированных больных проводится посев крови. Для увеличения результативности исследований кровь берут из 2 разных вен с интервалом 10 мин и более.

Этиологическая диагностика атипичных пневмоний (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella spp.*) с использованием классических бактериологических методов исследований возможна только в специализированной лаборатории. В клинической практике используются серологические методы: РНИФ, РСК, ИФА. Однако эти методы не позволяют осуществить раннюю этиологическую диагностику и представляют интерес преимущественно с эпидемиологической точки зрения. Более информативными являются методы определения антигенов *L. pneumophila* и *S. pneumoniae* в моче, антигенов микоплазм хламидий в мазках из носоглотки и ПЦР, которая в последние годы активно внедряется в клиническую практику.

В более редких случаях применяют инвазивные методы диагностики (фибробронхоскопия с количественной оценкой микробной обсемененности, трансторакальная биопсия, транстрахеальная аспирация и т. д.).

Основным методом диагностики пневмонии является рентгенография легких, при которой обычно определяется наличие инфильтрации различного размера с неоднородной внутренней структурой, размытым наружным контуром.

Учитывая то, что этиологический диагноз пневмонии после проведения дополнительных лабораторных (микробиологических) методов исследования чаще всего установить не удастся, главным в лечении внебольничной пневмонии является эмпирический выбор антибактериальных средств. Вероятность наличия у больного того или иного возбудителя во многом определяется возрастом, наличием интеркуррентных заболеваний, тяжестью состояния пациента и другими клинико-эпидемиологическими характеристиками.

Наиболее вероятную этиологию заболевания врач может предположить уже при первичном осмотре больного в зависимости от клинической ситуации и дополнительных анамнестических данных (табл. 1.25). Несмотря на то что клиническая и рентгенографическая картина не позволяет выставить точный этиологический диагноз, в ряде случаев можно заподозрить наиболее вероятных возбудителей пневмонии. При

выборе терапии все пациенты с внебольничной пневмонией разделяются на три основные группы, с учетом возраста, наличия серьезных предшествующих заболеваний и тяжести течения заболевания. Это, в свою очередь, определяет и место лечения (амбулаторное лечение, госпитализация в общетерапевтическое отделение, госпитализация в отделение интенсивной терапии). Большинство больных пневмонией (80 %) не нуждаются в госпитализации и могут лечиться в домашних условиях. Однако по сложившейся традиции в странах постсоветского пространства диагноз пневмонии чаще всего воспринимается врачом общей практики как показание к госпитализации.

Таблица 1.25

**Вероятные возбудители внебольничной пневмонии
с учетом клинико-эпидемиологических особенностей заболевания**

Клиническая ситуация	Возможный возбудитель	Дополнительные анамнестические данные	Особенности рентгенографической картины в легких	Наиболее вероятный возбудитель
Внебольничная пневмония нетяжелого течения у лиц до 60 лет без сопутствующей патологии	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumonia</i> <i>H. influenzae</i>	Возраст до 25 лет	Очаговая инфильтрация. Интерстициальные (перибронхиальные и периваскулярные) изменения, расширение и уплотнение корней легких	<i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumonia</i>
Внебольничная пневмония нетяжелого течения у лиц старше 60 лет и/или с сопутствующей патологией	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumonia</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Хронический бронхит или курение	Характерные рентгенографические изменения отсутствуют	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>
		Эпидемия гриппа	Интерстициальная инфильтрация	Вирус гриппа
			Характерные рентгенографические изменения отсутствуют	<i>S. pneumoniae</i> <i>S. pyogenes</i>
			Мультидолевое и билатеральное поражение, плевральный выпот, абсцедирование, спонтанный пневмоторакс	<i>S. aureus</i>

Продолжение

Таблица 1.25. Продолжение

Клиническая ситуация	Возможный возбудитель	Дополнительные анамнестические данные	Особенности рентгенографической картины в легких	Наиболее вероятный возбудитель
Внебольничная пневмония нетяжелого течения у лиц старше 60 лет и/или с сопутствующей патологией	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumonia</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Пребывание в домах престарелых	Характерные рентгенографические изменения отсутствуют, за исключением заболевания, вызванного <i>M. tuberculosis</i> (см. ниже)	<i>S. pneumoniae</i> , грамотрицательные бактерии, <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , анаэробы, <i>C. pneumoniae</i> , <i>M. tuberculosis</i>
		ВИЧ-инфекция (ранняя стадия)	Характерные рентгенографические изменения отсутствуют	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>
			Верхнедолевая локализация, округлые четкие очаги	<i>M. tuberculosis</i>
Внебольничная пневмония тяжелого течения независимо от возраста больных	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumonia</i> <i>S. aureus</i> <i>Legionella spp.</i> <i>Enterobacteriaceae</i> Полимикробная флора (включая анаэробы)	Контакт с аэрозолями воды, пребывание в помещениях с кондиционерами или увлажнителями, участие в земляных работах	Прогрессирование и консолидация очаговых и долевых инфильтратов. Иногда плевральный выпот, абсцедирование	<i>Legionella spp.</i>
		Эпидемия гриппа	Характерные рентгенографические изменения отсутствуют	<i>S. pneumoniae</i> <i>S. pyogenes</i>
			Мультидолевое и билатеральное поражение, плевральный выпот, абсцедирование, спонтанный пневмоторакс	<i>S. aureus</i>
		Аспирация Пародонтоз	Сегментарное поражение, образование абсцессов, эмпиема	Анаэробная флора

Клиническая ситуация	Возможный возбудитель	Дополнительные анамнестические данные	Особенности рентгенографической картины в легких	Наиболее вероятный возбудитель
Внебольничная пневмония тяжелого течения независимо от возраста больных	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumonia</i> <i>S. aureus</i> <i>Legionella spp.</i> <i>Enterobacteriaceae</i> Полимикробная флора (включая анаэробы)	Пребывание в домах престарелых	Характерные рентгенографические изменения отсутствуют	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>C. pneumoniae</i>
			Билатеральное поражение, плевральный выпот, абсцедирование	<i>S. aureus</i> , анаэробы
			Вовлечение в процесс верхних долей и деструкция легочной паренхимы с образованием абсцессов, каверн	Грамотрицательные бактерии, <i>M. tuberculosis</i>
		Недавняя терапия антибиотиками	Деструкция легочной паренхимы с образованием абсцессов	Мультирезистентные <i>S. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i>
		Алкоголизм	Характерные рентгенографические изменения отсутствуют	<i>S. pneumoniae</i>
			Вовлечение в процесс верхних долей (чаще справа) и деструкция легочной паренхимы с образованием абсцессов	<i>K. pneumoniae</i>
		ВИЧ-инфекция (поздняя стадия)	Характерные рентгенографические изменения отсутствуют	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>
			Наличие деструкции, каверн, плотных круглых шаров, покрытых тонким воздушным мениском	<i>Cryptococcus spp.</i> , <i>Histoplasma spp.</i> и др.

Таблица 1.25. Продолжение

Клиническая ситуация	Возможный возбудитель	Дополнительные анамнестические данные	Особенности рентгенографической картины в легких	Наиболее вероятный возбудитель
Внебольничная пневмония тяжелого течения независимо от возраста больных	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumonia</i> <i>S. aureus</i> <i>Legionella spp.</i> <i>Enterobacteriaceae</i> Полимикробная флора (включая анаэробы)	ВИЧ-инфекция (поздняя стадия)	Диффузные двусторонние прикорневые инфильтраты, У 20 % больных нормальная рентгенограмма при наличии клинических проявлений: длительный непродуктивный кашель, прогрессирующая одышка	<i>P. carinii</i>
		Структурные заболевания легких (муковисцидоз, бронхоэктазы)	Множественные узелково-кистозные изменения, двусторонние сливные очаговые тени, сегментарные или долевые ателектазы, плевральный выпот, абсцедирование, эмфизема	<i>P. aeruginosa</i> , <i>P. cepacia</i> , <i>S. aureus</i>

В то же время, согласно зарубежным рекомендациям, госпитализация больного определяется степенью риска летального исхода (М. J. Fine, Т. Е. Aubble, D. M. Yealy et al., 1997).

При этом учитываются:

1. Данные анамнеза жизни больного (возраст старше 60 лет, предшествующая в течение 12 мес. госпитализация, сопутствующая патология со стороны жизненно важных органов и систем, хронический алкоголизм, кахексия).
2. Результаты обследования больного, определяющие тяжесть состояния: нарушение сознания, одышка более 30 дыханий в минуту, тахикардия (ЧСС ≥ 125 уд./мин), гипотензия (АД_{сис.} < 90 мм рт. ст.), гипо- (< 35 °С) или гипертермия (≥ 40 °С), наличие плеврального выпота, боли в грудной клетке, цианоза, внелегочных очагов инфекции (менингит, септический артрит и др.); сепсис или полиорганная недостаточность (ПОН).
3. Социальные показания: невозможность организовать качественный уход за больным на дому и строгое исполнение врачебных назначений.

Дополнительные критерии могут быть получены при дальнейшем лабораторном и рентгенологическом исследованиях. Как правило, в этом случае больной госпитализируется в отделение интенсивной терапии.

4. Лабораторные критерии: лейкопения (< 4000 кл./мл) или выраженный лейкоцитоз ($> 20\,000$ кл./мл), анемия (гемоглобин < 90 г/л), почечная недостаточность (азот мочевины > 7 ммоль/л, креатинин $> 176,7$ мкмоль/л), pH крови $< 7,35$, диурез < 20 мл/ч (при отсутствии гиповолемии), $\text{SaO}_2 < 92\%$ (по данным пульс-оксиметрии), $\text{PaO}_2 < 60$ мм рт. ст. и/или $\text{PaCO}_2 > 50$ мм рт. ст. при дыхании комнатным воздухом. Нарушения коагуляции, указывающие на развитие ДВС-синдрома. Увеличение уровня тромбопластина и протромбинового времени, тромбоцитопения, наличие продуктов деградации фибрина.
5. Рентгенологические критерии: распространение инфильтрации за пределы одной доли или одного легкого, наличие полостей распада, быстрое прогрессирование очагово-инфильтративных изменений в легких (увеличение размеров инфильтрации более 50 % в течение 48 ч).

Основой лечения пневмонии является эффективная антибактериальная терапия. Назначение антибактериальных средств больным с пневмонией должно проводиться в самые короткие сроки. Задержка назначения антибиотиков более чем на 8 ч приводит к росту летальности.

Для успешности этиотропной терапии пневмонии должен быть выбран антибактериальный препарат, обладающий высокой природной активностью против всех вероятных возбудителей, способный в высоких концентрациях проникать в ткань легких, бронхиальную слизь, мокроту, альвеолярные макрофаги, плевральную жидкость, быть достаточно безопасным для макроорганизма.

Выбор антибактериальных средств при установленной этиологии определяется наибольшей эффективностью в отношении возбудителя, по возможности с учетом данных проведенных исследований в отношении конкретного микроорганизма, выделенного от больного.

Использование возбудитель-специфической терапии более оправданно, т. к. позволяет сократить количество назначаемых препаратов, снизить экономические затраты на лечение и уменьшить формирование резистентности микроорганизмов. Выбор этиотропной терапии, направленной на определенного возбудителя и отвечающей указанным требованиям, приведен в табл. 1.26.

Таблица 1.26

Антибактериальная терапия наиболее частых возбудителей респираторной инфекции (J. G. Bartlett et al., 2000)

Микроорганизм	Препараты выбора	Альтернативные препараты
<i>S. pneumoniae</i> , чувствительный к пенициллину	Бензилпенициллин Амоксициллин	Ингибиторзащищенные пенициллины, цефалоспорины I–IV поколения, карбапенемы, макролиды, клиндамицин, респираторные фторхинолоны, доксициклин
<i>S. pneumoniae</i> , резистентный к пенициллину	Подбор препарата с учетом чувствительности <i>in vitro</i> (цефалоспорины III поколения, респираторные фторхинолоны, ванкомицин)	

Таблица 1.26. Продолжение

Микроорганизм	Препараты выбора	Альтернативные препараты
<i>H. influenzae</i>	Цефалоспорины II–III поколения (цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон), ингибиторзащищенные пенициллины, азитромицин, доксициклин, ко-тримоксазол	Фторхинолоны, кларитромицин
<i>M. catarrhalis</i>	Цефалоспорины II–III поколения (цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон), ко-тримоксазол, макролиды, ингибиторзащищенные пенициллины	Фторхинолоны
Анаэробы	Ингибиторзащищенные пенициллины, клиндамицин	Имипенем
<i>S. aureus</i> , чувствительный к метициллину	Нафциллин/оксациллин ± рифампицин или гентамицин	Цефалоспорины I–II поколения (цефазолин, цефутоксим), клиндамицин, ко-тримоксазол
<i>S. aureus</i> , резистентный к метициллину	Ванкомицин ± рифампицин или гентамицин	Линезолид
<i>Enterobacteriaceae</i>	Цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон) ± аминогликозиды. Карбапенемы	Азтреонам, ингибиторзащищенные пенициллины, респираторные фторхинолоны
<i>P. aeruginosa</i>	Аминогликозиды + антипсевдомонадные β-лактамы (тикарциллин, пиперациллин, мезлоциллин, цефтазидим, цефепим, азтреонам или карбапенемы)	Аминогликозиды + цiproфлоксацин, цiproфлоксацин + антипсевдомонадные β-лактамы
<i>Legionella spp.</i>	Макролиды (эритромицин, кларитромицин, азитромицин) ± рифампицин. Фторхинолоны (включая цiproфлоксацин)	Доксициклин ± рифампицин
<i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i>	Доксициклин, макролиды	Респираторные фторхинолоны
<i>C. psittaci</i>	Доксициклин	Эритромицин, хлорамфеникол
<i>Nocardia</i>	Триметоприм/сульфаметоксазол, сульфаниламиды ± миноциклин или амикацин	Имипенем ± амикацин, доксициклин
<i>Coxiella burnetii</i>	Тетрациклин	Хлорамфеникол

На практике типичной является ситуация, когда возбудитель пневмонии неизвестен и почти всегда выбор антибиотика первого ряда осуществляется эмпирически. В то же время, основываясь на данных, полученных уже при первичном осмотре больного, врач может отнести заболевание к той или иной клинико-эпидемиологической группе и определить наиболее вероятный возбудитель.

Этиологическая структура вне- и внутрибольничных пневмоний существенно различается. Возбудителями внебольничной пневмонии являются многие микроорганизмы (*H. Influenza*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus*, *S. pyogenes*).

Наиболее частым возбудителем пневмонии на протяжении десятилетия остается пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*), вызывающий $\frac{1}{3}$ пневмоний, а при наличии бактериемии частота выделения пневмококка увеличивается до 60 %. Пневмококк является также и основной причиной летальных исходов. Вторым по частоте (4–20 %) возбудителем является гемофильная палочка (*Haemophilus influenzae*). К менее распространенным возбудителям пневмонии относятся *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae* и атипичные микроорганизмы *Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella spp.* и др. В 2–10 % случаев этиологическую роль в возникновении пневмонии выполняет ассоциация возбудителей, состоящая из двух микроорганизмов и более.

Однако с годами удельный вес пневмококка в этиологии внебольничной пневмонии уменьшается. В то же время у лиц молодого возраста без вредных привычек внебольничные пневмонии наряду с пневмококком достаточно часто могут вызываться микоплазмами и хламидиями. По данным некоторых авторов, частота атипичных патогенов в данной возрастной категории может достигать 35 % и более. У лиц старше 60 лет основными возбудителями являются пневмококки и гемофильные палочки, а при нахождении больных данной возрастной категории в специализированных учреждениях закрытого типа перечень вероятных возбудителей дополняют энтеробактерии, стафилококк и *M. tuberculosis*. В развитии пневмоний у лиц с сопутствующими хроническими заболеваниями дыхательных путей, длительно курящих ведущую роль играет *H. influenza*. Во время эпидемий гриппа возрастает частота стафилококковых пневмоний.

При алкоголизме увеличивается риск развития пневмоний, вызванных грамотрицательной флорой и анаэробами, что наиболее характерно при аспирационном механизме возникновения пневмонии (до 50 % всех причин). Использование внутривенных наркотических препаратов повышает вероятность развития стафилококковых и пневмоцистных пневмоний. Частота пневмоцистных пневмоний значительно увеличивается также у ВИЧ-инфицированных, особенно на поздних стадиях развития болезни. В этой ситуации более характерна микст-флора с присоединением к обычным респираторным патогенам таких нетипичных возбудителей внебольничных пневмоний, как грибковая флора и *M. tuberculosis*.

Инфекции *Legionella spp.* встречаются в основном в регионах с теплым климатом, в европейском же регионе их возникновению способствует контакт с аэрозолями воды, пребывание в помещениях с кондиционерами или увлажнителями, участие в земляных работах. Несмотря на то что *Legionella spp.* является редким возбудителем внебольничной пневмонии (2–10 %), по частоте смертельных исходов легионеллезная пневмония занимает 2-е место.

Этиология пневмонии у детей также имеет возрастные особенности (табл. 1.27). В то же время в отличие от взрослых у детей раннего возраста наряду с типичными бактериальными респираторными патогенами значительную роль могут играть вирусы или вирусно-бактериальные ассоциации. Этиология пневмоний у детей первых 6 мес. жизни определяет и особенности клинического течения.

Таблица 1.27

Этиология внебольничной пневмонии у детей (по K. McIntosh)

Возраст	Наиболее частый возбудитель	Характерные клинические особенности
Первые 20 дней жизни	Стрептококк группы В	Пневмония — признак раннего начала сепсиса, течение обычно очень тяжелое, поражения двусторонние, диффузные
	<i>Enterobacteriaceae</i>	Часто нозокомиальные инфекции, но обычно не возникают в течение 1 нед. жизни
	Цитомегаловирус (ЦМВ)	Пневмония — часть системной ЦМВ-инфекции, обычно имеются другие признаки врожденной ЦМВ-инфекции
	<i>Listeria monocytogenes</i>	Пневмония — признак раннего начала сепсиса
3 нед. – 3 мес.	<i>C. trachomatis</i>	Причиной заболевания является хламидийная генитальная инфекция у матери; без лихорадки, прогрессирующая подострая интерстициальная пневмония
	Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ)	Наиболее часто встречается в возрасте 2–7 мес., обычно характерны хрипы (трудно дифференцировать бронхолит от пневмонии), насморк, чаще возникает в середине зимы или ранней весной
	Вирус парагриппа	Очень похоже на инфекцию, вызываемую РСВ, но заболевают более старшие дети и не отмечается эпидемической вспышки в зимний период
	<i>S. pneumoniae</i>	Наиболее часто вызывает пневмонию у детей данной возрастной группы
	<i>B. pertussis</i>	Обычно возникает бронхит, но в тяжелых случаях возможно развитие пневмонии
	<i>S. aureus</i>	Значительно менее распространенный возбудитель пневмонии, чем в прошлые годы. Вызывает тяжелое заболевание, часто осложняется выпотом
4 мес. – 4 года	РСВ, вирусы гриппа и парагриппа, аденовирус, риновирус	Наиболее часто вызывают пневмонию у младших детей в данной возрастной группе
	<i>S. pneumoniae</i>	Наиболее вероятно вызывают развитие долевой или сегментарной пневмонии
	<i>H. influenzae</i>	Инфекция, вызванная гемофильной палочкой типа В, почти не встречается в странах, где широко распространена вакцинация; инфекция, вызванная типом В, <i>H. influenzae</i> , не относящаяся к типу В, и нетипируемыми штаммами, обычна для детей в развивающихся странах
	<i>M. pneumoniae</i>	Наиболее часто вызывает пневмонию у старших детей в данной возрастной группе
	<i>M. tuberculosis</i>	Частый возбудитель пневмонии в областях и странах, эндемичных по туберкулезу

Возраст	Наиболее частый возбудитель	Характерные клинические особенности
5–15 лет	<i>M. pneumoniae</i>	Главный возбудитель пневмонии в данной возрастной группе; рентгенографические признаки variabelны
	<i>C. pneumoniae</i>	Все еще спорный, но, возможно, важный возбудитель пневмонии у старших детей в этой возрастной группе
	<i>S. pneumoniae</i>	Наиболее вероятный возбудитель долевой пневмонии, но может вызывать и другие формы
	<i>M. tuberculosis</i>	Возбудитель пневмонии в областях и странах, эндемичных по туберкулезу; чаще возникает в начале пубертатного периода и при беременности

Наиболее частыми возбудителями так называемых типичных пневмоний, развивающихся на фоне высокой лихорадки с фокальными изменениями на рентгенограмме, являются вирусы, энтеробактерии, стафилококки. Роль таких типичных микроорганизмов, как *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, незначительна (<10 %). Основным возбудителем атипичных пневмоний, наблюдающихся у 20 % детей и протекающих на фоне нормальной или субфебрильной температуры с диффузными (интерстициальными) изменениями в легких, считается *Chlamydia trachomatis*, являющаяся следствием перинатальной инфекции. Значительный процент пневмоний связан с привычной аспирацией пищи (гастроэзофагеальный рефлюкс, дисфагия). Как и у взрослых, основную роль в этиологии аспирационных пневмоний играют грамотрицательные бактерии, энтеробактерии и анаэробы.

Особую группу представляют новорожденные дети, для которых характерно внутрибольничное или внутриутробное инфицирование. Это накладывает особый отпечаток на этиологическую структуру инфекций респираторного тракта в данной возрастной категории. Пневмонии у детей первых 3 нед. жизни чаще всего вызываются стрептококками группы В (*S. agalactiae*) и грамотрицательными бактериями *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, реже — *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*.

Возможны вирусно-бактериальные ассоциации с ЦМВ, вирусом простого герпеса (ВПГ) и грибами рода *Candida*. У недоношенных детей в редких случаях пневмония может быть вызвана *Pneumocystis carinii*.

Перечень бактериальных патогенов, вызывающих внебольничные пневмонии у детей старше 6 мес., мало отличается от такового у взрослых больных, не имеющих факторов риска, и включает *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*. В то же время в развитии пневмонии у детей в возрасте до 6 лет сохраняют значение респираторные вирусы.

Более чем у 50 % больных пневмония развивается на фоне предшествующей респираторной вирусной инфекции.

Среди бактериальных патогенов ведущая роль принадлежит пневмококку, с ним связывают более 50 % пневмоний у детей этого возраста. На долю *H. influenzae* приходится до 10 % случаев. Невелика роль атипичных возбудителей (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*) — не более 10–15 % случаев.

В то же время у детей в возрасте старше 6 лет увеличивается частота атипичных пневмоний (до 20–40 % и более). Ведущую роль в возникновении атипичных пневмоний отводят *M. pneumoniae* (20–60 %) и *C. pneumoniae* (6–24 %). Основным бактериальным возбудителем типичных пневмоний продолжает оставаться *S. pneumoniae* (35–40 %).

Этиология нозокомиальной пневмоний характеризуется значительным разнообразием и, так же как и при внебольничной пневмонии, определяется различными сопутствующими факторами. При этом спектр нозокомиальных возбудителей периодически меняется. Около 20 лет назад в этиологической структуре госпитальных пневмоний преобладал *S. aureus*. В настоящее время у таких больных наиболее часто (50–70 %) выделяются грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae*: *Klebsiella spp.* — 16,7 %, *P. aeruginosa* — 28,8 %, *E. coli* — 21,4 %, *Acinetobacter spp.* — 7,7 % и др.; из грамположительных бактерий ведущую роль играют *S. pneumoniae* (10–20 %), *S. aureus* (15–30 %).

В то же время этиологическими агентами госпитальных пневмоний, развившихся в наиболее ранние сроки пребывания в стационаре, у пациентов, не получавших антибактериальной терапии, как правило, является нормальная микрофлора верхних дыхательных путей. При более поздних сроках возникновения пневмоний (более 4 дней пребывания в стационаре) в качестве возбудителя выступают *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* или *S. aureus* (метициллиноустойчивые штаммы). При развитии внутрибольничных пневмоний после потери сознания, судорожного синдрома наряду с грамотрицательной флорой вероятными возбудителями являются анаэробные бактерии, что связано с возможной в этой ситуации аспирацией. У больных после перенесенной черепно-мозговой травмы, пациентов, имеющих пролежни, в качестве микст-флоры чаще всего выступает стафилококк. При проведении длительной ИВЛ частым патогеном является *P. aeruginosa*. При использовании глюкокортикоидных препаратов, цитостатиков в качестве этиологических агентов госпитальной пневмонии могут выступать пневмоцисты. Длительная антибактериальная терапия может способствовать развитию пневмонии, вызванной бактериальной или грибковой флорой, резистентной к применявшимся препаратам.

В большинстве случаев возбудитель заболевания установить не представляется возможным. Выбор терапии в этой ситуации должен осуществляться с ориентировкой на наиболее вероятного возбудителя, определенного на основании клинико-эпидемиологических данных (табл. 1.28 и 1.29).

Таблица 1.28

Антибактериальная терапия при госпитальной пневмонии

Клиническая ситуация	Факторы риска	Вероятные возбудители	Препараты выбора	Альтернативная терапия
Госпитальная пневмония, развившаяся в отделениях общего профиля	Отсутствуют	<i>S. pneumoniae</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>H. influenzae</i> <i>Pseudomonas spp.</i> <i>S. aureus</i>	Амоксициллин/клавуланат + аминогликозид Цефалоспорины II–III поколения + аминогликозид	Цефепим Офлоксацин Пефлоксацин Тикарциллин/клавуланат
Госпитальная пневмония, развившаяся в отделениях общего профиля	Курение Хронический бронхит	<i>H. influenzae</i>	Цефуроксим + аминогликозид	Цефепим Фторхинолоны

Клиническая ситуация	Факторы риска	Вероятные возбудители	Препараты выбора	Альтернативная терапия
Госпитальная пневмония, развившаяся в отделениях общего профиля	Предшествующая госпитализация Предшествующая терапия β-лактамами Иммунодефицит	<i>S. pneumoniae</i> , пенициллинорезистентный	Цефотаксим (цефтриаксон) ± аминогликозид	Цефепим Фторхинолоны, включая респираторные Ванкомицин Имипенем
	Сахарный диабет Хроническая почечная недостаточность Травмы головы. Использование внутривенных наркотиков	<i>S. aureus</i>	Цефотаксим (цефтриаксон) ± аминогликозид Ванкомицин ± аминогликозид	Цефепим Фторхинолоны Имипенем Линезолид
	Предшествующее лечение антибиотиками широкого спектра Иммунодефицитное состояние Прием глюкокортикоидов, цитостатиков Бронхоэктатическая болезнь Муковисцидоз	<i>Acinetobacter spp.</i> <i>P. aeruginosa</i>	Цефепим (цефтазидим, цефоперазон) + аминогликозид Карбапенемы ± аминогликозид	Фторхинолоны Цефоперазон/сульбактам (тикарциллин/клавуланат, пиперацillin/тазобактам) + аминогликозид
	Аспирация Нарушение сознания Недавняя абдоминальная операция	Анаэробы <i>S. aureus</i> <i>K. pneumoniae</i>	Клиндамицин ± аминогликозид Амоксициллин/клавуланат	Цефалоспорины III поколения + метронидазол или клиндамицин Фторхинолоны + метронидазол Имипенем Меропенем
Ранняя госпитальная вентилятор-ассоциированная пневмония у больных в ОИТР*		<i>S. pneumoniae</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>H. influenzae</i> <i>Pseudomonas spp.</i> <i>S. aureus</i>	Цефалоспорины II–III поколения + гентамицин Амоксициллин/клавуланат + гентамицин	Тикарциллин/клавуланат Цефепим Фторхинолоны

* Пневмония, развившаяся при ИВЛ менее 5–7 дней.

Таблица 1.29

Этиотропная терапия пневмонии с учетом клинико-эпидемиологических данных

Клиническая ситуация	Выбор терапии	Дополнительные анамнестические данные	Выбор терапии	Альтернативная терапия
Внебольничная пневмония нетяжелого течения у лиц до 60 лет без сопутствующей патологии	Пероральные аминопенициллины (амоксциллин, амоксициллин/клавуланат)	Возраст до 25 лет	Макролиды (азитромицин, кларитромицин, спирамицин)	Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) или Доксидиклин
Внебольничная пневмония нетяжелого течения у лиц старше 60 лет и/или с сопутствующей патологией	При лечении больного на дому: пероральные β-лактамы (амоксциллин, амоксициллин/клавуланат, цефуроксим аксетил) При госпитализации в стационар: аминопенициллины, цефалоспорины I–III поколения Парентерально с последующим переводом больного на пероральные формы препаратов (ступенчатая терапия)	Хронический бронхит или курение	Цефалоспорины II–III поколения (цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон) или ингибитор-защищенные аминопенициллины (амоксциллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам)	Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин)
		Эпидемия гриппа	Цефалоспорины I–II поколения (цефазолин, цефуроксим) Оксациллин Клиндамицин	Ванкомицин ± рифампицин
		Пребывание в домах престарелых	Цефалоспорины III поколения ± аминогликозиды	Аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин/клавуланат) или респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) Карбапенемы (имипенем, меропенем)
		ВИЧ-инфекция (ранняя стадия)	Аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин/клавуланат) Цефуроксим аксетил	Цефалоспорины III поколения

Клиническая ситуация	Выбор терапии	Дополнительные анамнестические данные	Выбор терапии	Альтернативная терапия
Внебольничная пневмония тяжелого течения независимо от возраста больного	β-лактамы антибиотиков парентерально (ингибитор-защищенные аминопенициллины или цефалоспорины III–IV поколения) + парентеральные макролиды или респираторные фторхинолоны	Контакт с аэрозолями воды, пребывание в помещениях с кондиционерами или увлажнителями, участие в земляных работах	Макролиды ± рифампицин Фторхинолоны (включая ципрофлоксацин)	Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) Карбапенемы
		Эпидемия гриппа	Цефалоспорины III поколения, ингибиторзащищенные аминопенициллины	Ванкомицин ± рифампицин
		Аспирация Пародонтоз	Амоксициллин/клавуланат Клиндамицин	Цефалоспорины III поколения + метронидазол
		Пребывание в домах престарелых	Цефалоспорины III поколения ± аминогликозиды Карбапенемы	Азтреонам Фторхинолоны Карбапенемы
		Недавняя терапия антибиотиками Структурные заболевания легких (муковисцидоз, бронхоэктазы)	Ципрофлоксацин + антипсевдомонадные β-лактамы	Аминогликозиды + ципрофлоксацин
		Алкоголизм	Аминогликозиды + антипсевдомонадные β-лактамы: тикарциллин, пиперациллин, мезлоциллин, цефтазидим, цефепим, азтреонам или карбапенем	Аминогликозиды + ципрофлоксацин Ципрофлоксацин + антипсевдомонадные β-лактамы
		ВИЧ-инфекция (поздняя стадия)	Ко-тримоксазол ± миноциклин или амикацин Противогрибковые препараты (амфотерицин В, фторцитозин)	Имипенем ± амикацин

Таблица 1.29. Продолжение

Клиническая ситуация	Выбор терапии	Дополнительные анамнестические данные	Выбор терапии	Альтернативная терапия
Поздняя госпитальная вентилятор-ассоциированная пневмония, развившаяся у больных в ОИТР		Enterobacteriaceae Pseudomonas spp. S. aureus Enterococcus spp.	Цефепим (цефтазидим, цефоперазон)+ аминогликозид Имипенем ± аминогликозид	Фторхинолоны Цефоперазон/сульбактам (тикарциллин/клавуланат, пиперацillin/тазобактам) ± аминогликозид Ванкомицин

Приведенные рекомендации не являются безоговорочным руководством к действию, т. к. не учитывают регионарного уровня резистентности респираторных патогенов к антибактериальным препаратам, который формируется в соответствии с традициями и шаблонами, принятыми в определенной местности, наличием в аптечной сети и доступностью препаратов. В связи с этим каждое конкретное лечебное учреждение в идеальной ситуации должно иметь разработанные и адаптированные к конкретному региону и даже стационару протоколы обследования и лечения больных пневмонией. Однако последнее в настоящее время, как правило, невозможно.

При выборе терапии следует учитывать, что возбудители внебольничных инфекций характеризуются обычно более высокой чувствительностью к антибиотикам, в то же время внутрибольничные возбудители значительно более устойчивы к антибиотикотерапии. Основными группами антибиотиков, которые используются для лечения пневмоний, являются β -лактамы, макролиды и фторхинолоны, которые наиболее активны в отношении основных бактериальных патогенов.

Несмотря на то что у большинства β -лактамных препаратов концентрация в мокроте, паренхиме легкого меньше, чем в крови, практически у всех β -лактамных антибиотиков величина $T > MPK_{90}$ по отношению к пневмококку, являющемуся основным респираторным патогеном, составляет более 40 % от интервала между очередными дозами, что обеспечивает клиническую эффективность препарата более чем в 80 % случаев.

В то же время в последние годы в большинстве стран мира значительно выросла резистентность пневмококка к пенициллинам, которая колеблется от 2–4 % в России и Республике Беларусь до 35–40 % в некоторых странах Западной Европы, Азии, США. При этом в последние годы в Беларуси значительно вырос удельный вес (более 60 % в отдельных регионах) штаммов пневмококка, проявляющих лишь умеренную чувствительность к пенициллину, что вызывает определенные опасения. Успокаивает лишь тот факт, что при инфекциях дыхательных путей, вызванных устойчивыми пневмококками, β -лактамы в целом также сохраняют свою клиническую эффективность. Наиболее эффективными являются амоксициллин, амоксициллин/клавуланат.

Следует помнить о том, что пневмококки не вырабатывают β -лактамазы, поэтому по действию на пневмококки ингибиторзащищенные пенициллины не имеют преимуществ перед амоксициллином. Амоксициллин является производным ампициллина со значительно улучшенной фармакокинетикой. При приеме внутрь амоксициллин всасывается в ЖКТ в 2–2,5 раза лучше ампициллина, его биодоступность (75–93 %)

не зависит от приема пищи. В результате создаются более высокие и более стабильные концентрации в крови.

β -лактамные препараты сохраняют высокую активность и в отношении другого респираторного патогена — *H. influenzae*. Эффективность β -лактамных антибиотиков, являющихся средствами выбора при лечении инфекций, вызываемых *H. influenzae*, ограничивается продукцией этим микроорганизмом β -лактамазы (в среднем по Европе 14,5 % штаммов *H. influenzae*), которая разрушает природные и полусинтетические пенициллины, частично цефалоспорины I поколения и цефаклор, но при этом сохраняется высокая чувствительность к ингибиторзащищенным пенициллинам (амоксиклав/клавуланат, ампициллин/сульбактам) и цефалоспорином II–IV поколения.

Из группы цефалоспоринов наибольшее предпочтение следует отдавать препаратам II–III поколения, особенно цефотаксиму, цефтриаксону, цефоперазону, которые превосходят цефазолин по активности против пневмококка, гемофильной палочки, грамотрицательной микрофлоры.

Цефтазидим обладает значительно меньшей антипневмококковой активностью, но имеет преимущество перед другими цефалоспорином II–III поколения при синегнойной инфекции. Цефепим сочетает в себе высокую активность против пневмококков и грамотрицательной микрофлоры, особенно *P. aeruginosa* и *Enterobacter spp.* При этом все цефалоспорины не действуют на метициллиноустойчивые штаммы *Staphylococcus aureus* и энтерококки. Кроме того, прием пероральных форм цефалоспоринов III поколения не позволяет создать достаточно высокие концентрации в крови, что определяет их клиническую неэффективность при лечении инфекций дыхательных путей.

Таким образом, наиболее приемлемым препаратом из группы β -лактамных антибиотиков при лечении внебольничной пневмонии у больных различных возрастных категорий в отсутствие факторов риска является амоксициллин или амоксициллин/клавуланат. В то же время при наличии факторов, указывающих на возможную роль грамотрицательной флоры, предпочтение должно отдаваться цефалоспорином III поколения, в т. ч. препаратам, обладающим антисинегнойной активностью.

В большинстве зарубежных рекомендаций препаратами выбора при лечении внебольничных пневмоний считаются макролиды, что определяется их природной активностью по отношению к основным типичным бактериальным патогенам (пневмококк, гемофильная палочка) и внутриклеточным респираторным патогенам (хламидии и микоплазмы). Это обосновывается в первую очередь ростом значимости атипичных патогенов в структуре внебольничных пневмоний. Помимо этого с фармакокинетической точки зрения макролиды являются едва ли не идеальными препаратами для лечения инфекций дыхательных путей. Высокая липофильность макролидов обеспечивает их значительные концентрации в тканях и жидкостях респираторного тракта. Благодаря высокой способности к диффузии они лучше накапливаются в ткани легкого, достигая там более высоких концентраций, чем в плазме. Концентрация новых макролидов в слизистой оболочке бронха в 5–30 раз превышает сывороточную, создаются и высокие концентрации макролидов внутри клеток.

В то же время широкое применение макролидов в последние годы в ряде стран Западной Европы, Азии привело к значительному росту резистентности к ним пневмококка (до 45–60 %). Уровень резистентности пневмококка к макролидам в России не превышает 7 %. В то же время в Республике Беларусь среди детей закрытых организованных коллективов частота резистентных штаммов пневмококка (включая 16-членные макролиды) достигает 26 %.

Как уже отмечалось, устойчивость пневмококков к макролидам определяется ферментативной модификацией мишени действия (метилированием рибосомной РНК) или активным выведением препаратов из микробной клетки.

В первом случае наблюдается полная перекрестная устойчивость между всеми макролидами, что имеет место в Беларуси и ряде регионов Западной Европы; при втором — пневмококки проявляют устойчивость к 14- и 15-членным макролидам при сохраненной чувствительности к 16-членным и азилидам. Если резистентность к макролидам определяется модификацией мишени, преодолеть ее за счет увеличения дозы вводимого препарата невозможно, что и определяет их клиническую неэффективность.

Таким образом, использование макролидов должно быть ограничено. Препараты целесообразно назначать при нетяжелой пневмонии у детей или пациентов молодого возраста, особенно при наличии признаков атипичного течения (табл. 1.30). В то же время при тяжелой пневмонии в качестве стартовой терапии назначение комбинации цефалоспоринов III поколения (или амоксициллин/клавуланат) и макролидов является оправданным, несмотря на сочетание бактерицидного и бактериостатического действия на микробную клетку. По данным литературы, такой режим терапии сопровождается снижением летальности, что объясняется не только активностью комбинации препаратов по отношению к типичным и атипичным микроорганизмам, но и способностью макролидов уменьшать провоспалительный эффект бактериальных продуктов. Макролиды следует назначать также при аллергии к β -лактамным антибиотикам.

Таблица 1.30

Этиотропная терапия пневмоний у детей

Возраст	Вероятный возбудитель	Клиническая форма	Препараты выбора	Альтернативная терапия
До 1 мес.	<i>S. aureus</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>S. pyogenes</i> <i>L. monocytogenes</i> Вирусно-бактериальные ассоциации (ЦМВ, ВПГ) Грибы рода <i>Candida</i> <i>P. carini</i> (редко)		Ампициллин (ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавуланат) + аминогликозид	Цефалоспорины III поколения + аминогликозид или ампициллин Ванкомицин + аминогликозид Имипенем Ко-тримоксазол
От 1 до 6 мес.	РСВ Вирусы гриппа, парагриппа и др. <i>Enterobacteriaceae</i> <i>S. aureus</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	Типичная (очаговая, сливная) с высокой температурой тела	Ампициллин Амоксициллин/клавуланат	Цефалоспорины II–III поколения ± аминогликозид Ванкомицин Клиндамицин
	<i>C. trachomatis</i>	При нормальной температуре тела (диффузные изменения в легких), наличии вагиноза у матери	Макролиды	

Возраст	Вероятный возбудитель	Клиническая форма	Препараты выбора	Альтернативная терапия
6 мес. — 6 лет	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i>	Нетяжелая пневмония	Амоксициллин Макролиды	Амоксициллин/ клавуланат Цефуроксим аксетил
		Тяжелая пневмония	Амоксициллин/ клавуланат + макролид	Цефалоспорины III–IV поколения + аминогликозид Карбапенемы
7–15 лет	<i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	Нетяжелая пневмония	Макролид Амоксициллин	Амоксициллин/ клавуланат Доксициклин
		Тяжелая пневмония	Амоксициллин/ клавуланат + Макролид	Цефалоспорины III–IV поколения + аминогликозид Карбапенемы

В последние годы значительно увеличилось использование фторхинолонов в лечении тяжелой пневмонии, что определяется их широкой представленностью в аптечной сети и относительной дешевизной дженериков. Несмотря на то что фторхинолоны хорошо проникают в ткань легкого, накапливаются в слизистой оболочке бронхов примерно в той же концентрации, что и в плазме, они проявляют слабую природную антипневмококковую активность. Применение ранних фторхинолонов (ципрофлоксацин, офлоксацин) оправдано в первую очередь при госпитальной пневмонии, где значительна этиологическая роль грамотрицательной флоры, стафилококка. Следует отметить, что у препаратов этой группы внутриклеточные концентрации превышают внеклеточные, что объясняет доказанную в клинических исследованиях эффективность перфлоксацина и ципрофлоксацина при пневмонии, вызываемой *Legionella pneumophila*. При лечении тяжелой внебольничной пневмонии рекомендуется их комбинация с β -лактамами. Потенциально перспективными являются новые, так называемые респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин), обладающие повышенной антипневмококковой активностью и перекрывающие практически весь спектр возможных возбудителей пневмонии, в т. ч. и атипичных возбудителей. Учитывая это, респираторные фторхинолоны могут применяться и в качестве монотерапии.

Следует отметить, что до настоящего времени при лечении внебольничных пневмоний у больных без факторов риска используются некоторые препараты, применение которых является нерациональным. Примером может служить гентамицин, не обладающий достаточной активностью в отношении *S. pneumoniae*. Кроме того, концентрация гентамицина в бронхах далеко не всегда достигает уровня МПК.

Нецелесообразно также использование и препаратов некоторых других групп, в частности линкозамидов, характеризующихся узким спектром активности и бактериостатическим действием на пневмококк. Линкозамиды чаще, чем антибиотики других групп, могут провоцировать псевдомембранозный колит. Препараты данной группы должны рассматриваться как резервные при аллергии на β -лактамы с предполагаемой пневмококковой, стафилококковой или анаэробной этиологией пневмонии.

Не показаны тетрациклины и ко-тримоксазол из-за высокой резистентности к ним *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, а также их высокой токсичности. Применение ко-тримоксазола оправдано при лечении только пневмоцистных пневмоний. Доксициклин может использоваться при нетяжелых атипичных пневмониях в случае непереносимости макролидов.

Еще одним заблуждением при лечении пневмоний является распространенное среди клиницистов мнение, что при парентеральном введении препарат действует эффективнее. Многочисленными исследованиями и клиническим опытом доказано, что при приеме внутрь современные антибиотики создают достаточно высокие концентрации во всех тканях и органах, многократно перекрывая МПК для основных патогенов. Большая часть внебольничных пневмоний не нуждается ни в госпитализации, ни в парентеральном использовании антибиотиков. У госпитализированных больных с нетяжелой пневмонией наиболее рационален выбор антибиотиков, выпускаемых в формах для парентерального и перорального введения, что дает возможность проведения ступенчатой (step-down) терапии при улучшении состояния пациента. Показаниями к парентеральной терапии являются: тяжелая пневмония, нарушение сознания, нарушение глотательного рефлекса, функциональные или анатомические причины нарушенного всасывания (D. L. Kaiser, B. D. Harrison et al., 1989). В большинстве случаев перевод больного с парентерального введения препарата на прием внутрь возможен уже на 2–4-й день лечения. Если больной получал антибиотик, не имеющий аналога для перорального приема, его можно заменить препаратом сходного спектра действия — последовательная терапия. Например, больным, получавшим инъекции цефтриаксона, цефтазидима, имипенема или пиперациллина/тазобактама, перорально могут быть назначены цефуроксим или респираторные фторхинолоны. Для ступенчатой терапии чаще используют макролиды, фторхинолоны, амоксициллин/клавуланат, цефуроксим (табл. 1.31).

Таблица 1.31

Дозы антимикробных препаратов для лечения пневмоний

Препарат для парентерального введения	Доза для взрослых	Доза для детей старше 1 мес., мг/кг/сут	Препарат для приема внутрь	Доза для взрослых	Доза для детей старше 1 мес., мг/кг/сут
Ампициллин	1–2 г 4 раза в сутки в/в, в/м	50–100 в 4 введения в/в, в/м	Амоксициллин	0,5–1 г 3 раза в сутки	30–60 в 3 приема
Амоксициллин/клавуланат	1–2 г 3–4 раза в сутки в/в	40–60 в 3 введения	Амоксициллин/клавуланат	0,625 г 3 раза в сутки	40–60 в 3 приема
Цефазолин	1–2 г 3 раза в сутки в/в, в/м	50–100 в 3 введения в/в, в/м	Цефалексин	0,5–1 г 4 раза в сутки	45 в 3 приема
Цефуроксим	0,5 г 2 раза в сутки в/в, в/м	50–100 в 3–4 введения в/в, в/м	Цефуроксим аксетил	0,5 г 2 раза в сутки	30–40 в 2 приема
Цефтазидим	1–2 г 3 раза в сутки в/в, в/м	30–100 в 2–3 введения в/в, в/м	Альтернативных пероральных форм нет		

Препарат для парентерального введения	Доза для взрослых	Доза для детей старше 1 мес., мг/кг/сут	Препарат для приема внутрь	Доза для взрослых	Доза для детей старше 1 мес., мг/кг/сут
Цефотаксим	1–2 г 3–4 раза в сутки в/в, в/м	50–100 в 2–3 введения в/в, в/м	Цефуроским аксетил	0,5 г 2 раза в сутки	30–40 в 2 приема
Цефтриаксон	1–2 г/сут в/в, в/м	20–75 в 1–2 введения в/в, в/м	Цефуроским аксетил	0,5 г 2 раза в сутки	30–40 в 2 приема
Цефепим	1–2 г 2 раза в сутки в/в	Старше 2 мес. — 50 в 3 введения в/в	Альтернативных пероральных форм нет. Препараты назначаются только при тяжелых формах пневмонии		
Имипенем	0,5–1 г 3 раза в сутки в/в	60 в 3–4 введения в/в			
Меропенем	0,5–1 г 3 раза в сутки в/в	Старше 3 мес. — 60 в 3 введения в/в			
Эритромицин	0,5–1 г 4 раза в сутки в/в	40–50 в 3–4 введения в/в	Эритромицин	0,25–0,5 г 4 раза в сутки	40–50 в 3–4 приема
Кларитромицин	0,5 г 2 раза в сутки в/в	—	Кларитромицин	0,5 г 2 раза в сутки	Старше 6 мес. — 15 в 2 приема
Спирамицин	1 500 000–3 000 000 МЕ 3 раза в сутки в/в	—	Спирамицин	3 000 000 МЕ 2–3 раза в сутки	150 000 МЕ/кг/сут в 2 приема
Парентеральная форма не внедрена в клиническую практику			Азитромицин	0,5 г/сут 3 дня или 0,5 г в 1-й день, затем по 0,25 г/сут в течение 4 дней	10 — 3 дня или 10 — в 1-й день, 5 — во 2–5-й день
Гентамицин	3–5 в 1–2 введения в/в, в/м		Альтернативных пероральных форм нет		
Нетилмицин	4–7,5 в 1–2 введения в/в, в/м				
Амикацин	15–20 в 1–2 введение в/в, в/м				
Офлоксацин	0,2–0,4 г 2 раза в сутки в/в	Детям старше 13 лет — доза для взрослых	Офлоксацин	0,2–0,4 г 2 раза в сутки в/в	Детям старше 13 лет доза — для взрослых
Ципрофлоксацин			Ципрофлоксацин		
Левифлоксацин	0,25–0,5 г 2 раза в сутки в/в		Левифлоксацин	0,5 г/сут	
			Моксифлоксацин	0,4 г/сут	

Продолжение

Таблица 1.31. Продолжение

Препарат для парентерального введения	Доза для взрослых	Доза для детей старше 1 мес., мг/кг/сут	Препарат для приема внутрь	Доза для взрослых	Доза для детей старше 1 мес., мг/кг/сут
Доксициклин	0,2 г/сут в 1–2 введения в/в	Старше 8 лет — 5 в 2 введения в/в	Доксициклин	0,2 г/сут в 1–2 приема	Детям старше 8 лет — 5 (до 200 мг/сут) в 1–2 приема
Клиндамицин	0,6–0,9 г 3 раза в сутки в/в	20–40 (до 3 г/сут) в 3–4 введения в/м, в/в	Клиндамицин	0,15–0,6 г 4 раза в сутки	10–25 (до 200 мг/сут) в 3–4 приема
Ванкомицин	1 г 2 раза в сутки в/в	40 (до 2 г/сут) в 4 введения в/в	Назначается при тяжелых формах пневмоний парентерально		
Линезолид	0,6 г 2 раза в сутки в/в	Старше 5 лет — 10 мг/кг (до 0,6 г/сут) 2 раза в сутки в/в	Линезолид	0,6 г 2 раза в сутки	Старше 5 лет — 10 мг/кг (до 0,6 г/сут) 2 раза в сутки
Рифампицин	0,45–0,6 г/сут в/в	10–20 в/в	Рифампицин	10–20 (до 0,6 г/сут)	
Метронидазол	0,5 г 3 раза в сутки в/в	22,5 в 3 введения в/в	Назначается в комбинированной терапии парентерально		
Триметоприм/сульфаметоксазол (пневмоцистная пневмония)	20 мг/кг/сут (по триметоприму) в 4 введения в/в	Старше 2 мес. — 15–20 (по триметоприму) в 4 введения	Триметоприм/сульфаметоксазол* (профилактика пневмоцистной пневмонии)	0,96 г/сут (по триметоприму)	Старше 2 мес. — 8–10 (по триметоприму) в 2 приема в течение 3 дней каждой недели

* Учитывая высокую резистентность респираторных патогенов, применение пероральных форм для лечения внебольничной пневмонии легкой и средней тяжести нецелесообразно.

Критериями перехода от парентеральной к пероральной терапии является положительная динамика, которая оценивается по нормализации температуры тела в течение суток и более, исчезновению одышки, тахикардии, нормализации АД, снижению лейкоцитоза и нейтрофилии в крови, отсутствии признаков бактериемии.

Не менее важным при назначении этиотропной терапии является правильный выбор дозы и режима введения препарата. Использование недостаточно высоких доз и несоблюдение режимов приема препаратов не позволяют создать в крови и тканях дыхательных путей концентрации, превышающие МПК в отношении основных возбудителей инфекции. Это может явиться причиной клинической неэффективности препарата и способствует селекции устойчивых штаммов.

Наиболее сложным и нерешенным вопросом при лечении пневмоний является длительность этиотропной терапии.

В большинстве существующих руководств указано, что антибактериальная терапия пневмококковой пневмонии должна продолжаться около 3 сут после стойкой норма-

лизации температуры тела. В таком случае длительность лечения обычно составляет 7–10 дней.

В случае тяжелого течения пневмонии, если есть угроза развития осложнений, при пневмониях, вызванных *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, анаэробами, а также атипичными возбудителями (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella spp.*), антибактериальная терапия продолжается в течение не менее 2–3 нед. При этом не следует менять схему при ее эффективности каждые 8–10 дней, как это принято в клинической практике. Сохранение отдельных клинических, лабораторных и/или рентгенографических признаков заболевания (крепитирующие хрипы, повышенная СОЭ, сохраняющаяся инфильтрация в легких) не является абсолютным показанием к продолжению антибактериальной терапии или ее модификации. В подавляющем большинстве случаев их разрешение происходит самопроизвольно или под влиянием симптоматической терапии. При неосложненной пневмококковой пневмонии рентгенографические изменения могут сохраняться в течение 1 мес. и более. При легионеллезной пневмонии у 50 % больных изменения на рентгенограмме сохраняются до 3 мес.

После перенесенной пневмонии в ряде случаев длительное время могут сохраняться явления астенизации (слабость, потливость, субфебрильная температура тела), что сочетается с рентгенографическими данными в виде изменения легочного рисунка или остаточными явлениями пневмонии. Это не стоит расценивать как проявление не полностью купированной бронхолегочной инфекции. Замена антибактериального препарата в данном случае нецелесообразна. Показанием к смене терапии является только ее неэффективность. При оценке ее эффективности учитывается динамика общеинфекционных симптомов (снижение температуры тела, исчезновение симптомов интоксикации) и дыхательной недостаточности, дополнительными критериями являются показатели гемодинамики, лабораторные изменения (общий и биохимический анализ крови). Проводимая антибактериальная терапия должна оцениваться уже в первые 48–72 ч от ее начала, а при тяжелой, угрожающей жизни пневмонии — через 24–36 ч. При отсутствии эффекта или прогрессировании симптоматики необходимо решить вопрос о смене препарата. В том случае если возбудитель выделить не удалось, терапия подбирается по тем же клинико-эпидемиологическим и рентгенологическим критериям, что и первичная. При этом принимаются во внимание такие факторы, как возможная резистентность возбудителя, на который было направлено лечение, и вероятность этиологической роли наименее частого в этой клинико-эпидемиологической группе патогена.

Вместе с тем следует учитывать, что при длительно сохраняющейся клинической, лабораторной и рентгенологической симптоматике пневмония может быть «маской» онкологических (бронхогенный или бронхоальвеолярный рак, лимфома), аутоиммунных (васкулиты, эозинофильная пневмония и др.) заболеваний, а также сердечно-сосудистой патологии — застойной сердечной недостаточности и неинфекционных поражений легких (тромбоэмболия легочной артерии — ТЭЛА, инфаркт легкого, ателектазы и др.). В первую очередь необходимо исключить туберкулез.

1.3.8. Туберкулез легких

Определение. Туберкулез — хроническое инфекционное гранулематозное заболевание, которое вызывают микобактерии туберкулеза (МБТ), характеризуется мно-

гообразием клинических форм, сложным иммунопатогенезом, а также склонностью к рецидивам. В большинстве случаев (90–95 %) туберкулез поражает органы дыхания, однако это не исключает вовлечение других органов и систем (костно-суставной, нервной и др.).

Этиология. Возбудителем туберкулеза у человека наиболее часто (92 %) являются *Mycobacterium tuberculosis* человеческого вида, относящиеся к роду *Mycobacterium*, семейству *Actinomycetales*. Известны и другие виды МБТ, которые малопатогенны для человека или практически непатогенны (*M. bovis*, *M. avium*, *M. microti*). МБТ представляют собой прямые или незначительно изогнутые палочки длиной 1–10 мкм (чаще 1–4 мкм), шириной 0,2–0,6 мкм, толщиной 0,3–0,5 мкм со слегка закругленными концами, лежащие по одной или несколько, параллельно либо скоплениями, а при окраске препарата по Цилю—Нильсену МБТ имеют розово-красный цвет, при люминесцентной микроскопии — золотистую окраску. Многие особенности возбудителя связаны с его строением. Так, в клеточной стенке выделяют три слоя, в т. ч. поверхностный (микрокапсула), состоящий из полисахаридов, который обеспечивает устойчивость МБТ к неблагоприятным внешним воздействиям. Вирулентность возбудителя обусловлена наличием в клеточной стенке корд-фактора, который разрушает митохондрии клеток инфицированного организма, нарушая при этом процессы фосфорилирования и функцию дыхания.

Морфологические особенности, размер бактериальных клеток значительно варьируют и определяются их возрастом, условиями существования, составом питательной среды. МБТ не образуют капсул, конидий, эндоспор, неподвижны. Одной из важнейших особенностей *M. tuberculosis* является образование L-форм с ослабленной вирулентностью под действием различных факторов (чаще длительная химиотерапия), которые могут продолжительное время персистировать в организме и при определенных условиях реверсировать в вирулентные формы. Это обуславливает склонность к латентным формам, периодическим рецидивам туберкулезной инфекции. Кроме того, особенностями микобактерий являются: медленный рост на питательных средах при определенных условиях (аэробных, pH 6,8–7,2, температура 37–38 °C), изменчивость (морфологическая, тинкториальная, биологическая, культуральная), лимфотропность, кислото-, спирто-, щелочеустойчивость, устойчивость к факторам окружающей среды, способность очень быстрого формирования лекарственной устойчивости возбудителя. Например, в процессе неадекватной химиотерапии наиболее быстро резистентность развивается к препаратам, хорошо проникающим через клеточные мембраны и тесно контактирующим с возбудителем. К таким препаратам, как рифампицин, изониазид, стрептомицин, канамицин, резистентность *M. tuberculosis* может развиваться уже в первые месяцы химиотерапии, к другим препаратам — медленнее и реже.

Эпидемиология. В последние годы во всем мире наблюдается подъем заболеваемости туберкулезом. Согласно данным ВОЗ, $\frac{1}{3}$ населения планеты инфицирована МБТ, ежегодно в мире выявляется около 8 млн больных с различными клиническими формами туберкулеза, умирает 1,5 млн человек, причиной смерти которых являются активные формы туберкулезной инфекции. Ухудшение эпидемической обстановки по туберкулезу легких связано в первую очередь с ростом остропрогрессирующих форм туберкулеза с распространенным поражением легочной ткани, ростом смертности, преобладанием в морфологическом спектре туберкулезного воспаления экссудативных реакций с выраженным казеозным компонентом, наличием выраженного вторичного иммунодефицита, повышением патогенетической значимости экзогенной инфекции.

Различают 4 пути передачи туберкулезной инфекции: аэрогенный, алиментарный, контактный, трансплацентарный (внутриутробный). Наиболее частый путь заражения — аэрогенный с 2 типами передачи инфекции (воздушно-капельный и пылевой).

Патогенез. Различают первичный и вторичный туберкулез. Первичный туберкулез возникает в ранее неинфицированном организме, вторичный — у инфицированных или переболевших туберкулезом лиц в результате активации эндогенной инфекции или экзогенной реинфекции.

Первичные формы туберкулеза (туберкулезная интоксикация, первичный туберкулезный комплекс, туберкулез внутригрудных лимфатических узлов) развивается в основном у детей и подростков на фоне виража туберкулиновой пробы, характеризуется гиперчувствительностью организма к туберкулезному антигену, преимущественным поражением лимфатической системы (чаще — внутригрудные лимфатические узлы), благоприятным течением и исходом с образованием кальцинатов в очагах первичной инфекции (очаги Гона).

Вторичный туберкулез развивается в давно инфицированном организме или у переболевших туберкулезом лиц преимущественно зрелого и пожилого возраста, характеризуется неблагоприятным, прогрессирующим течением с поражением легочной ткани в виде очагов, фокусов инфильтрации, полостных образований и распространенных затенений с поражением одного или обоих легких.

Клиника. В основу клинической классификации туберкулеза положены морфологические, патогенетические, клинико-рентгенографические признаки клинических форм с учетом протяженности и локализации, фазы процесса, наличия или отсутствия бактериовыделения, осложнений и остаточных изменений после излеченного туберкулеза (табл. 1.32). Общими признаками туберкулеза являются: хроническое течение, наличие латентных форм туберкулеза, полиморфизм клинический проявлений, многообразие клинических вариантов течения, склонность к внутриклеточному расположению возбудителя туберкулеза. Необходимо отметить, что из клинических форм вторичного туберкулеза наиболее распространенными, прогрессирующими и неблагоприятными для больного в прогностическом отношении являются милиарный, диссеминированный туберкулез легких, казеозная пневмония, туберкулезный менингит.

Таблица 1.32

Классификация туберкулеза

Классифицируемые признаки	Клинические проявления
А. Основные клинические формы	Группа I. Туберкулезная интоксикация у детей и подростков Группа II. Туберкулез органов дыхания Первичный туберкулезный комплекс Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов Острый милиарный туберкулез легких Диссеминированный туберкулез легких Очаговый туберкулез легких Инфильтративный туберкулез легких Казеозная пневмония Туберкулема легких Кавернозный туберкулез легких

Продолжение

Таблица 1.32. Продолжение

Классифицируемые признаки	Клинические проявления
А. Основные клинические формы	Фиброзно-кавернозный туберкулез легких Цирротический туберкулез легких Туберкулезный плеврит (в т. ч. эмпиема) Туберкулез бронхов, трахеи, верхних дыхательных путей (носа, полости рта, глотки) и др. Туберкулез органов дыхания, комбинированный с пылевыми профессиональными заболеваниями легких Группа III. <i>Туберкулез других органов и систем</i> Туберкулез мозговых оболочек и ЦНС Туберкулез кишечника, брюшины и брыжеечных лимфатических узлов Туберкулез костей и суставов Туберкулез мочевых, половых органов Туберкулез кожи и подкожной клетчатки Туберкулез периферических лимфатических узлов Туберкулез глаз Туберкулез прочих органов
Б. Характеристика туберкулезного процесса	<i>По локализации и протяженности:</i> • в легких по долям и сегментам • в других органах по локализации поражения <i>По фазе:</i> • инфильтрация, распад, обсеменение • рассасывание, уплотнение, рубцевание, обызвествление <i>По бактериовыделению:</i> • с выделением микобактерий туберкулеза (БК+) • без выделения микобактерий туберкулеза (БК–)
В. Осложнения	Кровохарканье и легочное кровотечение, спонтанный пневмоторакс, легочно-сердечная недостаточность, ателектаз, амилоидоз, почечная недостаточность, свищи бронхиальные, торакальные и др.
Г. Остаточные изменения после излеченного туберкулеза	<i>Органы дыхания</i> Фиброзные, фиброзно-очаговые, буллезно-дистрофические, кальцинаты в легких и лимфатических узлах, плевропневмосклероз, цирроз, состояние после хирургического вмешательства и др. <i>Другие органы</i> Рубцовые изменения в различных органах и их последствия, обызвествление, состояние после оперативных вмешательств

С учетом эпидемических сведений, анамнестических данных, результатов клинического исследования выделяют четыре основные группы (клинические категории) больных туберкулезом (табл. 1.33).

В регионах с высокой распространенностью туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (устойчивость *M. tuberculosis* к комбинации изониазида и рифампицина при наличии или отсутствии устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам — ПТП) целесообразно выделить категорию больных с эмпирической лекарственной устойчивостью для проведения таким больным противотуберкулезной терапии по схемам, включающим резервные ПТП, уже на первом этапе лечения до получения результатов фенотипирования. В последующем схемы лечения корректируют в зависимости от индивидуального фенотипа устойчивости возбудителя.

Таблица 1.33

Характеристика клинических категорий больных туберкулезом

Категория	Характеристика
I	Впервые выявленные больные с распространенными формами легочно-го и внелегочного туберкулеза, включая бактериовыделителей
II	Больные с обострениями, рецидивами заболевания или неэффективно леченные больные I категории
III	Впервые выявленные больные с малыми формами туберкулеза (без деструкции легочной ткани), а также лица с сомнительной активностью туберкулезного процесса
IV	Больные с хроническими и лекарственно-устойчивыми формами тубер-кулеза легких при наличии признаков прогрессирования заболевания

- К категории с эмпирической лекарственной устойчивостью необходимо относить:
- 1) больных, имеющих в анамнезе контакт с больным с открытой формой туберкулеза и выделением лекарственно-резистентных МБТ;
 - 2) больных, заболевших туберкулезом в тюрьме или СИЗО, а также при наличии све-дений о пребывании пациента в тюрьме или СИЗО;
 - 3) больных, ранее лечившихся ПТП;
 - 4) больных с остропрогрессирующими формами туберкулеза органов дыхания;
 - 5) больных, прервавших противотуберкулезное лечение.

Диагностика. Часто разнообразие клинико-рентгенографических проявле-ний туберкулеза легких обуславливает неверный первоначальный диагноз. Трудности диагностики туберкулеза состоят в том, что большинство признаков, характерных для туберкулезной инфекции, являются косвенными. Лишь обнаружение при гистологи-ческом исследовании в биоптате специфических элементов туберкулезной гранулемы (казеозного некроза, эпителиоидных и гигантских клеток Пирогова—Лангханса), а так-же определение в мокроте или другом патологическом материале МБТ бактериоско-пическим или бактериологическим методом — достоверные признаки туберкулеза. Ре-шающим в диагностике туберкулеза легких является выявление МБТ и специфических морфологических признаков при гистологическом исследовании биоптата (рис. 1.12).

Лечение, химиопрофилактика. Как и при большинстве инфекционных болезней, при туберкулезе органов дыхания большое значение имеет раннее начало хи-миотерапии в противотуберкулезном учреждении после установления диагноза. Хими-отерапия представляет собой основной компонент лечения туберкулеза и заключается в применении ПТП, оказывающих бактериостатическое или бактерицидное действие.

Эффективное лечение позволяет добиваться ликвидации клинических и лабора-торных признаков туберкулезного воспаления, стойкого прекращения бактериовыде-ления, регрессии рентгенографических проявлений туберкулеза, восстановления фун-кциональных возможностей и трудоспособности пациентов. У некоторых категорий больных туберкулезом (тяжелые распространенные хронические формы) проводимое лечение имеет направленность в основном на улучшение общего состояния, прекра-щение или уменьшение бактериовыделения, продление жизни и сохранение частич-ной трудоспособности. Необходимо отметить, что при лечении туберкулеза следует придерживаться стандартов, которые представляют собой схемы лечения определен-ных групп больных с учетом формы и фазы туберкулезного процесса.



* При неспецифической тест-терапии не следует назначать антибиотики, обладающие антимикобактериальной активностью (рифампицин, стрептомицин, канамицин, амикацин, фторхинолоны), что может затруднять дифференциальную диагностику, способствовать (при монотерапии) развитию вторичной лекарственной устойчивости.

Рис. 1.12. Алгоритм диагностики туберкулеза в стационарах общей лечебной сети

Однако в пределах стандартов врач должен проводить индивидуализацию лечебной тактики с учетом особенностей течения заболевания, резистентности *Mycobacterium tuberculosis* к антибактериальным препаратам, фармакокинетики применяемых препаратов, их взаимодействия, переносимости и наличия сопутствующих заболеваний.

Существуют различные классификации ПТП в зависимости от спектра антибактериальной активности, механизма действия препаратов на МБТ, способности препятствовать развитию резистентности к другим ПТП, классификации с учетом некоторых клинических критериев (переносимость, потенциальная токсичность, приемлемость для больного). В частности, в основу классификации ПТП положена выраженность их бактерицидного действия.

Выделяют три группы ПТП:

1-я группа (препараты высокой эффективности): изониазид, рифампицин;

2-я группа (препараты средней эффективности): стрептомицин, канамицин, этамбутол, этионамид, протионамид, пипразинамид, виомицин, циклосерин;

3-я группа (препараты низкой эффективности): парааминосалициловая кислота (ПАСК), тиаацетазон.

Согласно классификации ВОЗ, ПТП подразделяются на две группы: основные и резервные (табл. 1.34). Необходимо отметить, что такие резервные препараты, как

флоримицин, циклосерин, капреомицин, в Республике Беларусь применяются редко, другие (спарфлоксацин, кларитромицин) находятся на стадии изучения. В последнее время значительно шире применяются для лечения туберкулеза такие резервные препараты, как рифабутин, флуоренизид. Бактерицидное действие оказывают основные ПТП: изониазид, рифампицин, стрептомицин, пипразинамид (табл. 1.35). Препараты резервного ряда — этамбутол, этионамид, протионамид — обладают бактериостатическим свойством, их бактерицидный эффект незначителен (табл. 1.36).

Таблица 1.34

Классификация противотуберкулезных препаратов

Группа	Представители	Показания к применению
Основные жизненно важные препараты	Изониазид, рифампицин, пипразинамид, этамбутол, стрептомицин	Впервые выявленные больные туберкулезом. Больные с рецидивами заболевания
Резервные препараты (ПТП второй линии)	<i>С доказанной клинической эффективностью:</i> протионамид, этионамид, канамицин, амикацин, капреомицин, циклосерин, флоримицин, тиацетазон, ПАСК, фторхинолоны (офлоксацин, цiproфлоксацин, ломефлоксацин, левофлоксацин). <i>С потенциальной антимикобактериальной активностью:</i> клофазимин, макролидные антибиотики (в наибольшей степени — кларитромицин), амоксициллин с клавулановой кислотой (или сульбактамом)	Больные с хроническими формами туберкулеза. Неэффективно леченные больные с наличием множественной лекарственной устойчивости к основным препаратам

Все остальные препараты резервного ряда оказывают на МБТ только бактериостатическое действие. ПТП неодинаково влияют на внутриклеточно и внеклеточно расположенные МБТ. На внеклеточно расположенные, активно размножающиеся МБТ при прогрессировании туберкулезного процесса выраженное антибактериальное действие оказывают практически все ПТП. На внутриклеточно расположенные МБТ, находящиеся в состоянии персистирования, влияют изониазид, микобутин, рифампицин. Стрептомицин проявляет свою бактерицидную активность только в отношении быстро размножающихся внеклеточных МБТ, а пипразинамид оказывает бактерицидное действие, главным образом, на персистирующие микобактерии, максимальный эффект препарата проявляется в кислой среде.

Химиотерапия при туберкулезе должна быть комбинированной (полихимиотерапия), для больных I, II и III клинических категорий должна включать эффективную комбинацию 3–5 основных ПТП в интенсивную фазу химиотерапии и 2–3 ПТП — в фазу продолжения лечения. Для больных IV клинической категории режим химиотерапии предполагает использование 5 (в интенсивную фазу) и 3 (в фазу продолжения) ПТП, в т. ч. и резервных. В основе режима специфической полихимиотерапии лежит назначение ПТП в зависимости от состояния бактериальной популяции.

Таблица 1.35

Характеристика основных противотуберкулезных препаратов

Препарат (синонимы), международное со- кращение	Фармако- кинетика	Механизм действия	Доза, мг/кг, кратность введения	Способы введения	Побочные реакции	Противо- показания	Профилактика осложнений, меры устранения
Изониазид (тубазид, рифимон, никотизид и др.) H, INH	Пиковая концентра- ция (ПК) в крови — 1–2 ч, период полу- выведения (ПП) — 12–24 ч	Высокий бактерицидный и бактериостатический; подавление синтеза микобактериальной ДНК, угнетение синтеза фос- фолипидов с нарушением целости стенки МБТ	5–10 ежедневно натошак однократ- но	В/в, в/м, перо- ральный, ингаля- ционный, внутрипо- лостной	Головная боль, нейропатия, токсический гепатит, карди- отоксические, аллергические реакции	Гиперчув- ствительность к препарату, болезни пе- чени	Назначение пиридок- сина, гепатопротек- торов, постоянный контроль печеночных аминотрансфераз, своевременная от- мена препарата
Рифампицин R, Rif		Бактерицидный: подав- ление транскрипции, взаимодействуя с РНК- полимеразой, прекра- щение синтеза РНК	10 еже- дневно натошак	В/в, перо- ральный	Токсические, диспептиче- ские	Гиперчув- ствительность к препарату, болезни пе- чени	Гепатопротекторы, биохимический мо- ниторинг состояния печени
Пирази- намид (тизамид, теб- кавизид, теб- разид и др.) Z	ПК — че- рез 2 ч, ПП — 10 ч	Бактерицидный: до конца не выяснен; действует на вне- и внутриклеточные МБТ	25 еже- дневно од- нократно	Перораль- ный	Аллергические реакции, диспеп- тические явле- ния, артралгия, реже — токсичес- кий гепатит	Гиперчув- ствительность к препарату, болезни пе- чени	Контроль уровня глюкозы у больных сахарным диа- бетом, гепатопротекто- ры, прием через 5 ч после приема изониазида, аскорбиновой кислоты
Этамбутол (миамбутол, диамбутол, тубетол и др.) E, EMB	ПК — через 2–4 ч, ПП — 3–4 ч	Бактериостатический: подавление синтеза микобактериальной РНК, блокирование синтеза арабинана — арабино- галактана — компонента полимера оболочки МБТ	15–25 ежеднев- но; 25–35 3 раза в неделю	В/в, в/м (миамбу- тол), перо- ральный	Перифериче- ские невро- иты, неврит зрительного нерва, ал- лергические реакции	Неврит зри- тельного нерва, гиперчувстви- тельность, кли- ренс креатини- на 50 мл/мин	Осмотр окулиста ежемесячно и перед назначением препа- рата
Стрептомицин (амистреп, стризолин и др.) S, SM	ПП — 2–3 ч, выделение почками.	Бактерицидный: по- давление синтеза бел- ка в микробной клетке, находящейся в стадии размножения	15 еже- дневно	В/м, ингаля- ционный, внутрипо- лостной	Аллергиче- ские реакции, ото- и нефро- токсический эффекты	Поражение слу- хового нерва, ослабление слу- ха, гиперчув- ствительность	Контроль функции почек и остроты слуха, отмена препарата в случае развития токси- ческой реакции

Характеристика резервных противотуберкулезных препаратов

Препарат (синонимы), международное сокращение	Фармакокинетика	Механизм действия	Доза, мг/кг, кратность введения	Способы введения	Побочные реакции	Противопоказания	Профилактика осложнений, меры устранения
Рифабутин (микобутин)	ПК — через 2–4 ч, ПП — 35–40 ч	Высокий бактерицидный: ингибирует РНК МБТ и влияет на биосинтез ДНК. Действует внутриклеточно, обладает широким спектром	5 ежедневно	Пероральный	Токсический гепатит, диспептические явления, лейко-, тромбоцитопения, анемия, артралгия, аллергические реакции	Индивидуальная непереносимость	Контроль количества лейкоцитов, тромбоцитов, активности печеночных ферментов в процессе лечения
Канамидин (кантрекс, камаксин и др.) К, КМ	ПК — 1–2 ч	Блокирование специфических протеинов рибосом, действует внеклеточно, широкий спектр действия	15 ежедневно	В/м, ингаляционный, внутривнутрин	Поражение слухового нерва, гиперчувствительность к препарату	Аналогично стрептомицину	
Теоамиды (противонамид, этионамид) Pt Et, ETN	ПК — через 3–7 ч	Бактериостатический: угнетение синтеза белка и метаболических процессов в клетке МБТ, узкий спектр действия	10–15 ежедневно	В/в капельно, пероральный, ректальный, внутривнутрин	Поражение печени, почечная недостаточность, эпилепсия, гиперчувствительность к препарату	Анорексия, тошнота, рвота, психотические реакции, токсический гепатит, гипогликемия, аллергические реакции	Прием препарата после еды, запивая молоком, витаминотерапия, антациды
Амикацин (амикин, амикозит и др.) А, АМК	ПК — через 12 ч	Бактерицидный: подавляет синтез белка в микробной клетке, находящейся в стадии размножения, широкий спектр действия	15–20 ежедневно	В/в, в/м, ингаляционный, внутрин, внутрин	Аллергические реакции, ототоксический и нефротоксический эффекты	Аналогично стрептомицину	

Таблица 1.36. Продолжение

Препарат (синими), международное сокращение	Фармакокинетика	Механизм действия	Доза, мг/кг, кратность введения	Способы введения	Побочные реакции	Противопоказания	Профилактика осложнений, меры устранения
Тиацетазон (тибон, мифазон, тубин и др.)	МПК — 2–4 ч	Бактериостатический: подавление активности дигидроксиазазы, связывание ионов меди, входящих в состав МБТ, широкий спектр действия	1–1,5 ежедневно по 100 мг после еды 2 раза в сутки	Пероральный, местный (слюнотон)	СПИД, сахарный диабет, болезни ЦНС, почек, печени, крови	Диспептические, аллергические реакции, анемия, лейкопения, агранулоцитоз, нефротоксичность	Контроль показателей крови, мочи, аминотрансфераз
Капреомицин (капаст, виомин и др.) Сар, CM	МПК — через 1–2 ч, выделение почками	Бактерицидный: подавление синтеза белка в микробной клетке, узкий спектр действия	15 ежедневно	В/м	Нарушения слуха, печени, почек, гиперчувствительность к препарату	Аналогично стрептомицину	
Циклосерин (оксамин, серомицин, клозин) CUC-LO, CS	МПК — через 3–4 ч	Бактериостатический: ингибирование синтеза пептидогликанного комплекса стенки МБТ, действует вне- и внутриклеточно, широкий спектр действия	10–20 ежедневно до еды в 2 приема	Пероральный	Органические заболевания ЦНС, хронический алкоголизм, детский и подростковый возраст	Нервные и психические нарушения, аллергические реакции, кровотоки, редко — токсический гепатит	Назначение транквилизаторов, пиридоксина, отмена при появлении депрессии
ПАСК (аминопар, тубопас, парасаль и др.) PAS	МПК — через 1–2 ч	Бактериостатический: конкурентно связывается с парааминобензойной и пантотеновой кислотами, а также с биотином в клетке МБТ, узкий спектр действия	150–250 ежедневно по 100 мг после еды	В/в, пероральный	Патология ЖКТ, болезни печени, нефроосклероз с почечной недостаточностью	Раздражение ЖКТ, гипотиреоз, легкие нефротоксические, аллергические реакции	Запивать препарат щелочными растворами или назначать антациды

Популяция МБТ, персистирующая в организме больного, неоднородна и включает: 1) внеклеточную субпопуляцию (находится в стенке каверны) с наиболее высокой метаболической активностью, скоростью роста, очень высокочувствительную к изониазиду; 2) внутриклеточную (находится в макрофагах) с высокой активностью и скоростью роста, высокочувствительную к пиразинамиду; 3) полудремлющую (в казеозном некрозе) с умеренной активностью и скоростью роста, высокочувствительную к рифампицину; 4) латентную (преимущественно в каверне) с низкой метаболической активностью, умеренной скоростью роста, резистентную к действию ПТП.

Использование современных схем полихимиотерапии с учетом состояния бактериальной популяции позволяет создать в очаге воспаления у больных туберкулезом бактерицидную концентрацию наиболее активных антибактериальных препаратов, действующих на вне- и внутриклеточно расположенные популяции МБТ, а также на активно размножающиеся и покоящиеся популяции.

Существуют стандартные режимы химиотерапии, которые используются при лекарственно-чувствительных формах туберкулеза, а также до получения результатов чувствительности возбудителя заболевания к антибактериальным препаратам (табл. 1.37). При выявлении лекарственной устойчивости возбудителя, сочетании туберкулеза с другими заболеваниями изменяются стандартные схемы химиотерапии, в которые включаются резервные препараты.

Таблица 1.37

Стандартные режимы химиотерапии

Режим	Фаза курса химиотерапии		Показания к назначению
	интен-сивная	продол-жения	
—	2 HRZE/S	4 HR [*] /4 H ₃ R ₃ [*] 6 HR ^{**} /6 H ₃ R ₃ ^{**} 6 HE6 HZE ^{***} /6 H ₃ Z ₃ E ₃ ^{***}	Больные I категории: • туберкулез любой локализации с выделением кислотоустойчивых бактерий, обнаруженных при микроскопии мокроты или иного диагностического материала; • распространенный туберкулез легких (поражение более 2 сегментов), внутригрудных лимфатических узлов (поражение более 2 групп лимфатических узлов), плевры (обширный экссудативный или двусторонний плеврит), верхних дыхательных путей, трахеи, бронхов даже при отрицательных результатах микроскопии мокроты; • тяжелые формы внелегочного туберкулеза (менингит, осложненный туберкулез позвоночника, осложненный туберкулез костей и суставов, распространенный и/или осложненный туберкулез мочеполовой системы, распространенный и/или осложненный туберкулез женских половых органов, распространенный и/или осложненный абдоминальный туберкулез, осложненный туберкулезный перикардит, туберкулез надпочечников с гормональной недостаточностью); • сочетание активного внелегочного туберкулеза любой локализации и туберкулеза органов дыхания любой активности

Таблица 1.37. Продолжение

Режим	Фаза курса химиотерапии		Показания к назначению
	интен-сивная	продол-жения	
II	2 H R Z E S + 1 H R Z E	5 H R E / 5 H R E ₃ ³ 6 H R E ^{...} / 6 H ₃ R ₃ E ₃ ...	Больные II категории (при отсутствии у больного лекарствен- ной устойчивости к основным ПТП): • обострение и рецидив туберкулеза любой локализации; • туберкулез любой локализации при возобновлении ле- чения после перерыва длительностью 2 мес. и более при отсутствии микробиологических и клинико-рентгеногра- фических признаков прогрессирования процесса
III	2 H R Z E 2 H R Z / E / S ^{...}	4 H R / 4 H ₃ R ₃ 6 H E	Впервые выявленные больные III клинической категории с малы- ми (ограниченными) и неосложненными формами туберкулеза: • малые формы туберкулеза легких (поражение 1–2 сег- ментов), внутригрудных лимфатических узлов (поражение 1–2 групп лимфатических узлов), ограниченный плеврит при отсутствии кислотоустойчивых бактерий при микроско- пии мазка мокроты или иного диагностического материала; • менее тяжелые формы внелегочного туберкулеза (неослож- ненный туберкулез позвоночника, неосложненный туберкулез костей и суставов, неосложненный туберкулез мочеполовой системы, ограниченный и неосложненный туберкулез женских половых органов, туберкулез периферических лимфатичес- ких узлов, ограниченный и неосложненный абдоминальный туберкулез, туберкулез кожи, туберкулез глаз, ограниченный и неосложненный туберкулезный перикардит, туберкулез над- почечников без явлений гормональной недостаточности)
IV	Минимум 5 препаратов, к которым сохранена чувст- вительность. [Z E Pt K Fq] [Rb] [Cs] [PAS]. Длитель- ность фазы не менее 6 мес.	Минимум 3 препарата, к которым сохранена чувст- вительность. [E Pt Fq] [Rb] [Cs] [PAS]. Длительность фазы не менее 12 мес.	Больные с хроническими формами туберкулеза (IV клиничес- кая категория) или с выделением микобактерий, устойчивых как минимум к изониазиду и рифампицину одновременно. Данный режим предусматривает назначение ПТП, в т. ч. резервных, к которым сохранена чувствительность возбу- дителя заболевания: в фазе интенсивной терапии — не менее 5 и во 2-й фазе — не менее 3 ПТП при общей длительности химиотерапии не менее 15–18 мес.

Примечания. Цифры перед названием ПТП обозначают продолжительность курса хими-
отерапии в месяцах; цифры в индексе после названия препаратов обозначают кратность
приема препарата в неделю. Возможные варианты режимов и включения в них отдельных
препаратов указаны после знака «/». В квадратных скобках приведены режимы и препараты,
назначение которых основывается на данных о лекарственной чувствительности микобак-
терий. H — изониазид, R — рифампицин, Z — пиазинамид, E — этамбутол, S — стрептоми-
цин, Rb — рифабутин, K — канамицин/амикацин, Pt — протионамид, Cap — капреомицин,
Fq — препараты из группы фторхинолонов, Cs — циклосерин, PAS — ПАСК.

* При туберкулезе органов дыхания.
** При внелегочном туберкулезе, при туберкулезе любых локализаций у детей и подростков.
*** При туберкулезе любых локализаций у детей и подростков.

Как правило, ПТП принимают 1 раз в сутки. Двукратный прием используется при плохой переносимости однократно принимаемой суточной дозы. Только изониазид и фторхинолоновые антибиотики рекомендуется принимать 2 раза в сутки. Необходимо отметить, что фармакологическая активность ПТП зависит от приема пищи, поэтому их лучше принимать натощак, что увеличивает эффективность максимального лечебного действия. При плохой переносимости препаратов допускается прием изониазида, пипразинамида, протионамида, ПАСК, тиацетазона через 30–60 мин после еды.

Побочные реакции не являются основанием для отмены противотуберкулезной терапии. В таких случаях показана замена препарата его аналогом, а не на другой ПТП. В частности, изониазид можно заменять фтивазидом, изофоном, а рифампицин — рифабутином. При неустраняемых аллергических реакциях замена на аналоги не показана, препараты данной группы исключают из режима химиотерапии. При этом изониазид и рифампицин заменяют на 2 резервных препарата. Не рекомендуется назначать рифампицин в поддерживающей фазе химиотерапии, если не обеспечен должный контроль за лечением (существует риск использования данного препарата для лечения других лиц и других заболеваний).

На протяжении многих лет считали, что эффективность химиотерапии во многом определяется ее длительностью. Сроки лечения составляли от 1 до 1,5 года. В настоящее время антибактериальная терапия туберкулеза определяется состоянием и величиной бактериальной популяции, проявляющейся наличием большого количества МБТ в мокроте, распространенностью специфического процесса в пораженных органах, а также тяжестью состояния больного. Эффективность проводимого лечения будет зависеть от активности антибактериальных препаратов, наличия лекарственной устойчивости возбудителя, степени проникновения препарата в очаг поражения, суточной дозы и кратности введения препарата, типа ацетилирования больного, а также переносимости лечения.

ВОЗ была разработана и внедрена во многие страны мира методика краткосрочной стандартизированной контролируемой полихимиотерапии. Рекомендуемая ВОЗ стратегия борьбы с туберкулезом получила название DOTS (Directly Observed Treatment Short course). Это лечение коротким курсом антимикобактериальных препаратов под непосредственным наблюдением. Стандартные режимы химиотерапии показали свою высокую эффективность, позволили значительным образом сократить сроки лечения, снизить число летальных исходов, тяжелых осложнений и значительно уменьшить показатели распространенности туберкулезной инфекции среди населения.

Современная методика контролируемой химиотерапии представляет собой программированное лечение с использованием старых и новых принципов, применение 4–5 наиболее эффективных препаратов в начальной фазе лечения и 2 — в фазе продолжения при условии контролируемого приема в течение всего периода лечения.

Цель I (начального) этапа химиотерапии — резкое уменьшение численности бактериальной популяции в основном за счет быстро размножающихся МБТ, а на II этапе действие направлено на медленно размножающиеся МБТ, персистирующие формы, а также на предотвращение нового размножения бактерий.

На I этапе лечения используют следующие дозы препаратов:

- изониазид — 5–10 мг/кг массы тела в сутки ежедневно или интермиттирующим методом (максимальная суточная доза 750 мг), рифампицин — 10 мг/кг ежедневно или 3 раза в неделю;
- пипразинамид — 30 мг/кг массы тела в сутки (первые 2 мес. лечения) ежедневно, затем в той же дозе при ежедневном приеме или 50 мг/кг/сут интермиттирующим методом;

- стрептомицин — 15 мг/кг массы тела в сутки (максимальная суточная доза 1 г, для лиц старше 60 лет — 500–750 мг);
- этамбутол — 25 мг/кг массы тела в сутки не более 2 мес., затем 15 мг/кг/сут ежедневно или 40 мг/кг 3 раза в неделю, тиацетазон — 150 мг в сутки.

Доза ПТП зависит от возраста больного, массы тела, режима лечения, индивидуальной чувствительности и переносимости.

Уменьшение бактериальной популяции создает благоприятные условия для процессов заживления, рассасывания воспалительных изменений, закрытия каверн, инкапсуляции очагов и предупреждает развитие склероза. Развитие репаративных процессов при туберкулезе происходит очень медленно, отстает по времени от негативизации мокроты и завершается спустя несколько месяцев после успешно проведенной химиотерапии.

Режим лечения изменяется при наличии лекарственной полирезистентности МБТ. Одновременно назначается 5–6 ПТП, в т. ч. из группы фторхинолонов (ломефлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин). Режимы краткосрочной полихимиотерапии, рекомендованные ВОЗ, зависят от клинической категории больных (табл. 1.38). Для I категории больных рекомендуется на I этапе (2–3 мес.) проводить лечение в стационарных условиях 4 наиболее активными ПТП (изониазид + рифампицин + пиразинамид + стрептомицин или этамбутол) в оптимальных дозах в сочетании с патогенетическими методами лечения. В дальнейшем тактика меняется в зависимости от результатов химиотерапии, наличия полостей распада, бактериовыделения. В случае закрытия полостей распада, прекращения бактериовыделения больной переводится на II этап лечения (амбулаторный или санаторный): 2 ПТП (изониазид + рифампицин) ежедневно или интермиттирующим методом, продолжительность данного этапа лечения составляет 4 мес. При применении на II этапе альтернативной схемы полихимиотерапии (изониазид + этамбутол или тиацетазон) в оптимальных дозах с учетом возраста больного и массы тела продолжительность составляет не менее 6 мес. при ежедневном приеме, общая продолжительность курса — 6–8 мес.

Таблица 1.38

Схемы химиотерапии в зависимости от категории больных туберкулезом

Категория больных	Начальная фаза		Фаза продолжения		Продолжительность лечения, мес.
	Препарат	Срок лечения, мес.	Препарат	Срок лечения, мес.	
Новый случай туберкулеза с бактериовыделением Тяжелый случай туберкулеза без бактериовыделения Тяжелый случай внелегочного туберкулеза	И Р П Э (СИРП)	2	И Р	4	6
	И Р П Э (СИРП)	2	И Э	6	8
	И Р П Э (СИРП)	2	И ₃ Р ₃	4	6
	И ₃ Р ₃ П ₃ Э ₃	2	И Э	6	8
Продолжение бактериовыделения после лечения: рецидив, другие случаи повторного лечения (отсутствие абациллирования, лечение после перерыва)	И Р П Э С	2	И Р Э или И ₃ Р ₃ Э ₃	5	8
	затем И Р П Э	1		5	

Категория больных	Начальная фаза		Фаза продолжения		Продолжительность лечения, мес.
	Препарат	Срок лечения, мес.	Препарат	Срок лечения, мес.	
Новый случай туберкулеза без бактериовыделения (нетяжелый)	И Р П	2	И Э	6	8
	И Р П	2	И Р	4	6
	И ₃ Р ₃ П ₃	2	И ₃ Э ₃	6	8
	И Р П	2	И ₃ Р ₃	4	6
Новый случай внелегочного туберкулеза (нетяжелый)	И Р П	2	И ₃ Р ₃	4	6
Хронические формы туберкулеза легких	А П Пр Э О	3	Пр П Э О	5	8

Примечания: И — изониазид, Р — рифампицин (микобутин), П — пиразинамид, Э — этамбутол, С — стрептомицин, Пр — протионамид, А — амикацин, О — офлоксацин (ломефлоксацин), И₃Р₃П₃ — прием через день.

При сохранении полостей в легких или бактериовыделения через 3 мес. I этапа лечения отменяется стрептомицин, однако интенсивное лечение продолжается в течение еще 1 мес., а затем больной переводится на II этап лечения (изониазид + рифампицин или изониазид + этамбутол 3 раза в неделю). Продолжительность II этапа лечения составляет не менее 5 мес. В зависимости от переносимости химиопрепаратов и характера чувствительности МБТ у данной категории больных схема лечения требует коррекции каждые 3 мес. В случае сохранения деструкции в легких и отсутствия показаний к хирургическому методу лечения основной курс химиотерапии заканчивается через 9 мес. На II этапе лечения у данной категории больных также может быть использована альтернативная схема химиотерапии (ежедневный прием изониазида + тиаоцетезона или изониазида + этамбутола), но продолжительность ее должна составлять не менее 6 мес.

У большинства больных II категории выявляется полирезистентность микобактерий туберкулеза. Это представляет особые трудности при подборе больным химиопрепаратов. Поэтому данной группе больных целесообразно назначать до 5 химиопрепаратов: изониазид + рифампицин + пиразинамид + этамбутол + стрептомицин или канамицин (табл. 1.39). После 2 мес. лечения отменяется стрептомицин или канамицин и лечение продолжается 4 препаратами в течение 1 мес. Если после 3 мес. лечения МБТ по-прежнему обнаруживаются в мазках мокроты, то химиотерапию под контролем медицинских работников (в стационарных либо санаторных условиях) продолжают до получения отрицательных результатов микроскопии или до перевода больных в категорию больных с хроническими формами туберкулеза. Продолжительность I этапа лечения составляет 3 мес., II этапа — до 5 мес. В режим химиотерапии II этапа лечения входят следующие препараты: изониазид + рифампицин + этамбутол интермиттирующим методом (3 раза в неделю).

Больным III категории с малыми, ограниченными по своей протяженности формами заболевания (очаговый, инфильтративный туберкулез легких, бронхоаденит, междолевой и костальный плевриты, туберкулез бронхов), без деструкции, с обнаружением МБТ или без на I этапе лечения проводится полихимиотерапия, включающая 3 ПТП: изониазид + рифампицин + пиразинамид или стрептомицин в течение 2 мес., затем пиразинамид или стрептомицин отменяются, лечение продолжается 2 препаратами (изониазид + рифампицин) ежедневно или 3 раза в неделю еще 2 или 6 мес. в зависимости от схемы лечения. При приеме изониазида + рифампицина 3 раза в неделю

продолженный курс лечения составляет 2 мес., а изониазида и тиацетазона или этамбутола — 6 мес. В таких случаях продолжительность основного курса химиотерапии составляет 4—8 мес.

Таблица 1.39

Схемы химиотерапии при устойчивости микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам

Химиопрепараты, к которым установлена лекарственная устойчивость	Начальная фаза		Фаза продолжения	
	Препарат	Срок лечения, мес.	Препарат	Срок лечения, мес.
И + С	Р(М) А П Э	2–3	Р(М) Э	6
И + Э	Р(М) А П Пр	2–3	Р(М) Пр	6
И + Р + С	А Пр П О Э	3	Пр О Э	18
И + С + Э	Р(М) П А Пр (Т)	3	Р(М) или Р(М) Пр	7–9
И + Р + С + Э	А Пр П О	3	Пр О или О П Пр	18
И + Р + С + П	Э О А Пр	3	Э О Пр	15–20
И + Р + С + Э + П	О А Пр	3	О А Пр или О Пр Т	24

Примечания: И — изониазид, Р — рифампицин, М — микобутин, П — пиразинамид, Э — этамбутол, С — стрептомицин, Пр — протионамид (этионамид), А — амикацин (канамицин), О — офлоксацин (ломефлоксацин), Т — тиацетазон. В скобках указаны альтернативные препараты.

Лечение впервые выявленных лиц без убедительных клинико-рентгенографических признаков активности процесса в легких должно осуществляться на I этапе в течение 2 мес. в дневных стационарах либо в санаторных условиях 3 ПТП (изониазид, рифампицин, пиразинамид или стрептомицин), как правило, после предварительного стационарного комплексного исследования. Если под влиянием проводимой химиотерапии наблюдается положительная клинико-рентгенологическая динамика, лечение продолжается ежедневно или 3 раза в неделю в амбулаторных условиях 2 ПТП (изониазид + рифампицин или пиразинамид) еще 2 мес. и процесс расценивается как активный. В отсутствие динамики через 2 мес. лечения процесс в легких рассматривается как неактивный, химиотерапия прекращается, больной переводится в 3-ю группу диспансерного наблюдения.

Лечение больных IV категории с хроническими формами туберкулеза рекомендуется проводить по индивидуальным схемам с учетом лекарственной чувствительности МБТ. Эти больные являются постоянными бактериовыделителями лекарственно-устойчивых МБТ. В режимы полихимиотерапии данной категории больных включают ПТП второй линии (офлоксацин, ципрофлоксацин, ломефлоксацин, левофлоксацин), особенно при осложнении туберкулезного процесса бактериальной инфекцией. Продолжительность химиотерапии определяется результатами исследования мокроты бактериоскопическим методом и составляет до 9 мес. Одним из условий успешной хи-

миотерапии является постоянный строгий контроль за приемом ПТП, своевременная коррекция схем лечения. Оценка эффективности полихимиотерапии проводится по результатам клинического обследования, бактериоскопического и бактериологического исследований мокроты на МБТ, нормализации показателей лабораторного и рентгенологического исследований (рассасывание воспалительной реакции, очагов диссеминации, закрытие полостей распада).

Отрицательный патоморфоз туберкулеза, рост полирезистентности МБТ, нарастание массивности бактериовыделения привели к значительному снижению эффективности лечения больных. В современных условиях схемы химиотерапии определяются:

- индивидуализированным подходом к выбору ПТП в зависимости от особенностей фармакокинетики, с учетом характера туберкулезного процесса, наличия лекарственной устойчивости МБТ;
- использованием новых резервных ПТП, действующих на лекарственно-устойчивые МБТ, неспецифическую вторичную флору (микобутин, фторхинолоны, в т. ч. левофлоксацин);
- применением эффективных режимов химиотерапии, позволяющих увеличить концентрацию ПТП в зоне специфического процесса. Данные режимы полихимиотерапии составляются с учетом типа ацетилирования изониазида (медленные и быстрые ацетиляторы), фармакокинетических особенностей ПТП (табл. 1.40–1.42). Предлагаемые режимы химиотерапии используются у впервые выявленных больных с деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением, у впервые выявленных больных с деструктивным туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя, а также у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с сопутствующей неспецифической патологией дыхательных путей.

Таблица 1.40

Схемы химиотерапии больных с распространенными формами туберкулеза легких (медленные инактиваторы)

Препарат	Доза, мг/кг	Способ введения	Часы приема	Кратность введения	Срок лечения, мес.
Изониазид	5 или 10	Внутрь или парентерально	10.00 или 14.00 после еды	1 раз в сутки ежедневно	4 (далее через день)
Рифампицин или Микобутин	10 5	Внутрь	8.30 натощак 14.00 после еды	1 раз в сутки ежедневно	2–4 4 (далее 2 мес. через день)
Стрептомицин	15	Внутримышечно	10.00 — 11.00	Ежедневно или через день	2–3
Пиразинамид	30	Внутрь	14.00 после еды	1 раз в сутки через день	Длительно

Таблица 1.41

**Схемы химиотерапии больных с распространенными формами
туберкулеза легких (быстрые инактиваторы)**

Препарат	Доза, мг/кг	Способ введения	Часы приема	Кратность введения	Срок лечения, мес.
Изониазид	10–5	Парентерально и внутрь	10.00 и 18.30 после еды	2 раза в сутки ежедневно	4 (далее через день)
Рифампицин или Микобутин	10 5	Внутрь	8.30 натошак 14.00 после еды	1 раз в сутки ежедневно	4–6 4 (далее 2 мес. через день)
Стрептомицин	16	Внутримышечно	10.00 — 11.00	Ежедневно	2
Пиразинамид	25	Внутрь	10.00 после еды	1 раз в сутки ежедневно	Длительно
Этамбутол	30	Внутрь	17.30 до еды	Через день	Длительно

Таблица 1.42

**Схема химиотерапии больных с ограниченными формами туберкулеза
легких в зависимости от скорости ацетилирования изониазида**

Больные туберкулезом	Лекарственный режим
Медленные инактиваторы	Изониазид + стрептомицин + этамбутол Изониазид + рифампицин + стрептомицин
Быстрые инактиваторы	Изониазид + рифампицин + пиразинамид Изониазид + стрептомицин + пиразинамид Изониазид + этамбутол + пиразинамид

При лечении больных с впервые выявленными распространенными формами туберкулеза легких при наличии сопутствующих неспецифических заболеваний органов дыхания (табл. 1.43) показаны препараты фторхинолонового ряда (лемефлоксацина, офлоксацина, левофлоксацина). В то же время у больных туберкулезом легких с сопутствующей патологией наиболее часто режимы полихимиотерапии нуждаются в коррекции.

Можно выделить следующие особенности применения ПТП:

- парентеральное назначение изониазида у больных с хроническим гастритом, язвенной болезнью желудка, двенадцатиперстной кишки вследствие нарушения всасываемости;
- одновременный прием с пиразинамидом, протионамидом, этионамидом раствора соляной кислоты с пепсином при пониженной кислотности желудочного сока, ахилии;
- при язвенной болезни желудка, гастрите не следует назначать тионамиды вследствие возможного обострения данных заболеваний;

- при патологии печени доза изониазида при парентеральном введении не должна превышать 5 мг/кг под контролем печеночных ферментов, при выраженном нарушении функции печени парентеральное введение противопоказано;
- при нарушении функции почек доза фторхинолонов не выше 400 мг в сутки, доза изониазида — 5–7 мг/кг/сут 2–3 раза в неделю, доза пиразинамида и этамбутола — 15 мг/кг 2–3 раза в неделю;
- при нарушении функции почек больным пожилого и старческого возраста доза пиразинамида и этамбутола составляет 15 мг/кг в сутки при приеме препаратов 2–3 раза в неделю.

Таблица 1.43

Схема химиотерапии впервые выявленных больных с распространенными формами туберкулеза легких и сопутствующими неспецифическими заболеваниями органов дыхания

Режим И + С + П + Л(О)	Доза, мг/кг	Способ введения	Время приема	Кратность введения	Срок лече- ния, мес.
Изониазид	5–10	Парентераль- но, внутрь	10.00 и 18.30 после еды	2 раза в сутки ежедневно	4 (далее через день)
Стрептомицин	16	Внутримышечно	10.00 — 11.00	Ежедневно	2
Пиразинамид	25	Внутрь	10.00 после еды	1 раз в сутки ежедневно	длительно
Ломефлоксацин	13,5	Внутрь	10.00 и 18.30 после еды	2 раза в сутки ежедневно	2–3 нед.

Развитие нежелательных побочных реакций замедляет эффективность лечения. У больных с медленным типом ацетилирования чаще развиваются нейротоксические, гепатотоксические, кардиотоксические реакции на прием ПТП, особенно при наличии сопутствующих заболеваний нервной системы, печени, ишемической болезни сердца. Для профилактики нейротоксических реакций назначают витамин В₆ в дозе 600 мг при приеме изониазида внутрь и 100 мг — при парентеральном введении. У больных с сопутствующей патологией ЦНС одновременно с изониазидом назначают препараты бензодиазепинового ряда (реланиум 1–2,5 мг, седуксен 2,5–5 мг, феназепам 1–2 мг на 2 приема).

Для профилактики гепатотоксических реакций рекомендуется у медленных ацетилаторов увеличить интервал между приемом рифампицина и изониазида до 6 ч, назначение гепатопротекторов.

Не рекомендуется применять рифампицин больным туберкулезом и раком, а также оперированным по поводу новообразований, поскольку рифампицин резко усиливает метастазирование экспериментальных опухолей у животных. Оптимизация химиотерапии туберкулеза предусматривает адекватное патогенетическое лечение, применение в показанных случаях методов местного воздействия, коллапсотерапии и хирургического лечения.

Индивидуализированные режимы химиотерапии с включением новых ПТП, фторхинолонов позволяют у подавляющего большинства больных туберкулезом значительно повысить эффективность и сократить общую продолжительность лечения.

В последние годы в схемы антибактериальной терапии туберкулеза включают антибиотки фторхинолонового ряда: ломефлоксацин, офлоксацин, цiproфлоксацин, левофлоксацин. Данные антибактериальные препараты обладают бактерицидным свойством в отношении внутриклеточно расположенных МБТ. Особенно эффективно действие фторхинолонов в лечении больных с лекарственно-резистентным туберкулезом, при прогрессирующем течении туберкулеза с наличием лекарственной устойчивости возбудителя, неспецифических сопутствующих заболеваний легких. Препараты хорошо проникают в органы и ткани (легкие, слизистую оболочку бронхов, мокроту, мочеполовую систему), а также клетки (полиморфно-ядерные лейкоциты, альвеолярные макрофаги), причем их концентрации равны сывороточным и даже превышают их (Г. Б. Соколова, 2004). Наибольшей способностью накапливаться внутри клеток обладает ломефлоксацин, концентрация которого в альвеолярных макрофагах в 20 раз превышает таковую в плазме крови. Резистентность к фторхинолонам развивается достаточно медленно. Фторхинолоны обладают полной перекрестной лекарственной устойчивостью между собой. С другими ПТП перекрестная устойчивость отсутствует. Ломефлоксацин и офлоксацин по сравнению с цiproфлоксацином дают более выраженный клинический эффект, потенцируя бактерицидное действие изониазида и пиразинамида. Однако они являются антагонистами рифампицина, что следует учитывать при их совместном применении.

Рекомендуется использовать несколько режимов лечения с включением в схему полихимиотерапии левофлоксацина. При прогрессирующем течении лекарственно-чувствительного туберкулеза левофлоксацин назначают в сочетании с изониазидом, пиразинамидом, этамбутолом и стрептомицином (табл. 1.44).

Таблица 1.44

Режим лечения при прогрессирующем лекарственно-чувствительном туберкулезе

Препарат	Доза, мг/кг	Способ введения	Часы приема	Кратность введения	Срок лечения, мес.
Фаза интенсивной терапии (стационар)					
Изониазид	10–5	Парентерально, внутрь	10.00 и 18.30 после еды	2 раза в сутки ежедневно	6
Левофлоксацин	8,3	Внутрь	8.30 до еды	1 раз в сутки ежедневно	3
Стрептомицин	16	Внутримышечно	10.00 — 11.00	Ежедневно	3
Пиразинамид	25	Внутрь	10.00 после еды	1 раз в сутки ежедневно	6
Этамбутол	25	Внутрь	17.30 до еды	1 раз в сутки ежедневно	6

У больных с лекарственно-резистентным туберкулезом левофлоксацин сочетают с основными и резервными препаратами (табл. 1.45). При эндобронхиальной патологии можно использовать раствор левофлоксацина в ингаляциях (табл. 1.46).

Таблица 1.45

Режим лечения при лекарственно-резистентном туберкулезе

Препарат	Доза, мг/кг	Способ введения	Часы приема	Кратность введения	Срок лечения, мес.
<i>Фаза интенсивной терапии (стационар)</i>					
Левифлоксацин (таваник)	8,3	Внутрь	8.30 до еды	1 раз в сутки ежедневно	3
Канамицин или капреомицин	16	Внутри-мышечно	10.00	Ежедневно	3
Пиразинамид	25	Внутрь	14.00 после еды	1 раз в сутки ежедневно	6
Протионамид	12,5	Внутрь	10, 14 и 19.00 после еды	3 раза в сутки	6
Рифабутин* (микобутин)	5	Внутрь	14.00 после еды	1 раз в сутки ежедневно	3
Циклосерин	12,5	Внутрь	22.30 после легкого ужина	1 раз в сутки ежедневно	6

* Назначают после отмены левифлоксацина.

Таблица 1.46

Режим лечения при эндобронхиальной патологии

Препарат	Доза, мг/кг	Способ введения	Часы приема	Кратность введения	Срок лечения, мес.
<i>Фаза интенсивной терапии (стационар)</i>					
Изониазид	10 и 5	Паренте-рально, внутрь	8.30 и 10.00 после еды	2 раза в сутки ежедневно	6
Левифлоксацин, раствор стерильный 100 мл (5 мг/мл)	10 мл (50 мг)	В ингаляциях*	11.00 и 17.00	2 раза в сутки ежедневно	21 день. При неспецифическом эндобронхите — 15 дней
Стрептомицин, или канамицин, или капостат при устойчивости к стрептомицину	16	Внутри-мышечно	10.00 — 11.00	Ежедневно	3
Пиразинамид	25	Внутрь	10.00 после еды	1 раз в сутки ежедневно	6
Этамбутол или Протионамид	25 12,5	Внутрь	8.30 до еды 14.00 после еды	1 раз в сутки ежедневно	6

* После окончания курса ингаляций продолжается прием левифлоксацина внутрь в таблетированной форме до 3 мес. Не рекомендуется одновременное применение левифлоксацина в двух лекарственных формах.

1.4. Бактериальные инфекции с преимущественным поражением кожных покровов и лимфатической системы

В группу бактериальных инфекций с поражением кожи и лимфатической системы входит ряд заболеваний (чума, туляремия, сибирская язва и др.), при которых независимо от тяжести состояния и формы болезни необходима обязательная госпитализация больных и назначение антибактериальных препаратов, перечень которых и схемы использования едины в большинстве стран. При данной группе заболеваний применяются антибактериальные препараты, относящиеся к разным группам. Несмотря на имеющие место побочные эффекты стрептомицина, главным образом за счет кохлеа- и вестибулотоксичности, данный препарат продолжает оставаться препаратом выбора в лечении больных чумой и туляремией, что связано с высокой чувствительностью возбудителей. Кроме того, при таком заболевании, как сибирская язва, специфическая терапия проводится комплексно с применением сибирезвенного иммуноглобулина и этиотропных препаратов. Такое сочетание привело к значительному снижению летальности при сибирской язве до десятых долей процента.

1.4.1. Чума

Определение. Чума (pestis) — зоонозная природно-очаговая особо опасная инфекционная болезнь с преимущественно трансмиссивным механизмом передачи возбудителя, характеризуется интоксикацией, лихорадкой, поражением лимфатических узлов, легких, сепсисом и высокой летальностью.

Этиология. Возбудитель — *Yersinia pestis*, рода *Yersinia*, семейства *Enterobacteriaceae*. Помимо чумного микроба к этому роду относятся еще 6 видов бактерий: *Y. pseudotuberculosis*, *Y. enterocolitica*, *Y. intermedia*, *Y. ruckeri*, *Y. frederiksenii* и *Y. kristensenii*. По морфологии *Y. pestis* относительно мелкая, прямая, с закругленными концами палочка длиной 1–3 мкм и шириной 0,3–0,7 мкм. Отличается большим полиморфизмом. Спор не образует. В организме животных и людей и на сыровороточном или кровяном агаре при температуре 37 °С обычно образует капсулу. Легко воспринимает анилиновые красители. Окрашивается биполярно. Грамотрицательна. Кислотоустойчивостью не обладает. Неподвижна (без жгутиков). Факультативный анаэроб. Оптимальные условия для роста: температура 26–28 °С, pH 7,0–7,2, но может расти при температуре от 2 до 45 °С, pH среды 5,0–9,5.

Иерсиния отличается значительной устойчивостью в окружающей среде. В почве может сохраняться до нескольких месяцев, в зерне остается жизнеспособной до 40 дней. Чувствительна к высушиванию, особенно при резких колебаниях влажности; быстро погибает под действием прямых солнечных лучей. В мокроте и крови сохраняется около месяца. Низкую температуру переносит хорошо, в замёрзших трупах остается жизнеспособной несколько месяцев. При нагревании до 60 °С погибает через 30 мин, при кипячении — через несколько секунд, высокочувствительна к обычным дезинфектантам. Иерсиния чувствительна ко многим сульфаниламидным препаратам и антибиотикам, но резистентна к пенициллину (образует пенициллиназу). Чувствительна к антибиотикам стрептомицинового и тетрациклинового ряда.

Содержит эндотоксин липополисахаридной природы. Образует экзотоксин, факторы вирулентности (V- и W-антигены), коагулазу, пестицин, фибринолизин. Из кро-

ви больных людей, бубонов, фильтратов бульонных культур, от животных и блох, из почвы нор и сточных вод выделяются бактериофаги, лизирующие *Y. pestis*.

Содержит термостабильный соматический антиген и термолабильный капсульный антиген, который защищает иерсинию от фагоцитоза. Всего изучено около 20 антигенов.

Эпидемиология. Природные очаги чумы расположены между 48–49° с. ш. и 40–41° ю. ш. в Азии, Африке, Америке. Полностью свободной от чумы считается Австралия. Это объясняется особенностями местной фауны, в которой возможных носителей заболевания очень мало. Заражение человека на сегодняшний день редко. Случаи заболевания людей чумой регистрируются в Индии, Зимбабве, Мадагаскаре, Мозамбике, Малайзии, Вьетнаме. Но при отсутствии должного контроля в природных очагах чума может вызвать значительные эпидемии, которые даже при всех современных возможностях будет очень трудно ликвидировать.

Существуют природные очаги чумы и антропоургические, которые возникают при передаче иерсинии из дикого очага синантропным грызунам. В городских очагах источником инфекции являются черная и серая крысы, домовая мышь, могут быть кошки и собаки. Человек представляет эпидемиологическую опасность не всегда. При легочной форме чумы больной выделяет большое количество возбудителя во внешнюю среду с мокротой. При других формах заболевания человек может становиться источником инфекции только при наличии переносчиков. Таким образом, распространению заболевания среди людей обычно способствует скученность, низкий уровень жизни, неудовлетворительные санитарно-гигиенические условия.

Переносчиками *Y. pestis* могут являться эктопаразиты, преимущественно блохи, паразитирующие на больном животном. Учитывая широкий круг восприимчивых к чуме животных, разновидностей блох, специфических для каждого вида, тоже немало (17 семейств, включающих около 1500 видов блох). Наибольшее значение для человека имеют крысиная и человеческая блохи. Другие кровососущие членистоногие (вши, постельные клопы, клещи и летающие насекомые) играют второстепенную роль.

Помимо трансмиссивного возможен контактный путь передачи при снятии шкурок с промысловых животных, воздушно-капельный — при заражении от больного легочной формой чумы (как среди животных, так и у человека), алиментарный — при употреблении в пищу мяса больных животных (заяц, верблюды).

Восприимчивость человека к чуме очень высокая, хотя при прочих равных условиях ей особенно подвержены дети и лица до 20 лет. После перенесенного заболевания остается стойкий иммунитет, поэтому повторных заболеваний практически не бывает, хотя такие случаи описаны.

Патогенез. Входными воротами инфекции могут быть кожа, слизистые оболочки глаз, дыхательный путей, ЖКТ. В зависимости от входных ворот возникают различные клинические формы заболевания, но при любой форме чума имеет выраженную тенденцию к генерализации процесса.

В месте внедрения возбудителя видимых изменений, как правило, не наблюдается. Но в 3–4 % случаев появляется подвижный инфильтрат, выступающий над поверхностью кожи, который позднее подвергается некрозу. Следующим этапом патогенеза является лимфогенное распространение возбудителя к месту его внедрения — регионарных лимфатических узлов. Лимфангиты, как правило, отсутствуют. В лимфатическом узле возбудитель вызывает геморрагическое воспаление, которое распространяется на соседние лимфоузлы, подкожную клетчатку до образования своеобразного конгломерата, который называется первичным бубоном (бубон первого порядка). В окружаю-

шей клетчатке скапливается большое количество геморрагического экссудата. В бубоне наблюдаются гиперплазия элементов ретикулоэндотелиальной системы, некрозы, нагноение, возбудитель размножается, накапливаясь в большом количестве. Поражаются окружающие кровеносные сосуды, выявляются инфильтрация, некротические изменения стенки сосудов, что способствует бактериемии. На стадии первичного бубона заболевание может остановиться, но чаще имеет тенденцию к дальнейшему прогрессированию. Первичные бубоны чаще всего возникают в паховой области, реже — шейной и подмышечной.

Прорвав защитный барьер лимфатических узлов, чумной микроб распространяется в другие лимфатические узлы, вызывая появление вторичных бубонов (бубонов второго порядка). Механизм распространения возбудителя гематогенный. В это же время вовлекается в процесс печень и селезенка. Это стадия генерализации — развивается вторично-септическая форма заболевания. Иногда генерализация процесса происходит в первые часы заболевания (первично-септическая форма). Гематогенно иерсиния заносится в легкие, где развивается вторичная чумная пневмония. Воздушно-капельный путь передачи обуславливает первично-легочную форму чумы. Развитию пневмонии способствует токсическое воздействие на легкие, которые являются для токсина местом наименьшей резистентности.

Больной чумой погибает от поражения сердечно-сосудистой системы (разрушение клеток эндотелия капилляров, дистрофические изменения в надпочечниках, приводящие к снижению количества адреналина, токсическая блокада адренорецепторов, как следствие — коллапс).

Эндотоксинемия обуславливает также образование тромбов в сосудах почек и других органах. Гепатомегалия сопровождается характерными изменениями печеночных проб. Значительно увеличивается селезенка вследствие выполнения барьерной функции на пути микроба.

Поражение ЦНС имеет токсический характер, поэтому клинические проявления его вариабельны. Но достаточно редко может развиваться, особенно у детей, специфический чумной менингит. Еще реже встречаются невриты.

Патологоанатомически выявляются геморрагическое поражение органов и тканей, выпот в серозные полости. В печени и почках некрозы, дистрофические изменения. В слизистой оболочке ЖКТ обнаруживаются кровоизлияния, некрозы, воспаление. В лимфатических узлах геморрагическое воспаление, некрозы или гнойное расплавление, огромное количество возбудителя. Вследствие поражения сосудов на коже выявляются геморрагические высыпания.

Клиника. В классификации чумы (табл. 1.47) клинические формы расположены в порядке возрастания их опасности для окружающих. Также следует отметить, что течение заболевания может переходить из одной формы в другую (например, из бубонной формы во вторично-септическую).

При кожной форме заболевания (наблюдается достаточно редко — 3–4 % случаев) в месте внедрения возбудителя возникает пятно, которое превращается в папулу, везикулу, пустулу, заполненную гнойно-геморрагическим содержимым, которая напоминает карбункул и отличается значительной болезненностью. После вскрытия пустулы образуется болезненная язва, покрытая темным струпом, окруженная воспалением. После заживления язвы остается рубец.

При бубонной форме чумы (до 80 %) появляются резко увеличенные болезненные лимфатические узлы (бубоны). Поражаются лимфоузлы, регионарные к входным воро-

там инфекции. Паховые бубоны возникают обычно при заражении вследствие укусов блох, подмышечные — если инфицирование произошло при контакте с зараженными животными и т. д. Появлению бубона предшествует резкая болезненность, позже начинают пальпироваться лимфатические узлы, которые могут значительно увеличиться (до 7–9 см). В процесс вовлекаются окружающие ткани.

Таблица 1.47

Классификация чумы (Г. П. Руднев, 1970)

По характеру распространения инфекции	По клиническим признакам
А. Преимущественно локализованные формы (с относительно мало выраженной диссеминацией)	1. Кожная 2. Бубонная 3. Кожно-бубонная
Б. Внутренне-диссеминированные или генерализованные формы	1. Первично-септическая 2. Вторично-септическая
В. Внешне-диссеминирующие формы	1. Первично-легочная 2. Вторично-легочная 3. Кишечная

Узлы сливаются в болезненные бугристые конгломераты. По мере увеличения бубона кожа над ним натягивается, становится гладкой, блестящей, появляется гиперемия, которая постепенно приобретает багрово-синюшную окраску. Плотный конгломерат лимфатических узлов постепенно размягчается, на 8-й день появляется флюктуация. В отсутствие терапии на 10–12-й день бубон вскрывается с отхождением гнойно-геморрагического содержимого с образованием медленно рубцующейся язвы, могут появляться длительно не заживающие свищи. При своевременно начатом лечении бубон претерпевает обратное развитие и рассасывается или склерозируется.

При кожно-бубонной форме соответственно сочетается появление первичного аффекта (язвы) и регионарного лимфаденита (бубона).

Температурная кривая при локализованных формах заболевания преимущественно неправильного типа с большими размахами в течение суток. Тяжесть заболевания определяется выраженностью интоксикации.

Кишечная форма чумы характеризуется болью в животе на фоне симптомов, характерных для начального периода заболевания. Появляется диарея, которая приобретает вид рисового отвара, напоминает стул при холере.

Вторично-легочная форма чумы развивается в 5–10 % случаев. Состояние больного ухудшается, температура тела вновь повышается до 40 °С, присоединяется резкая боль в груди, кашель с кровавистой мокротой. Объективные данные не соответствуют тяжести состояния больного, нарастает дыхательная недостаточность. Рентгенологически выявляется сегментарная пневмония, реже — полисегментарная.

Первично-легочная форма чумы является не только наиболее опасной в эпидемиологическом отношении, но и очень тяжелой формой заболевания. Г. П. Руднев (1972) выделил три периода в течении заболевания: начальное лихорадочное возбуждение, разгар заболевания и сопорозный (терминальный) период. Заболевание начинается внезапно, без prodroma. Появляется режущая боль в груди в результате вовлечения в процесс плевры, одышка (до 50 дыханий в минуту), кашель с отхождением вязкой стекловидной мокроты, которая быстро приобретает жидкую консистенцию, становится пенистой, ржаво-

го цвета, возможна значительная примесь крови. С эпидемиологической точки зрения наиболее опасен 2-й период, когда с мокротой во внешнюю среду выделяется огромное количество возбудителя. Объективно выявляются признаки очаговой или долевой пневмонии, не соответствующие тяжести заболевания. Прогрессирует одышка, нарастает цианоз, развивается сопорозное состояние. В отсутствие лечения продолжительность жизни больного после появления первых симптомов заболевания не превышает 2 сут.

Первично-септическая форма чумы (1–3 %) характеризуется коротким инкубационным периодом (не более 1 сут), кровоизлияниями в кожу и слизистые оболочки на фоне высокой лихорадки и выраженной интоксикации. Появляются кровавая рвота, понос, носовые и легочные кровотечения, гепатоспленомегалия, быстро нарастают явления ИТШ. Для этой формы заболевания характерно отсутствие воспалительных изменений кожи, лимфатических узлов и легких. Летальность при первично-септической форме высокая, возможна даже «внезапная смерть» (т. е. в первые часы заболевания).

Вторично-септическая форма чумы отличается тем, что картина сепсиса возникает на фоне бубонной (кожно-бубонной) формы заболевания.

Иногда выделяют фарингальную форму чумы при алиментарном или воздушно-капельном инфицировании. Характеризуется ангиной, бубонами в области тонзиллярных или шейных лимфатических узлов.

Диагностика. Для лабораторного подтверждения заболевания исследуют пунктат из бубона, кровь, мокроту, отделяемое язв, секционный материал, кровь и органы животных, воду, пробы почвы из нор грызунов. Применяются бактериоскопический и бактериологический методы. Эти же субстраты используют для заражения лабораторных животных (морских свинок, белых мышей). При микроскопии мазка обнаруживаются биполярно окрашенные грамтрицательные микробные клетки. Для посева используется агар Хоттингера, Мартена, кровяной агар, где уже через 12–24 ч появляются колонии в виде «битого стекла» или «кружевных платочков», после чего идентифицируют чистую культуру возбудителя.

Из серологических методов исследования применяются ИФА с моно- и поликлональными антителами, РСК, РПГА, РНГА; для быстрой и достоверной диагностики — ПЦР.

Все указанные выше обстоятельства необходимо учитывать при проведении антибактериальной химиотерапии.

Лечение. Основным методом лечения чумы является антибактериальная терапия. Прогностически важно раннее назначение антибиотиков. При генерализованных формах чумы эффект можно получить при начале терапии в первые 12–15 ч заболевания. Препаратом выбора на сегодняшний день является стрептомицин (табл. 1.48). Длительность терапии 10 дней.

При развитии менингита применяется хлорамфеникол внутривенно в дозе 75 мг/кг/сут в 4 введения, а после клинического улучшения — внутрь 75 мг/кг/сут в 4 приема. Общая продолжительность лечения не менее 10 дней.

Большое значение в лечении чумы занимает дезинтоксикационная терапия. Вводятся кристаллоидные и коллоидные растворы в соотношении 2:1 из расчета 60–80 мл/кг/сут. Показано введение сухой или нативной плазмы крови. Одновременно с инфузионной терапией вводятся диуретики (лазикс, фуросемид). Сердечно-сосудистые препараты назначаются по показаниям. Больной нуждается в витаминах группы В (В₁, В₂, В₆), аскорбиновой кислоте, витамине К.

Таблица 1.48

Принципы антибактериальной химиотерапии при чуме

Антибактериальное средство	Суточная доза		Способ и кратность введения
	Взрослые, г	Дети, мг/кг	
Препараты выбора			
Стрептомицин	2	20–30	В/в, в/м в 2 введения
Гентамицин	5 мг/кг	7,5	В/в, в/м в 3 введения
Альтернативные препараты			
Тетрациклин	2–4	25–50, но не более 1 г (старше 8 лет)	Внутрь в 4 приема
Доксициклин	2	5 внутрь (старше 8 лет)	В/в, внутрь в 2 введения/приема
Хлорамфеникол	2–4	75–100	В/в, внутрь в 4 введения/приема
Ципрофлоксацин	0,8 1	—	В/в в 2 введения Внутрь в 2 приема

При тяжелом течении заболевания применяется оксигенотерапия, глюкокортико-стероиды, плазмаферез.

При нагнаивании бубонов показано хирургическое лечение.

Выписка из стационара при чуме осуществляется не ранее 4 нед. после выздоровле-ния при бубонной форме заболевания и 6 нед. — при легочной. Обязательным является наличие отрицательных посевов крови, мокроты, пунктатов из бубонов на 3, 4 и 6-й дни после окончания антибактериальной терапии.

При лечении больных чумой необходимо помнить об экстренной профилактике с применением антибиотиков (стрептомицин или доксициклин). Такие меры обяза-тельно проводятся всем контактным с больными чумой или вещами, бывшими в окру-жении больного. Курсовые дозы антибиотиков при этом ниже по сравнению с дозами лечения больных за счет снижения длительности курса до 5–7 дней.

Диспансерное наблюдение за реконвалесцентами устанавливается сроком на 3 мес.

Профилактика. Основой профилактики являются противоэпидемические ме-роприятия по выявлению и ликвидации очага чумы:

- эпизоотологическое обследование территории;
- борьба с грызунами, блохами;
- ветеринарное наблюдение за верблюдами;
- госпитализация больных;
- изоляция лиц, соприкасавшихся с больными, и проведение им экстренной профилактики доксициклином по 0,1 г 2 раза в сутки в течение 7 дней;
- вакцинация живой сухой вакциной (штамм EV, вводится внутрикожно по 0,1 мл в область дельтовидной мышцы) жителей населенного пункта, где были выявлены больные чумой.

1.4.2. Туляремия

Определение. Туляремия — зоонозная природно-очаговая болезнь с трансмиссивным механизмом передачи. Характеризуется общей интоксикацией, изменениями в месте входных ворот инфекции, поражением регионарных лимфатических узлов.

Этиология. Возбудителем туляремии является *Francisella tularensis*, биовар *tularensis*. Мелкая грамотрицательная неподвижная палочка, размером 0,3–0,5 мкм, без спор. Благоприятными условиями для роста являются температура 37 °C и pH 6,7–7,2 в аэробных условиях. Факультативный анаэроб, плохо растет на питательных средах. Культивируется на обогащенных средах (кровяной агар, среды, содержащие яичный желток, глюкозу, цистеин). Устойчива во внешней среде. При температуре 0–4 °C может сохраняться в воде или почве до 6–9 мес., в органах павших животных — 2–3 мес., в шкурах животных — до 40 дней. Быстро погибает под действием прямых солнечных лучей (за полчаса), различных дезинфицирующих растворов и высокой температуры. *Francisella* при кипячении погибает в течение 1–2 мин, при 60 °C — через 5–10 мин. Чувствительна к дезинфицирующим средствам. Растворы хлорамина, хлорная известь убивают ее в течение 3–5 мин. Малоустойчива к УФО, высушиванию. По отношению к эритромицину циркулирует два варианта: устойчивый и чувствительный.

Francisella tularensis относится к внутриклеточным паразитам, обитает в фагоцитах, подавляя их способность убивать чужеродные клетки. Обладает набором факторов патогенности: капсула, угнетающая фагоцитоз, нейраминидаза, которая способствует прикреплению бактерии к клеткам-мишеням и, как и все грамотрицательные виды, эндотоксин, вызывающий при разрушении микробной клетки общие симптомы интоксикации в организме человека. Кроме того, у туляремийной палочки обнаружены рецепторы, связывающиеся с Fc-фрагментом антител класса IgG, что нарушает активность системы комплемента и макрофагов.

F. tularensis в вирулентной форме (с капсулой) имеет два типа антигенов: О (соматический) и Vi (капсульный антиген). О-антиген сходен с таким же антигеном у бруцелл (возбудители бруцеллеза) и иерсиний. Потеря капсулы и Vi-антигена приводит к утрате вирулентности. Такие «инвалиды» уже не способны вызвать сколько-нибудь серьезное заболевание, ибо в процессе взаимодействия с иммунной системой человека благополучно ею уничтожаются.

Эпидемиология. Туляремия распространена в странах Европы (в т. ч. России), Азии (Япония), Северной Америки и Африки. Эпизоотические и эпидемиологические особенности туляремии связаны с естественной зараженностью ее возбудителем около 125 видов позвоночных животных, преимущественно представителей отряда грызунов. Среди этих животных есть весьма восприимчивые и чувствительные к туляремийной бактерии.

Поэтому в их популяциях периодически возникают массовые эпизоотии, на фоне которых наблюдаются заболевания людей, принимающие при наличии соответствующих предпосылок характер эпидемических вспышек.

Источником инфекции и резервуаром возбудителя в природе являются больные животные. В основном это мелкие млекопитающие: водяная и обыкновенная полевки, водяная крыса, некоторые виды песчанок, хомяки, ондатры, зайцы и др. От диких грызунов могут заражаться синантропные.

Заражение человека происходит несколькими путями:

- трансмиссивный — через клещей (главным образом иксодовых) и летающих кровососущих двукрылых (комары и слепни, блох, оленьи мухи);

- контактный — при укусе грызунов, через поврежденную кожу при контакте с большими животными, снятии с них шкур и слизистые оболочки (конъюнктиву);
- воздушно-пылевой — через слизистые оболочки дыхательных путей при вдыхании контаминированной возбудителем пыли во время обмолота хлебов, перевозки соломы, сушке зерна;
- пищевой — при употреблении в пищу загрязненных испражнениями грызунов продуктов;
- водный — при употреблении необеззараженной воды и купании в водоемах.

Среди заболевших туляремией сельские жители составляют около $\frac{1}{3}$, а жители городов — $\frac{2}{3}$. Это объясняется ослаблением внимания к вакцинации городских жителей, которые выезжают за город на охоту, для работы на садовых и огородных участках.

Патогенез. Для развития болезни при внедрении в кожу или аспирационным путем достаточно нескольких жизнеспособных микроорганизмов, а при инфицировании через рот нужно более 100 микробных клеток. Возбудитель в области входных ворот размножается и вызывает воспалительную реакцию. По лимфатическим сосудам достигает лимфатических узлов, где вызывает воспаление. Таким образом, формируется бубон — увеличенный и воспаленный лимфатический узел, где микробы размножаются (фагоциты при столкновении с этими бактериями не могут осуществить свою защитную функцию), частично гибнут, выделяя эндотоксин, который и вызывает явления общей интоксикации. Возбудитель может гематогенно диссеминироваться. Развивается генерализованное увеличение лимфатических узлов, возможны гранулемы (уплотнения) и некротические язвы в различных органах и тканях (печень, селезенка, легкие).

После перенесенного заболевания остается стойкий пожизненный иммунитет.

Клиника. В зависимости от механизма инфицирования развиваются следующие формы заболевания: бубонная, язвенно-бубонная (кожно-бубонная), глазобубонная, ангинозно-бубонная, кишечная, легочная, генерализованная (септическая).

Бубонная форма — это наиболее частая форма (50–70 % случаев). Иногда воспалительные изменения на коже в месте входных ворот выражены слабо или остались незамеченными (при позднем поступлении больного), в этих случаях говорят о бубонной форме. При язвенно-бубонной (кожно-бубонной) форме в месте внедрения возбудителя появляется сначала узелок, который быстро превращается в везикулу. Везикула вскрывается, и на ее месте образуется неглубокая болезненная или зудящая язва с серозно-гнойным отделяемым на фоне воспалительных изменений кожи. Глазобубонная форма встречается редко (1–2 % случаев), возникает при внедрении возбудителя через конъюнктиву глаза и характеризуется односторонним кератоконъюнктивитом. При ангинозно-бубонной форме (1 %) возникает одностороннее поражение миндалин в виде ангины (катаральной, дифтеритической, некротической) и подчелюстного или шейного лимфаденита. Абдоминальная форма заболевания развивается при алиментарном пути инфицирования. Характерно поражение мезентериальных лимфатических узлов, которое сопровождается выраженной болью в животе. Легочная форма возникает при аспирационном инфицировании и проявляется пневмонией, отличается тяжелым течением с выраженным токсикозом. Генерализованная форма протекает без локальных очагов поражения с выраженной интоксикацией, септической лихорадкой, нередко волнообразной.

Диагностика. Для лабораторной диагностики применяют серологические реакции и кожную аллергическую пробу. При постановке РА в качестве антигена используют взвесь туляремийных бактерий, убитых формалином. Диагностическим считается

титр 1:100 и более, РПГА обычно положительная со 2-й недели. Ответ на 3–5-й день болезни бывает положительным при использовании кожно-аллергической пробы. Проба специфична. Тулярин вводят внутрикожно по 0,1 мл в среднюю треть предплечья. Оценивают реакцию через 24–48 ч. Положительной она считается при наличии красноты и инфильтрата.

Для выделения возбудителя используют биологическую пробу на белых мышах. Этим методом исследуют органы животных, членистоногих, гидробионтов, воду, различные субстраты окружающей среды и материал от человека. Животные гибнут от туляремии на 3–4-е сутки, реже — позднее. Из органов павших биопробных животных делают мазки-отпечатки и посевы на желточную среду.

Лечение. В лечении больных туляремией применяют целый ряд антибактериальных препаратов (табл. 1.49), которые назначаются при всех клинических формах заболевания.

Таблица 1.49

Принципы антибактериальной химиотерапии при туляремии

Антибактериальное средство	Суточная доза		Способ и кратность введения
	Взрослые, мг/кг	Дети, мг/кг	
Препараты выбора			
Стрептомицин	15–20	30–40	В/в, в/м в 2 введения
Гентамицин	5–6	5	В/в в 3 введения
Альтернативные препараты			
Хлорамфеникол	50–100	50–100	В/в, внутрь в 4 введения/приема
Тетрациклин	2 г	—	Внутрь в 4 приема

Длительность терапии 10–14 дней (при сохранении лихорадки может быть увеличена до 5–7-го дня нормальной температуры тела).

Альтернативные препараты (хлорамфеникол и тетрациклин) применяются у пациентов с непереносимостью аминогликозидов, но следует отметить, что они оказывают бактериостатическое действие, что обуславливает более частые рецидивы при их приеме.

Проводится дезинтоксикационная и оксигенотерапия, по показаниям вводятся сердечные средства. При флюктуации бубонов рекомендуется аспирация содержимого с последующим наложением асептической повязки с 1% тетрациклиновой и 1% левомицетиновой мазью.

При глазной форме закапывают в конъюнктивальный мешок 5–10% раствор сульфацил-натрия 3 раза в сутки. При ангинозно-бубонной форме применяется полоскание горла раствором фурацилина 1:5000 3 раза в сутки.

Выписывают из стационара после полного выздоровления. Наличие нерассосавшихся бубонов не является противопоказанием для выписки.

Профилактика. Основой профилактики туляремии является ограничение контактов и борьба с грызунами, а также соблюдение правил техники безопасности при работе на складах, в амбарах и зернохранилищах. На энзоотичных по туляремии территориях проводят специфическую профилактику населения сухой живой проти-

вотуляремийной вакциной. Вакцинацию проводят лицам старше 6 лет однократно накожным методом на наружной поверхности средней трети плеча. Ревакцинацию осуществляют последующие каждые 5 лет.

1.4.3. Сибирская язва

Определение. Сибирская язва — острое инфекционное заболевание из группы зоонозов, характеризующееся лихорадкой, поражением лимфатического аппарата, интоксикацией, протекает в виде кожной, редко кишечной, легочной и септической форм.

Этиология. Возбудитель сибирской язвы — сибиреязвенная палочка (*Bacillus anthracis*) принадлежит к семейству *Bacillaceae*, роду *Bacillus*. Это неподвижная, грамположительная палочка, которая может находиться в двух формах — вегетативной и споровой. Вегетативные формы сибирской язвы являются малоустойчивыми: они не выдерживают длительного нагревания и погибают при температуре 55 °C в течение 40 мин, при 60 °C — в течение 15 мин, при 75 °C — за 1 мин. При температуре –24 °C сохраняют свою жизнеспособность до 12 дней.

Споры возбудителя сибирской язвы отличаются высокой устойчивостью: гибнут при действии пара под давлением при температуре 110 °C в течение 5 мин, в сухожаровом шкафу при 120–140 °C — в течение 2–3 ч, при воздействии прямого солнечного света погибают через 20 дней и более, не разрушаются при кипячении в течение 60 мин. В высушенном состоянии они сохраняются более 40 лет. Высокая устойчивость спор возбудителя сибирской язвы обуславливает их длительное сохранение во внешней среде. В 5% растворе фенола споры погибают через 40 мин, в 5% растворе лизола — в течение 6 дней, в 10% растворе хлорамина — через 14 ч, в осветленном растворе хлорной извести, содержащем 5 % активного хлора, — через 1 ч.

У сибиреязвенной палочки обнаружено два фактора агрессии: капсула и экзотоксин. Капсула обладает только антифагоцитарным свойством. Капсульные формы бацилл характерны для патогенных штаммов возбудителя и обычно обнаруживаются в организме больных и свежих трупах. Сибиреязвенный экзотоксин состоит из двух факторов — воспалительного (он же протективный антиген) и летального. Токсин обладает иммунодепрессивными свойствами и играет ведущую роль в патогенезе сибиреязвенной инфекции и формировании специфического иммунитета.

Эпидемиология. Источником инфекции для человека являются больные животные. Наиболее восприимчивы к сибирской язве козы, овцы, коровы, буйволы, верблюды, лошади, ослы, олени и травоядные дикие животные. Заболевание в большинстве случаев протекает у них как острая септикопиемия с летальностью 75–100 %. Менее восприимчивы свиньи. Собаки, кошки и дикие хищные животные редко болеют сибирской язвой. Больные животные заразны в течение всего периода болезни, выделяя возбудителя во внешнюю среду с мочой, калом, кровавистой мокротой. После их гибели заразными являются все органы и ткани, в т. ч. шкуры, шерсть, рога, копыта, кровь. Труп павшего от сибирской язвы и нескрытого животного заразен в течение 7 сут. При закапывании трупов животных вегетативные формы сибирской язвы начинают образовывать споры, которые сохраняются в почве в жизнеспособном состоянии десятки лет (до 100).

Пути передачи сибиреязвенной инфекции: контактный (от источника инфекции через факторы передачи — мясо, кожу, вещи, предметы обихода), аэрогенный (воздушно-пылевой) и алиментарный. Факторами передачи являются мясопродукты и сы-

рье (кожа, шерсть, щетина, кости). Резервуаром возбудителя сибирской язвы в природе служит инфицированная почва.

В подавляющем большинстве случаев заражение человека сибирской язвой происходит в результате внедрения возбудителя через поврежденную кожу при убое и разделке туш больных животных. Восприимчивость людей относительно невысокая при заражении через поврежденные кожные покровы (заболевает около 20 % лиц, имеющих риск заражения) и всеобщая при воздушно-пылевом пути передачи.

Патогенез. Попавшие в организм через входные ворота (поврежденные кожные покровы, слизистые оболочки дыхательного и пищеварительного тракта), споры возбудителя сибирской язвы захватываются фагоцитами, вместе с ними мигрируют по лимфатическим путям в регионарные лимфатические узлы, где обнаруживаются уже через 3–4 ч после инфицирования. В лимфатических узлах споры прорастают в вегетативные клетки, которые интенсивно размножаются с образованием капсулы, обладающей антифагоцитарной активностью (стимулирует апоптоз макрофагов). Вегетативные клетки микроба при размножении выделяют экзотоксин, который через лимфатическую систему поступает в кровь, вызывая интоксикацию. В месте внедрения токсин, связанный с липидной оболочкой возбудителя, обуславливает местное поражение ткани и развитие отека — одного из основных признаков кожной формы болезни. При этом в местах размножения сибиреязвенного возбудителя (кожа, слизистые оболочки, лимфатические узлы) наблюдается выраженное серозно-геморрагическое воспаление с геморрагическим пропитыванием тканей и последующим формированием коагуляционного некроза.

При недостаточности барьерной функции лимфатических узлов возникает прорыв инфекции в кровь и диссеминация процесса, сопровождающаяся высокой концентрацией возбудителя и токсина в крови, что, как правило, приводит к ИТШ. Гемодинамические нарушения при этом представлены резким полнокровием вен и капилляров, стазом и тромбозом капилляров, явлениями некробиоза в тканях и органах (легкие, желудок, кишечник, сердце, мозговые оболочки, почки, брыжеечные лимфатические узлы).

Диссеминированный процесс чаще наблюдается в тех случаях, когда входными воротами инфекции являются верхние дыхательные пути, глотка или пищевод, где развитые лимфатическая и кровеносная системы позволяют возбудителю быстро прорываться в кровяное русло. Частично замкнутая лимфатическая система легких способствует преимущественному их поражению, основной механизм которого — повреждение эндотелия, возникающее в результате активации нейтрофилов, прилипающих к эндотелиальной поверхности и освобождающих медиаторы воспаления. На этом фоне легко развивается микроэмболизация капилляров, а активированные нейтрофилы мигрируют через сосудистый эндотелий в интерстиций. Вода, электролиты, альбумин также проходят в ткани, нарушая газообменную функцию легких.

При алиментарном пути заражения местные нарушения микроциркуляции в ЖКТ ведут к патологической проницаемости слизистой оболочки кишечника, транслокации бактерий и токсинов в мезентериальные лимфатические сосуды, портальную систему, а затем в систему общей циркуляции, обуславливая развитие генерализованного процесса.

Клиника. Карбункулезная форма начинается с появления на коже в месте внедрения возбудителя красного зудящего пятнышка, похожего на укус насекомых (1–3 мм в диаметре). В течение суток зуд усиливается, а пятнышко последовательно трансформируется в папулу медно-красного цвета (диаметром 2–5 мм), а затем — в пузырек, наполненный серозным или геморрагическим содержимым (везикула). При расчесывании и повреждении пузырька или самопроизвольно он вскрывается, содержимое

подсыхает, и на его месте образуется язвочка с четким плотным дном. Характерным для сибиреязвенного поражения кожи является абсолютное отсутствие болезненности в зоне некроза и вокруг него даже при уколе иглой.

Эдематозная форма встречается относительно редко, процесс при этом преимущественно локализуется на лице и шее. Особенность этой формы заключается в развитии больших отеков без наличия видимого карбункула. Буллезная форма сибирской язвы встречается редко. У больных в месте входных ворот образуются пузыри, наполненные геморрагической жидкостью. Эризипелоидная (рожистоподобная) форма по своему клиническому течению напоминает буллезную рожу: на фоне выраженного безболезненного отека формируются многочисленные пузыри, наполненные серозным содержимым.

Легочная форма болезни возникает как результат диссеминации возбудителя при кожной форме болезни или как результат ингаляционного заражения. Кишечная форма имеет место при алиментарном заражении (при употреблении инфицированного мяса). Менингоэнцефалитическая форма может быть первичным проявлением болезни или вариантом генерализованного процесса. Глоточная форма сибирской язвы напоминает дифтерию ротоглотки или язвенно-некротическую ангину.

Диагностика. При кожной форме сибирской язвы исследуют содержимое везикул, карбункулов, отделяемое язвы или отторгнутый ступ. Перед взятием материала у постели больного (желательно до начала антибактериальной терапии) необходимо осторожно очистить спиртом кожу вокруг пораженного места и поверхность карбункула. Венозную кровь засевают на питательную среду (агар или бульон Хоттингера) в объеме 1–2 капли. Также делают два тонких мазка на предметных стеклах.

Кожная аллергическая проба с антраксином может быть положительной уже с первых дней заболевания, а у подавляющего числа больных — с конца 1-й недели заболевания.

Лечение. Все больные сибирской язвой независимо от клинической формы, а также подозрительные на это заболевание подлежат госпитализации в инфекционные отделения больниц в отдельные палаты. Палата подлежит ежедневной влажной дезинфекции раствором сулемы (1:500) в смеси с 3% раствором фенола. перевязочный материал сжигают. Все выделения больных дезинфицируют.

В основе терапии сибирской язвы — назначение антибиотиков (пенициллины, тетрациклины, цефалоспорины, эритромицин, гентамицин, фторхинолоны) в сочетании с противосибиреязвенным иммуноглобулином (табл. 1.50). В последние годы описаны штаммы сибирской язвы, резистентные к пенициллину. В лабораторных условиях выявлена также устойчивость *B. anthracis* к ко-тримоксазолу, цефуроксиму, цефотаксиму, азтреонаму и цефтазидиму.

Таблица 1.50

Принципы антибактериальной химиотерапии при сибирской язве

Заболевание, возбудитель	Рекомендуемые препараты	Препараты резерва
Сибирская язва <i>Bacillus anthracis</i>	<i>Кожная форма</i> Ципрофлоксацин по 0,5 г внутрь 2 раза в сутки в течение 7–10 дней. <i>Легочная и септическая формы</i> Пенициллин по 5 000 000 ЕД внут- ривенно 4 раза в сутки до купиро- вания симптомов болезни	Пенициллин по 1 000 000 ЕД 4 раза в сутки внутримы- шечно до исчезновения отека в области язвы, затем ампициллин или оксацил- лин по 0,5 г внутрь 4 раза в сутки в течение 7–10 дней

При кожных формах сибирской язвы больным с легким течением заболевания (незначительный отек в месте входных ворот, отсутствие тенденции к быстрому увеличению карбункула, минимальная интоксикация) пенициллин вводят по 3 000 000—8 000 000 ЕД в сутки в течение 7—10 дней. Клинический эффект при легкой форме сибирской язвы наступает спустя 24—48 ч. При средней и тяжелой формах (выраженный отек, обширная зона некроза кожи с обильным серозным или геморрагическим отделяемым из пузырей, явления интоксикации) доза пенициллина должна быть увеличена до 7 000 000—12 000 000 ЕД в сутки при 6—8-кратном введении. Первую дозу (1 000 000 ЕД) обычно вводят внутривенно. Продолжительность курса зависит от терапевтического эффекта, но должна быть не менее 7—10 сут.

При генерализованных формах дозу пенициллина увеличивают до 16 000 000—20 000 000 ЕД. При непереносимости пенициллина либо отсутствии эффекта можно применять левомицетин (по 0,5 г 4 раза в сутки, 7—10 дней), гентамицин (по 0,08 г 3 раза в сутки, 7—10 дней), тетрациклин (по 0,5 г 4 раза в сутки, 7—10 дней), доксициклин (в 1-й день — по 0,2 г 4 раза, в дальнейшем — по 0,1 г 4 раза в сутки).

В последнее время для этиотропной терапии сибирской язвы предлагают использовать фторхинолоны (ципрофлоксацин по 0,5 г 2 раза в сутки).

Имеется информация, что сочетанная антибиотикотерапия, в частности внутривенное введение ципрофлоксацина, рифампицина и клиндамицина, у 6 из 10 служащих США, заболевших сибирской язвой, вызвала положительный эффект при специфической сибиреязвенной пневмонии (на ранней стадии болезни). При генерализованных формах болезни прогноз всегда остается сомнительным даже при адекватном лечении.

Противосибиреязвенный иммуноглобулин вводят внутримышечно однократно, сразу же по установлении диагноза, в суточных дозах, определяемых тяжестью течения заболевания: при легкой форме — 20 мл, средней тяжести — 30—40 мл и тяжелой — 60—80 мл. При крайне тяжелой форме и сепсисе противосибиреязвенный иммуноглобулин вводят без определения чувствительности под прикрытием внутривенного введения преднизолона (90—120 мг). Иммуноглобулин вводят внутримышечно через 30 мин после преднизолона в теплом виде (36 °C).

Кожные проявления сибирской язвы лечатся открытым способом без наложения каких-либо повязок.

При тяжелой форме сибирской язвы и сибиреязвенном сепсисе с выраженными явлениями интоксикации и развитием ИТШ показана инфузионная терапия с применением препаратов гемодинамического и дезинтоксикационного действия: реополиглюкин, альбумин. Объем вводимой жидкости определяется на основании показателей водно-электролитного баланса, кислотно-основного состояния. Назначается глюкокортикостероидная терапия (до 400—800 мг преднизолона в сутки). Показаны средства, улучшающие реологические свойства крови (пентоксифиллин 2 мг/кг/сут, гепарин 50—100 ЕД/кг/сут), ингибиторы протеолитических ферментов (контрикал 1000 ЕД/кг/сут), поляризующая смесь (10% раствор глюкозы 400 мл, инсулин 10 ЕД, 7,5% раствор калия хлорида). При критическом снижении АД показан дофамин. Проводят также оксигенотерапию, применяют методы экстракорпоральной детоксикации.

Выписка больных с кожной формой сибирской язвы возможна после отпадения струпа, эпителизации и рубцевании язв. При септической форме выписку проводят после клинического выздоровления.

Профилактика. Основой профилактики сибирской язвы является ликвидация заболеваний среди сельскохозяйственных животных. Для дезинфекции меховых

изделий и шерсти необходимо применять пароформалиновый способ камерной дезинфекции. За лицами, контактировавшими с больными животными или другим инфицированным биологическим материалом, устанавливается медицинское наблюдение в течение 14 сут. Трупы умерших от сибирской язвы хоронят в цинковых гробах или покрывают полотном, смоченным 2% раствором хлорамина, после чего укладывают слой опилок, обильно смоченных 25% раствором хлорной извести. Возможна химиопрофилактика ципрофлоксацином по 0,5 г или доксициклином по 0,1 г 1 раз в день в течение 4 нед. Специфическая профилактика проводится сухой живой вакциной.

1.4.4. Рожа

Определение. Рожа — инфекционная болезнь, протекающая в острой и хронической формах, вызываемая β -гемолитическим стрептококком группы А и характеризующаяся очаговым серозным или серозно-геморрагическим воспалением кожи, слизистых оболочек, лихорадкой и общетоксическими проявлениями. Заболевание имеет склонность к рецидивирующему течению.

Этиология. Возбудителем рожи чаще всего является β -гемолитический стрептококк группы А, с которым также связано заболевание ангиной, скарлатиной, ревматизмом и др. Он является факультативным анаэробом, устойчивым к воздействию факторов внешней среды, погибает при нагревании до 56 °С через 30 мин. Стрептококки группы А могут сохраняться на предметах, окружающих больного, и в пыли несколько дней.

Эпидемиология. Инфицирование при роже может происходить экзогенным и эндогенным путями.

При экзогенном инфицировании β -гемолитическим стрептококком группы А источником инфекции являются как больные с разнообразными стрептококковыми инфекциями (рожа, ангина, скарлатина и др.), так и здоровые бактерионосители. Основной механизм передачи — контактный (микротравмы, потертости, опрелость кожи и др.). Значение имеет и воздушно-капельный механизм передачи стрептококка с первичным поражением носоглотки и последующим заносом микроба на кожу руками, а также лимфогенным и гематогенным путем.

Возможно и эндогенное распространение инфекции — лимфогенное и гематогенное проникновение стрептококка в кожу из имеющихся в организме очагов инфекции (например, хронический тонзиллит), а также формирование периодически обостряющегося очага инфекции (в коже, лимфатических узлах) непосредственно в месте развития рецидивов.

Больные рожей малоконтагиозны. Женщины болеют рожей чаще мужчин, особенно рецидивирующей формой заболевания. Рожа характеризуется отчетливой летне-осенней сезонностью.

Патогенез. Рожа протекает обычно на фоне выраженной сенсибилизации к β -гемолитическому стрептококку, а также аутоенсибилизации к антигенам кожи, что позволяет относить ее к инфекционно-аллергическим заболеваниям с наличием в патогенезе инфекционно-токсического и аллергического компонентов. Инфекционно-аллергический и иммунокомплексный механизмы воспаления при роже обуславливают его серозный или серозно-геморрагический характер. Присоединение гнойного воспаления свидетельствует об осложненном течении болезни.

Однако все эти факторы даже при их сочетании не всегда приводят к заболеванию рожей. Считается, что при инфицировании стрептококком болезнь развивается лишь у лиц, имеющих к ней врожденную или приобретенную предрасположенность. При отсутствии предрасположенности внедрение стрептококка в кожу приводит обычно к развитию банального гнойного воспаления или заболевание не возникает вовсе. По мнению некоторых авторов, индивидуальная предрасположенность к роже определяется способностью организма к развитию аутоиммунных реакций к антигенам кожи. На этом фоне заражение стрептококком приводит к рожистому воспалению.

Иммунитет после перенесенного заболевания не возникает.

Клиника. Клиническая картина рожи состоит из симптомов интоксикации и местных проявлений (табл. 1.51).

Таблица 1.51

Клиническая классификация рожи

Критерий	Клинические проявления
По характеру местных проявлений	Эритематозная, эритематозно-буллезная, эритематозно-геморрагическая, буллезно-геморрагическая
По степени тяжести	I — легкая; II — среднетяжелая; III — тяжелая
По кратности течения	Первичная, повторная (возникающая через 2 года после перенесенной первичной, имеет иную локализацию местного воспалительного процесса), рецидивирующая. При наличии не менее трех рецидивов рожи за год целесообразно определение «часто рецидивирующая рожа»
По распространенности местных проявлений	Локализованная, распространенная (мигрирующая), метастатическая рожа с появлением отдаленных друг от друга очагов воспаления
Осложнения рожи	Местные, общие
Последствия рожи	Стойкий лимфостаз (лимфатический отек, лимфедема), вторичная слоновость (фибрдема)

Инкубационный период при роже колеблется от нескольких часов до 3–5 дней. По данным некоторых авторов, примерно в 6 % случаев заболеванию предшествует продромальный период, который проявляется общей слабостью, разбитостью, недомоганием, снижением работоспособности. Однако у подавляющего большинства больных заболевание начинается остро.

Начальный период болезни характеризуется быстрым развитием симптомов интоксикации, которые более чем у 50 % больных на период от нескольких часов до 1,5–2 сут опережают местные проявления болезни.

Наиболее ранними и частыми симптомами общей интоксикации являются головная боль, общая слабость, разбитость, озноб, мышечная боль. Примерно у $\frac{1}{3}$ больных бывает тошнота и рвота. Уже в первые часы заболевания температура тела повышается до 38–40 °С. На участках кожи в области будущих проявлений воспаления отмечается чувство распирания, жжения, неинтенсивная боль, боль в области регионарных лимфатических узлов.

Период разгара заболевания наступает от нескольких часов до 1,5–2 сут от первых симптомов болезни. Обычно период разгара заболевания совпадает с появлением мес-

тных изменений на коже. Чаще всего воспалительный процесс локализуется на коже нижних конечностей, реже на лице (рис. 1.13 — см. цветную вклейку) (чаще у мужчин), верхних конечностях, области молочной железы, промежности.

Своего максимума в период разгара достигает интоксикация и лихорадка, которая при неосложненном течении рожи и своевременно начатом лечении не превышает 5–7 сут.

При всех формах болезни у большинства больных отмечается регионарный лимфаденит.

В период реконвалесценции исчезают интоксикация, местные проявления, нормализуется температура тела. Острые местные проявления болезни сохраняются от 5–8 сут при эритематозной форме до 12–18 сут и более при геморрагических формах. Исчезновение интоксикации и нормализация температуры при роже происходят раньше, чем уходят местные проявления.

В период от нескольких недель до нескольких месяцев после перенесенной рожи могут оставаться остаточные явления: пастозность, пигментация кожи, застойная гиперемия, отечный синдром, плотные сухие корки на месте булл.

Эритематозная форма рожи. Наиболее распространенная форма болезни, которая может быть как самостоятельной формой, так и начальной стадией развития других форм заболевания, при которых местные изменения начинаются с возникновения эритемы.

Вначале на коже появляется небольшое красное или розовое пятно, которое в течение нескольких часов увеличивается и превращается в характерную рожистую эритему. Окраска эритемы варьирует от розового до интенсивно красного цвета. Эритема имеет четкие неровные (в виде языков, зубцов) границы. Кожа в области эритемы инфильтрирована, болезненна при пальпации, напряжена, горячая на ощупь. В области очага воспаления ощущается жжение, иногда зуд. Края эритемы могут быть инфильтрированы и возвышаться в виде «периферического валика». Наряду с гиперемией и инфильтрацией кожи развивается ее отек, распространяющийся за пределы эритемы. Степень отека зависит как от интенсивности воспалительного процесса, так и от особенностей локализации местных поражений — наиболее выражен в местах с развитой подкожной клетчаткой.

Эритематозно-буллезная рожа развивается в сроки от нескольких часов до 2–5 сут от начала заболевания. На фоне рожистой эритемы появляются пузыри (буллы) различных размеров, содержащие светлую и прозрачную жидкость. Развитие булл связано с повышенной экссудацией в очаге воспаления и отслойкой эпидермиса от дермы скопившейся жидкостью. При разрыве пузырей или при их повреждении из них истекает экссудат. На месте булл возникают эрозии. При сохранении целостности пузырей они постепенно спадаются с образованием корок.

Эритематозно-геморрагическая рожа развивается на фоне эритематозной рожи в 1–3 сут от начала заболевания. Характеризуется развитием в коже на фоне эритемы кровоизлияний различного размера — от небольших петехий до обширных геморрагий.

Буллезно-геморрагическая рожа развивается из эритематозно-буллезной или эритематозно-геморрагической в результате глубокого повреждения капилляров и кровеносных сосудов сетчатого и сосочкового слоев дермы. Буллезные элементы при данной форме рожи заполнены геморрагическим и фибринозным экссудатом. Одновременно возникают обширные кровоизлияния в кожу в области эритемы. Пузыри бывают различного размера и обычно имеют темную окраску.

Критериями тяжести рожи являются выраженность интоксикации и распространенность местного процесса.

Легкая (I) форма рожи протекает с незначительной интоксикацией на фоне субфебрильной температуры (как правило температура тела не превышает 38 °С и держится от

1 до 3 дней). Местный процесс при легкой форме рожи носит характер локализованной (чаще эритематозной) формы.

Среднетяжелое (II) течение рожи характерно для подавляющего большинства больных и характеризуется выраженной интоксикацией. При данной форме заболевания отмечается лихорадочная реакция (до 38–40 °С), общая слабость, головная боль, озноб, мышечная боль, разбитость, тошнота, иногда — рвота, тахикардия. Местный процесс имеет как локализованный, так и распространенный характер (захватывает две анатомические области).

Тяжелое (III) течение рожи характеризуется ярко выраженными симптомами интоксикации: потрясающий озноб, интенсивная головная боль, резкая общая слабость, тошнота, повторная рвота, гипертермия (более 40 °С), значительная тахикардия. В отдельных случаях возможны кратковременное нарушение сознания, бред, явления менингизма, судороги, развитие острой сердечно-сосудистой недостаточности.

Распространенная буллезно-геморрагическая с обширными пузырями рожа считается тяжелой даже в отсутствие выраженной интоксикации и лихорадки.

Рожа имеет тенденцию к хронически рецидивирующему течению. Рецидивы при роже могут быть ранние (в течение года после перенесенной первичной рожи) и поздние (спустя год и более после предыдущего эпизода рожи) с той же локализацией местного воспалительного процесса. Обычно рецидивирующая рожа протекает на фоне разных сопутствующих состояний, сопровождающихся нарушением трофики кожи, снижением ее барьерных функций, местным иммунодефицитом (хроническая венозная недостаточность, грибковые поражения кожи, опрелости, ссадины, потертости и др.). Большое значение для формирования рецидивирующей рожи имеют и фоновые заболевания, такие как хроническая ЛОР-инфекция, ожирение, сахарный диабет.

Осложнения рожи могут быть местными и общими.

К местным осложнениям рожи относят абсцессы, флегмоны, некрозы кожи, пустулизацию булл, флебиты, тромбофлебиты, лимфангиты, периадениты. Наиболее часто осложнения возникают у больных буллезно-геморрагической рожей. При тромбофлебитах чаще поражаются подкожные вены голени, реже — глубокие. Лечение данных осложнений необходимо проводить в гнойных хирургических отделениях.

К общим осложнениям, развивающимся у больных рожей достаточно редко, относятся сепсис, ИТШ, острая сердечно-сосудистая недостаточность, ТЭЛА и др.

Последствия рожи — стойкий лимфостаз (лимфедема) и вторичная слоновость (фибридема), являющиеся двумя стадиями одного процесса.

Диагностика. Диагноз рожи основывается на характерных клинических проявлениях. Диагностическими критериями рожи в типичных случаях являются:

- острое начало болезни с выраженными симптомами интоксикации, повышением температуры тела до 38–39 °С и более;
- 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 выраженной боли в очаге воспаления в покое.

Значение имеют изменения гемограммы. Обычно отмечается умеренный нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, повышенная СОЭ. При тяжелом течении рожи,

гнойных осложнениях возможны гиперлейкоцитоз, токсическая зернистость нейтрофилов. Гемограмма обычно нормализуется в периоде реконвалесценции.

Дифференциальный диагноз при роже следует проводить с абсцессом, флегмоной, дерматитом, тромбозом (флебитом), опоясывающим лишаем, экземой, эризипелойдом, узловатой эритемой.

Лечение. Лечение больных рожей должно быть комплексным и проводиться в зависимости от формы заболевания, в первую очередь от его кратности, характера местных поражений, степени интоксикации, наличия осложнений (табл. 1.52).

Таблица 1.52

Антибактериальная терапия при роже

Заболевание, возбудитель	Рекомендуемые препараты	Препараты резерва
Рожа β-гемолитические стрептококки группы A (<i>S. pyogenes</i>), <i>S. aureus</i> (редко)	Пенициллин по 1 000 000 ЕД или оксациллин по 1 г внутримышечно 4 раза в сутки в течение 7–10 дней. Затем бициллин-5 (1 500 000 ЕД) 1 раз в месяц в течение 6 мес.	Эритромицин по 0,25–0,5 г внутрь 4 раза в сутки в течение 10 дней. Кларитромицин по 0,5 г внутрь 2 раза в сутки в течение 10 дней
Сахарный диабет β-гемолитические стрептококки группы A (<i>S. pyogenes</i>) + <i>S. aureus</i> (редко) + <i>Enterococcus</i> spp. + <i>Enterobacteriaceae</i> + анаэробы	<i>При легком течении</i> Цефокситин по 1 г внутримышечно 3 раза в сутки в течение 7–10 дней. <i>При тяжелом (септическом) течении</i> Меропенем по 0,5–1 г внутривенно 3 раза в сутки или оксациллин по 2 г внутримышечно/внутривенно 4–6 раз в сутки в сочетании с клиндамицином по 0,6 г внутримышечно 3 раза в сутки и гентамицином по 0,08 г внутримышечно 3 раза в сутки либо азтреонамом по 1–2 г внутривенно 3 раза в сутки в течение 10–12 дней	Клиндамицин по 0,6 г внутримышечно/внутривенно 3 раза в сутки в сочетании с ципрофлоксацином по 0,5–0,75 г внутрь или 0,2–0,4 г внутривенно 2 раза в сутки в течение 10–12 дней

Комплексное лечение больных рожей включает в себя этиотропную (антибиотики), патогенетическую (нестероидные противовоспалительные, витамины, дезинтоксикационная терапия, вещества, снижающие проницаемость капилляров, и др.), местную и физиотерапию.

Важное место в лечении рожи занимает антибактериальная терапия. В условиях стационара назначается бензилпенициллин в суточной дозе 6 000 000–12 000 000 ЕД курсом 7–10 дней. При тяжелом течении заболевания, развитии осложнений применяют цефалоспорины. По окончании курса терапии антибиотиками пенициллинового ряда с целью профилактики рецидивов заболевания вводится 1 500 000 ЕД бициллина-5 или 1 200 000 ЕД бициллина-3.

При аллергии на β-лактамы антибиотики применяют макролиды (эритромицин, азитромицин) и линкозамиды (линкомицин).

Больные с легкой и среднетяжелой формами рожи без выраженной интоксикации могут лечиться в условиях поликлиники и на дому. В таких случаях возможно назначение антибиотиков перорально. Применяют эритромицин по 0,5 г 4 раза в сутки (курс

лечения — 10 дней), азитромицин 0,5 г в 1-й день, затем по 0,25 г 1 раз в сутки в течение 4 дней, цефаклор по 1 г 3—4 раза в сутки (10 дней), ципрофлоксацин по 0,5—0,75 г 2 раза в сутки (10 дней).

Лечение больных рецидивирующей рожей с частыми обострениями должно проводиться в условиях стационара. Используются цефалоспорины (I или II поколения), линкомицин (действует на L-формы стрептококка). Желательно назначение резервных антибиотиков, которые не применялись для лечения предыдущих рецидивов.

Местное лечение рожи проводится только при буллезных формах. Эритематозная форма рожи не требует применения местных средств лечения, а многие из них, обладающие раздражающим свойством (мази с антибиотиками, ихтиоловая мазь, мазь Вишневского), противопоказаны. При наличии вскрывшихся пузырей, эрозивных поверхностей на них накладывают повязки с 0,02% раствором фурацилина или 0,1% раствором риванола, меняя их несколько раз в течение дня.

Профилактика. Важное значение в профилактике отводится защите кожных покровов от повреждений, санации очагов хронической стрептококковой инфекции, созданию оптимальных условий труда, раннему выявлению метаболических нарушений в организме. Специфическая профилактика не разработана.

1.4.5. Содоку

Определение. Содоку — зоонозная природно-антропоургическая бактериальная инфекционная болезнь с контактным механизмом передачи возбудителя, характеризуется рецидивирующей лихорадкой, лимфаденитом и полиморфными высыпаниями.

Этиология. Возбудитель — короткая штопорообразная подвижная спиралила *Spirillum minus* (длина 2—4 мкм, ширина 0,2 мкм). Хорошо окрашивается обычными красителями, по Романовскому—Гимзе — в розово-фиолетовый цвет. Плохо растет на питательных средах. Устойчива во внешней среде. Чувствительна к пенициллину, тетрациклину.

Эпидемиология. Резервуар и источник инфекции — крысы и, реже, другие животные (собаки, кролики, белки, ласки). У больных животных спиралилы содержатся на слизистой оболочке рта, в крови, тканях и органах. Заражение наступает при укусах. Естественная восприимчивость людей высокая. Болезнь встречается на всех континентах, что обусловлено повсеместным распространением грызунов. Заболевания чаще регистрируются в виде спорадических случаев, возникающих в быту. Известны профессиональные заболевания среди охотников. От человека к человеку заболевание не передается.

Патогенез. Возбудитель внедряется через поврежденные кожные покровы. На месте внедрения отмечается слабовыраженный первичный аффект (гиперемия, отечность, небольшие геморрагии). Затем спиралилы лимфогенно достигают регионарного лимфатического узла, где происходит их размножение и накопление. Далее он поступает в кровь и гематогенно разносится по всему организму, оседая в различных органах и тканях.

Клиника. Инкубационный период длится 1—4 нед., чаще 10—14 дней. Заболевание начинается остро, с симптомов интоксикации, высокой лихорадки (до 39—40 °С и более), обычно сопровождающейся ознобом, головной боли. Лихорадка сохраняется на протяжении 5—7 дней, затем критически с проливным потом падает.

На месте внедрения возбудителя появляется болезненный инфильтрат темно-красного цвета, на котором образуется пузырь, а затем язва. Развивается лимфангит и регионарный лимфаденит.

Для содоку характерны рецидивы лихорадки: через 3–5 дней после нормализации температуры тела она вновь начинает нарастать, достигая высоких цифр и сохраняясь в течение 2–4 дней. После повторной нормализации температуры тела через 5–8 дней приступ может вновь повториться. Число приступов (в отсутствие этиотропной терапии, в случае затяжного течения заболевания) может достигать до 10–20 и более, заболевание может затянуться на несколько месяцев. Нередко, начиная со 2–3-го приступа, появляется пятнисто-папулезная, уртикарная или краснухоподобная сыпь. Сыпь наблюдается только в период приступов, во время апирексии она исчезает. Высыпания располагаются по всему телу, ступаясь в области первичного аффекта. Встречаются спленомегалия, полиартриты, миокардит.

В крови во время приступа отмечается лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом влево, эозинопения, гипохромная анемия, повышение СОЭ.

Летальность в нелеченных случаях достигает 10 %.

Диагностика. Диагноз основывается на данных эпидемиологического анамнеза заболевания, анализе клинической картины, данных лабораторных методов исследования.

Лабораторные методы исследования:

- спирохеты могут быть обнаружены микроскопическим методом в «толстой капле» крови, взятой из места укуса на высоте приступа, или регионарного лимфатического узла. Окраску выполняют по Романовскому—Гимзе;
- реакция лизиса и агглютинации *S. minus* с сывороткой крови больного (положительная начиная с 6–8-го дня болезни);
- биопробы на мышах или морских свинках.

Лечение. Применяют пенициллин и препараты тетрациклиновой группы (табл. 1.53).

Таблица 1.53

Антибиотикотерапия при содоку

Заболевание, возбудитель	Рекомендуемые препараты	Препараты резерва
Содоку <i>Spirillum minus</i>	Пенициллин по 1 000 000 ЕД внутримышечно 4 раза в сутки в течение 7–10 дней	Доксициклин по 0,1 г внутрь 2 раза в сутки или тетрациклин по 0,4 г внутрь 4 раза в сутки в течение 7–10 дней

Профилактика. Основой профилактики является проведение дератизационных мероприятий. Специфическая профилактика не разработана.

1.4.6. Стрептобациллез

Определение. Стрептобациллез — зоонозная природно-антропоургическая бактериальная инфекционная болезнь с контактным механизмом передачи возбудителя, характеризуется перемежающейся лихорадкой, сыпью и полиартритом.

Этиология. Возбудитель — аэробная, подвижная грамположительная полиморфная палочка *Streptobacillus moniliformus*. Хорошо окрашивается по Романовско-Гимзе. Для роста нуждается в белковых средах. Чувствительна к пенициллину, тетрациклину, стрептомицину.

Эпидемиология. Спорадические случаи стрептобациллез а отмечают повсеместно. Резервуар и источники возбудителя — крысы, реже — другие грызуны (белки, ласки, мыши). Более 50 % диких и белых лабораторных крыс заражены стрептобациллезом. Период контагиозности источника неопределенно долгий, поскольку инфекция у грызунов обычно протекает бессимптомно. Возбудитель, находящийся в слюне зараженных крыс, проникает в ранку на коже человека при укусе. Возможно заражение при попадании крови крысы в микротравмы кожи или слизистых оболочек. Известны случаи заражения и водным, а также пищевым путем, когда факторами передачи возбудителя стали загрязненные выделениями грызунов молоко и молочные продукты. Больной человек эпидемиологической опасности не представляет.

Патогенез. Возбудители попадают в организм через поврежденные кожные покровы при укусе крыс. Из места внедрения они проникает в лимфатические узлы, лимфатические сосуды, далее — в кровь. Гематогенно они разносится по всему организму, преимущественно оседая в органах ретикулоэндотелиальной системы. При локализации бактерий в легких развивается бронхопневмония, в почках — инфаркты, в ЦНС — абсцессы и т. д.

Клиника. Инкубационный период чаще 1–3 дня. Заболевание начинается остро, с симптомов интоксикации, повышения температуры тела. Локальные изменения в области укуса обычно не отмечают, иногда может быть припухлость, небольшое изъязвление и регионарный лимфаденит. Изменения кожных покровов часто характеризуются наличие экзантемы. Сыпь полиморфного характера (макулы, петехии, пустулы), часто сопровождается зудом, локализуется преимущественно на конечностях, захватывая ладони и стопы. Достаточно часто наблюдается артрит и артралгия в области крупных суставов. Возможен эндокардит.

Диагностика. Лабораторная диагностика проводится так же, как при содоку.

Лечение. Применяют пенициллин и препараты тетрациклинового ряда (табл. 1.54).

Таблица 1.54

Антибиотикотерапия при стрептобациллезе

Заболевание, возбудитель	Рекомендуемые препараты	Препараты резерва
Стрептобациллез <i>Streptobacillus moniliformis</i>	Пенициллин по 1 000 000 ЕД внутримышечно 4 раза в сутки в течение 7–10 дней. Используют также доксициклин по 0,1 г внутрь 2 раза в сутки или тетрациклин по 0,4 г внутрь 4 раза в сутки в течение 7–10 дней. При развитии эндокардита дозу пенициллина увеличивают до 12 000 000–16 000 000 ЕД в сутки, курс лечения составляет 4 нед.	Эритромицин по 0,5 г внутрь 4 раза в сутки в течение 7–10 дней, клиндамицин по 0,3 г внутрь 4 раза в сутки в течение 7–10 дней

Профилактика. Основой профилактики является проведение дератизационных мероприятий. Специфическая профилактика не разработана.

1.4.7. Фрамбезия

Определение. Фрамбезия (пиан, явс) — наиболее распространенный эндемический трепонематоз, проявляющийся поражением кожи, слизистых оболочек и костной системы.

Этиология. Возбудитель заболевания — *Treponema pertenue*, по морфологическим и биологическим свойствам близок к возбудителю сифилиса.

Эпидемиология. Заболевание встречается в странах с тропическим климатом (экваториальные страны, расположенные в лесистых районах, прибрежных зонах морей и океанов). Распространению заболевания способствуют плохие жилищные условия, скученность населения, низкий санитарно-гигиенический уровень.

Источником заболевания являются больные люди, чаще дети. Заражение происходит при непосредственном неполовом контакте здоровых с больными. Наиболее часто болеют дети в возрасте 4—14 лет. Возможна передача инфекции через вещи (белье, посуду), находящиеся в общем пользовании. В последние годы доказана роль некоторых насекомых (мухи рода *Hippelates*) в переносе инфекции. Представляет интерес обнаружение сходного трепонематоза у обезьян, что может объяснить наличие резервуара инфекции среди животных в ряде тропических стран.

Патогенез. Основу патогенеза составляет локальное размножение возбудителя в месте внедрения с последующей диссеминацией по организму и скоплением в тканях с развитием пролиферативных и реакций гиперчувствительности замедленного типа.

Клиника. Характерна периодичность течения. После инкубационного периода, составляющего в среднем 3—4 нед., развивается первичный период заболевания, сменяющийся вторичным, а затем третичным (поздние проявления).

Первичный период начинается с язвенного образования — пианического шанкра, локализующегося в 95 % случаев на нижних конечностях. В исключительно редких случаях шанкр появляется на лице, верхних конечностях и очень редко — на наружных половых органах. Вначале это округлая папула розового цвета, которая в течение 1—2 сут эрозируется, а затем изъязвляется. Развившийся пианический шанкр — это округлая или овальная язва мясо-красного цвета, безболезненная при пальпации. В отличие от сифилитического шанкра в основании пианического шанкра не определяется уплотнения. Поверхность язвы обычно покрыта тонкой корочкой либо пленкой в виде папиросной бумаги, напоминающей пленку при дифтерии. В отличие от сифилитического пианический шанкр может сопровождаться зудом. За счет периферического роста шанкр постепенно увеличивается, достигая 5 см и более в диаметре. Дно язвы покрывается вегетациями и папилломатозными разрастаниями, напоминающими малину. Отсюда название заболевания фрамбезия (от франц. *framboise* — малина). Слово «явс» на Корсике также означает дикую, горную малину.

Иногда вокруг первичного аффекта появляются мелкие папулы, это явление получило название пианомизации шанкра. Пианический шанкр, как и сифилитический, сопровождается регионарным лимфаденитом. Лимфатические узлы плотноэластической консистенции, безболезненны, не спаяны между собой и с окружающими тканями, не абсцедируют и не вскрываются. Через 2—6 мес. шанкр разрешается рубцеванием. На его месте остается атрофический депигментированный рубец, окруженный по периферии гиперпигментированным венчиком. Первичный период обычно не сопровождается общими симптомами, хотя иногда может повышаться температура тела, развивается астеническое состояние.

Вторичный период начинается после заживления первичного аффекта, в среднем через 2—4 мес. после начала заболевания. Указанные сроки являются условными, т. к. проявления вторичного периода могут наблюдаться при незарубцевавшемся первичном аффекте либо по истечении нескольких месяцев с момента заражения. Общее состояние больных обычно не страдает, хотя в отдельных случаях возможна головная боль, астения, ревматоидная боль в костях, суставах, температурная реакция. Проявления вторичного периода полиморфны; наиболее характерными являются папилломатозные, вегетирующие высыпания — пианомы (фрамбезиомы). Пианома начинается с везикулопустулы, на дне которой развиваются вегетации, папилломатозные разрастания, напоминающие малину. Отдельная пианома представляет собой вегетирующее розовое образование мягкой консистенции, она безболезненна, ее поверхность покрыта геморрагическим экссудатом либо такой же корочкой. Количество пианом может быть различным — от единичных высыпаний до нескольких сотен. Излюбленная локализация пианом — волосистая часть головы, кожные складки и зона вокруг естественных отверстий. Иногда пианомы группируются, образуя различные фигуры, кольца, дуги.

При локализации высыпаний на ладонях и подошвах формируются участки гиперкератоза, напоминающие псориаз, точечную форму ладонно-подошвенной кератодермии, кратерообразные оmozололости. Характерно, что между высыпаниями сохранена непораженная кожа. Образующиеся глубокие трещины на участках гиперкератоза причиняют болезненность при ходьбе. Поэтому больные щадят эти участки и стараются опираться на наружные поверхности стоп, что делает походку своеобразной.

Пианомы на слизистых оболочках встречаются редко, отсутствие таких высыпаний служит критерием при дифференциальной диагностике фрамбезии от сифилиса или беджеля; при последних слизистые оболочки поражаются довольно часто. Слизистые оболочки вовлекаются в процесс вторично, в результате диссеминации из кожных межъягодичных складок или складок препуциального мешка. В пианомах, локализованных как на коже, так и на слизистых оболочках, обнаруживается большое количество трепонем.

Помимо пианом при фрамбезии могут быть пятнистые, чаще депигментированные, пятнисто-сквамозные мелкие папулезные высыпания по типу фолликулярных или гиперкератотических папул. Эти высыпания получили название пианиды. Последние склонны к группировке, нередко образуя фигурные кольцевидные высыпания. Эти сыпи не изъязвляются, не мацерируются; они сухие и имеют питириазиформный, псориазиформный или лихеноидный характер. Сходство с псориазом усиливается при локализации таких высыпаний на коже разгибательной поверхности по типу узловатой эритемы, локализующегося в области голеней. Пианиды могут наблюдаться одновременно с пианомами либо существовать изолированно. В ряде случаев пианиды принимают экссудативный характер, нагнаиваются, эрозируются, на их поверхности появляются папилломатозные разрастания, происходит их трансформация в пианомы. В пианидах редко обнаруживаются трепонемы; эти высыпания, как привило, не заразны.

При вторичной фрамбезии могут развиваться оститы, периоститы, у детей — дактилиты. Клинически эти изменения характеризуются припухлостью, болезненностью, главным образом, трубчатых костей. Периостит и остит выявляются также рентгенологически, причем остеопериостит большой берцовой кости клинически ничем не отличается от «саблевидных голеней», наблюдаемых при сифилисе. Гипертрофия костей носа — гунду («большой нос») встречается редко. Этот симптом наблюдается исключительно в Африке. Иногда бывает артрит, бурсит, синовит. Характерно, что все кос-

тно-суставные проявления вторичного периода рецидивируют в течение нескольких месяцев, но в конечном итоге разрешаются бесследно.

Поздние, или третичные, проявления развиваются сразу после вторичного периода либо через несколько лет по истечении латентного периода (в нелеченных случаях — до 10 лет). Поздняя фрамбезия проявляется гуммозными поражениями и по клиническим признакам и тяжести течения соответствует третичному периоду сифилиса. Пианические гуммы протекают без воспаления кожи. Образовавшиеся язвы имеют округлую или полициклическую форму с инфильтрированными краями. Заживление их идет медленно, с образованием обширных рубцов. В ряде случаев глубокие язвы вызывают фагоденизацию.

В этот же период иногда развивается ладонно-подошвенная кератодермия. В отличие от кератодермии вторичного периода при третичном пиане гиперкератоз более выраженный, более обширный и залегает глубже. В дальнейшем на месте кератодермии развивается стойкая де- или гиперпигментация, иногда — незначительная атрофия кожи.

Для позднего периода фрамбезии характерны костно-суставные симптомы. В отличие от раннего периода эти проявления нередко приводят к необратимым изменениям костей и суставов. При локализации гуммозного процесса в центральной части лица разрушению подвергаются кости носа, твердое нёбо и близлежащие мягкие ткани. Этот характерный для пиана симптом называется гангоза. Остеопериостит костей голеней сопровождается секвестрацией костной ткани и уродующей деформацией голеней — «саблевидные голени». В отличие от полидактилита при ранних стадиях фрамбезии, в третичный период развивается деформирующий монодактилит. Как и при сифилисе, в поздний период может наблюдаться синдром Лютца—Жансельма: наличие уплотненных опухолевидных образований размером от горошины до мандарина, локализующихся обычно в области разгибательных поверхностей локтевых и коленных суставов. В отличие от сифилиса в этот период не наблюдается поражения внутренних органов, отсутствуют врожденные формы заболевания.

Диагностика. При постановке диагноза учитывают характерную клиническую картину болезни: экстрагенитальная локализация пианического шанкра, сопутствующий лимфаденит (первичный период); пианомы, пианиды, остеопериоститы, гунду, полидактилиты (вторичная, или ранняя, фрамбезия); деформирующие костно-суставные изменения, «саблевидные голени», гангозы, гуммозные, бугорковые высыпания, отсутствие висцеральных поражений (третичный период, или поздняя фрамбезия). Лабораторная диагностика фрамбезии не отличается от таковой при сифилисе (обнаружение трепонем в темном поле, положительные серологические реакции на сифилис). При гистологическом исследовании первичного аффекта выявляют акантоз, папилломатоз, интраэпидермальное скопление нейтрофилов в виде микроабсцессов. В дерме обнаруживаются плазматические клетки, встречаются эозинофилы, нейтрофилы, лимфоциты, гистиоциты и фибробласты. В отличие от сифилиса при пиане не бывает эндовакули-та. Гистопатология пианом существенно не отличается от таковой широких кондилом. Гуммозные, язвенные проявления пиана не отличаются от сифилитических.

Лечение. При лечении больных успешно применяются антибиотики. Назначают пролонгированные антибиотики (бензатин-пенициллин, экстенциллин, бициллин) в дозе 1 200 000–2 400 000 ЕД для взрослых и 600 000–1 200 000 ЕД для детей — одна инъекция. В стационаре предпочтительно проводить терапию водорастворимым пенициллином по 1 000 000 ЕД в сутки, на курс — 6 000 000 ЕД. Помимо пенициллина можно использовать другие антибиотики, в т. ч. тетрациклинового ряда, по 1 000 000 ЕД в сутки в течение 5–7 дней.

Профилактика. Профилактика фрамбезии, как и других тропических трепонематозов, заключается в улучшении жилищных, санитарно-гигиенических условий, ранней диагностике и лечении больных, профилактическом лечении детей, бывших в контакте с больными.

1.4.8. Пинта

Определение. Хронический невенерический трепонематоз (эндемический обесцвечивающий трепонематоз), характеризующийся эритематосквамозными пятнами, склонными к гиперпигментации, затем их депигментации, и полиаденитом.

Этиология. Возбудитель пинты — *Treponema carateum*. По морфологическим и биологическим свойствам близок к возбудителю фрамбезии и сифилиса.

Эпидемиология. Резервуар инфекции — больные в возрасте 15–30 лет со стойкими специфическими поражениями кожи. Заражение происходит как при непосредственном контакте с больными при пользовании общей постелью, полотенцем, посудой, так и через насекомых, которые могут быть переносчиками этой инфекции. Это подтверждается тем, что пинта чаще встречается у населения, живущего по берегам рек, в водах которых размножаются личинки насекомых. В этих районах пинта поражает одинаково часто как взрослых, так и детей, в то время как в других районах чаще болеют дети.

Клиника. Инкубационный период — 2–3 нед. Первичный период — до полугода, вторичный — до 3 лет. Третичный период наступает после 3 лет, может длиться несколько десятилетий.

Основными клиническими признаками трепонематоза являются дисхромии и гиперкератоз, что объясняется локализацией трепонем в клетках росткового слоя эпидермиса и в дальнейшем исчезновением меланоцитов. Инкубационный период длится 6–8 нед., затем на месте входных ворот появляется небольшая папула, которая в течение нескольких недель трансформируется в эритематосквамозное пятно. Центральная часть этого элемента — запавшая, окружена возвышающимся валиком. Клинические проявления первичного аффекта не отличаются от симптомов поверхностной трихофитии гладкой кожи. Через несколько месяцев первичный аффект разрешается самопроизвольно, на его месте остается атрофическая дисхромия кожи. Затем наступает вторичный период, характеризующийся диссеминацией ахроматических и гиперхромных пятен. Гиперхромные пятна имеют голубоватый оттенок, гипохромные — розоватый. Указанные пигментные и ахроматические высыпания (пинтиды) формируют диссеминированную лейкомеланодермию. Характерно, что пинтиды всегда сопровождаются сильным зудом. Затем свежие высыпания перестают появляться, и наступает длительный (в течение нескольких лет) латентный период. Скоро трепонематоз переходит в третью стадию — третичную, или позднюю, пинту. Поздняя пинта проявляется витилигоподобными участками поверхностной атрофии кожи. Излюбленная локализация этих высыпаний — верхние и нижние конечности. Эти дисхромии стойкие, остаются на всю жизнь. Характерно, что при пинте не бывает поражения внутренних органов и костей, а также врожденных форм болезни.

Диагностика. При постановке диагноза пинты основываются на клинических данных с учетом эпидемиологических особенностей и результатов серологического обследования. В соскобах кожи, взятых с пинтидов, иногда обнаруживают трепоне-

мы. Последние также могут быть выявлены при гистологическом исследовании кожи в ростковом (мальпигиевом) слое эпидермиса (окраска серебрением). Возможно обнаружение возбудителя в пунктах лимфатических узлов. Применяются серологические реакции (реакция Вассермана — RW, реакция иммобилизации трепонем — РИТ, реакция иммунофлюоресценции — РИФ).

Лечение. Лечение пинты проводят в соответствии с рекомендациями ВОЗ для эндемических трепонематозов (см. *Лечение фрамбезии*). Применяют бензатинбензилпенициллин, эритромицин и другие антибиотики.

Профилактика. Профилактические мероприятия сводятся к выявлению и лечению больных и лиц, находящихся с ними в тесном контакте. Специфической профилактики не разработано.

Прогноз. Прогноз благоприятный; возможны косметические дефекты в виде очагов депигментации, атрофии кожи и белых рубцов.

1.4.9. Беджель

Определение. Беджель (эндемический сифилис, арабский сифилис) — хроническая инфекционная болезнь, встречающаяся главным образом среди детей и проявляющаяся эритематозно-папулезными высыпаниями на коже, поражением слизистых оболочек, костей, суставов и хрящей.

Этиология. Беджель вызывается *Treponema pallidum* (bejel); некоторые антигенные и патогенные различия между возбудителями эндемического и венерического сифилиса отражают лишь штаммовые особенности этих микроорганизмов.

Эпидемиология. Резервуар инфекции — дети в возрасте от 2 до 15 лет, а также больные в латентный период.

Заболевание передается преимущественно контактно-бытовым путем, особенно у детей. Этому способствует низкая санитарная культура, теснота жилищ, питье из одной посуды, ритуальные омовения.

Непрямой путь заражения — через инфицированную посуду для питья, прямой — через пальцы, загрязненные слюной, содержащей трепонемы. Взрослые чаще всего заражаются от своих детей. Переносчиком заболевания могут быть и мухи.

Патогенез. Основу патогенеза болезни беджель, так же как и фрамбезии, составляет локальное размножение возбудителя в месте внедрения с последующей диссеминацией по организму и скоплением в тканях с развитием таких реакций, как гиперчувствительности замедленного типа и пролиферативных.

Клиника. Инкубационный период — 3 нед. Мимолетные проявления (проходят незаметно) — 1 мес. Ранний период — от 1 мес. до 1 года. Иногда латентный период — 1–5 лет. Поздний период — после 1 года.

Мимолетные проявления — на слизистой оболочке полости рта появляются пятна, неглубокие малоболлезненные язвы, иногда стоматит и трещины в углах рта. Через несколько недель эти клинические симптомы исчезают и часто остаются незамеченными.

Ранний период — возникают диссеминированные незудящие папулы на туловище и конечностях, в складках — кондиломы (вегетирующие папулы). Поражаются длинные кости нижних конечностей, беспокоит ночная боль в костях, т. е. признаки остеоэриостита.

Поздний период — проявляется гуммами кожи, язвами и рубцами. Характерны гуммы носоглотки, по типу гангоза (мутилирующий ринофарингит), костные гуммы (остеоperiоститы), дисхромия (по типу витилиго).

Диагностика. Диагноз бешелю устанавливают на основании следующих данных:

- клиническая картина;
- эпидемиологические данные;
- возраст больных (дети);
- обнаружение трепонем в нативных препаратах из отделяемого свежих ранних высыпаний (в темном поле микроскопа);
- положительные серологические реакции (RW, РИТ, РИФ).

Лечение. Лечение больных эндемическим сифилисом, а также контактировавших с ними лиц проводится препаратами пенициллина пролонгированного действия (бензатинбензилпенициллин, бициллин-1 и др.) в дозах, которые применяются для лечения фрамбезии. При противопоказаниях к пенициллину лечение проводится эритромицином или тетрациклином.

Профилактика. Профилактика эндемического сифилиса:

- своевременное выявление больных детей, изоляция их от здоровых и проведение соответствующего лечения;
- клинико-серологическое обследование всех членов семей и лиц, находившихся в тесном контакте с больным, для выявления активных и латентных форм заболевания;
- превентивное лечение всех контактировавших с больным лиц;
- улучшение жилищно-бытовых условий, повышение санитарной культуры населения.

1.4.10. Болезнь кошачьей царапины

Определение. Болезнь кошачьей царапины (доброкачественный лимфоретикулез) — инфекционное заболевание, относящееся к группе зоонозов, развивающееся при контакте с инфицированными кошками.

Этиология. Возбудителем заболевания является *Bartonella henselae*, относящаяся к роду *Rochalimaea*, семейству *Rickettsiaceae*. Представляет собой полиморфную грамотрицательную бактерию, медленно растущую на специальных питательных средах.

Эпидемиология. Инфекция распространена в пределах всех мест обитания человека и связанных с ним кошек. В США ежегодно регистрируется около 25 000 случаев заболевания. Заболеваемость выше в осенне-зимние месяцы, причем обычно регистрируются спорадические случаи. Чаще всего болеют дети и подростки. Резервуаром и источником инфекции являются кошки, причем носительство возбудителя не превышает 3 нед., а инфицированные животные остаются здоровыми.

Патогенез. Заражение человека происходит через конъюнктиву глаза или через повреждение кожного покрова (лизание, укусы, царапины). Около 95 % больных отмечают контакт с кошками.

В месте внедрения возбудителя развивается воспалительная реакция. Из места внедрения бартонеллы по лимфатическим путям достигают регионарных лимфатических узлов, где также развивается воспалительная реакция. В лимфатических узлах возникает воспалительный процесс, который завершается формированием гранулем

с последующим образованием микроабсцессов. Из лимфатических узлов происходит гематогенная диссеминация инфекции, что клинически может проявиться гепатитом, увеличением селезенки, поражением миокарда, развитием экзантемы.

К л и н и к а . Инкубационный период длится от 3 до 20 сут. После периода инкубации возникает типичная (характеризуется появлением первичного аффекта с явлением регионарного лимфаденита) или атипичная форма. Различают несколько атипичных форм:

- глазная (нейроретинит, окологлангулярная, нейроретинит);
- поражение ЦНС (встречается в виде менингита, энцефалита, миелита, радикулита, полиневрита, энцефалопатии);
- поражение прочих органов (абсцесс селезенки, тромбоцитопеническая пурпура, миокардит и др.);
- болезнь кошачьей царапины у ВИЧ-инфицированных.

При типичной форме заболевания клинические проявления развиваются последовательно. На месте нанесенной кошкой травмы возникает папула с ободком гиперемии. Она может трансформироваться в везикулу или пустулу, которая в последующем изъязвляется. По прошествии 15–30 сут от момента инфицирования возникает регионарный лимфаденит. Лимфатические узлы увеличены до 3–5 см, болезненны при пальпации, не спаяны с окружающими тканями и кожей. У 50 % больных происходит нагноение лимфатических узлов. Средняя длительность аденопатии составляет около 3 мес. Температура тела от фебрильной до гипертермической повышается не более чем у 30–35 % больных. Интоксикационный синдром, как правило, длится 1–2 нед., причем на его фоне возникает гепатолиенальный синдром.

Глазные формы заболевания наблюдаются не более чем у 7 % пациентов и по своим клиническим проявлениям напоминают окулоглангулярный синдром Парино. Поражается, как правило, один глаз, при этом характерен конъюнктивит с последующим появлением на конъюнктиве одного или нескольких узелков, которые изъязвляются. Воспалительный процесс длится не менее 1–2 нед. Парааурикулярный лимфатический узел увеличивается, часто нагнаивается. В острый период наблюдается выраженный общеинтоксикационный синдром.

Д и а г н о с т и к а . Постановка диагноза классической формы инфекции не представляет больших трудностей и базируется на эпидемиологических данных (контакт с кошкой), наличии первичного аффекта и регионарного лимфаденита. Диагноз может быть подтвержден положительным кожным тестом с использованием специального антигена.

Учитывая тот факт, что у 50 % пациентов наблюдается гепатоспленомегалия и возможны нарушения пищеварения, в таких случаях требуется назначение диеты № 5 по Певзнеру. При наличии первичного аффекта, когда еще отсутствуют другие симптомы заболевания, необходимо наложение мажевых повязок с антибиотиками широкого спектра действия на область гнояника или язвочки.

Л е ч е н и е . Этиотропная терапия включает назначение макролидов (эритромицин, азитромицин). Критериями для отмены антибактериальных препаратов являются снижение температуры тела до нормальных цифр и обратное развитие лимфаденита.

При тяжелом течении заболевания дополнительно назначаются глюкокортикостероидные препараты.

При нагноении лимфатических узлов необходима однократная пункция с аспирацией гноя.

Профилактика. Специфической профилактики не разработано. Рекомендуются ограничительные мероприятия при контактах с кошками.

1.4.11. Некробациллез

Определение. Некробациллез — острое зоонозное инфекционное заболевание, характеризуется некротическими изменениями кожного покрова, слизистых оболочек, внутренних органов (при генерализации инфекции).

Этиология. Возбудитель — *Bacterium necrophorum*, представляющий собой полиморфную неподвижную палочку длиной 1,5–3,0 мкм, не образующую капсул и спор, хорошо растущую на обычных питательных средах. В обычных условиях возбудитель достаточно устойчив. Так, в испражнениях животных он может сохраняться до 50 сут, в почве — до 1 мес. Однако быстро погибает под действием высоких температур и дезинфицирующих средств, при высушивании.

Эпидемиология. Некробациллез широко распространен среди домашних животных (свиньи, коровы и многие другие). У них заболевание может протекать в виде как острой инфекции, так и здорового бактерионосительства. Механизм передачи от инфицированных животных человеку, как правило, контактный (при контакте с больными животными) или фекально-оральный (через продукты животноводства). Заболевание является малоконтагиозным.

Патогенез. Воротами инфекции являются микротравмы кожного покрова и слизистые оболочки пищеварительного тракта. На месте внедрения образуется первичный аффект в виде некроза. Из него возбудитель может проникать в кровь и гематогенно разноситься в различные органы.

Клиника. Инкубационный период составляет от 3 до 8 сут. В месте внедрения возбудителя в организм человека появляется крупное пятно (более 10 мм в диаметре), в центре которого вскоре формируется папула, возвышающаяся над уровнем кожи. В центре папулы впоследствии формируется везикула, которая затем вскрывается с образованием язвы с темным дном (первичный аффект). Участок кожного покрова вокруг первичного аффекта гиперемирован, отечен. Регионарные лимфатические узлы увеличены до 2–3 см, болезненны при пальпации, не спаяны между собой и с кожным покровом. К моменту появления первичного аффекта развивается лихорадка (до 39–40 °С). Первичный аффект может расширяться, и из язвы выделяется большое количество гнойно-некротического экссудата. При гематогенной диссеминации развивается тяжелый сепсис с поражением различных внутренних органов. Иногда заболевание может осложниться ИТШ, тромбогеморрагическим синдромом.

Диагностика. Диагноз некробациллеза может быть подтвержден с помощью бактериологических методов диагностики и проведения биопробы. Биологическая проба проводится на белых мышах: отделяемое из первичного аффекта вводят в корень хвоста мыши; при положительном результате в месте введения появляются некротические изменения.

Лечение. Для этиотропной терапии используют пенициллин, стрептомицин в среднетерапевтических дозах. Курс лечения должен быть не менее 10 сут.

Профилактика. Специфической профилактики инфекции не разработано. Из неспецифической профилактики важны выявление больных животных и термическая обработка мясных продуктов.

1.4.12. Эризипеллоид

Определение. Эризипеллоид (рожа свиней, краснуха натуралистов и др.) — инфекционное заболевание, относящееся к группе бактериальных зоонозов, характеризуется преимущественным поражением кожи и суставов.

Этиология. Возбудитель — *Erysipelothrix rhusiopathiae*, относится к семейству *Corynebacteriaceae*. Представляет собой неподвижную грамположительную палочку, не способную к образованию спор и капсул. Возбудитель во внешней среде довольно устойчив, при варке мяса толщиной 10 см погибает спустя 2,5 ч. Однако растворы хлорной извести (1%) и лизола (3%) убивают их через 5–15 мин. Выделяют два антигенных варианта возбудителя: мышинный (*E. murisepticum*) и свиной (*E. suis*). Мышинный вариант циркулирует среди диких грызунов и птиц, свиной — среди домашних животных.

Эпидемиология. Источником и резервуаром инфекции являются многие виды домашних и диких животных, однако наибольшее эпидемиологическое значение имеют свиньи. Механизм передачи возбудителя — контактный. Инфицирование происходит через поврежденный кожный покров при контакте с зараженным мясом или больными животными. Заболевание чаще регистрируется у рыбаков, мясников, поваров, животноводов и домашних хозяек. В исключительно редких случаях возможно заражение с участием кровососущих членистоногих (механическая трансмиссия) или пероральным путем.

Патогенез. После внедрения в организм через поврежденный кожный покров в нем образуется первичный очаг инфекции. В дальнейшем воспалительный процесс может распространяться на суставы. В некоторых случаях наступает лимфогенная и гематогенная диссеминация с формированием вторичных очагов. Вторичные очаги располагаются в эндо- и миокарде, головном мозге, легких. Гнойники и абсцессы при этом не образуются.

Клиника. Инкубационный период составляет 1–7 сут. Выделяют кожную, кожно-суставную, генерализованную (септическую) и ангинозную формы.

Кожная форма является наиболее часто встречающейся. Она характеризуется появлением в месте ворот инфекции красно-фиолетовой бляшки, резко отграниченной от окружающей кожи. По периферии бляшки наблюдается отечность, от чего центр существенно бледнее по окраске и менее возвышается над уровнем кожи. В месте поражения больные отмечают чувство дискомфорта, пульсирующую боль. На поверхности эритемы могут появиться везикулы с серозным или серозно-геморрагическим содержимым. Эритема имеет тенденцию к увеличению и охвату воспалительным процессом кожного покрова значительной площади. Иногда может развиваться лимфангоит и лимфаденит. При выздоровлении начинается шелушение кожного покрова на месте эритемы. Длительность заболевания составляет 10–12 дней.

Кожно-суставная форма характеризуется наряду с поражением кожного покрова развитием артритов. При этом наблюдается припухлость и боль в области суставов. Данные симптомы появляются в первые дни заболевания и сохраняются 3–4 нед. В ряде случаев болезнь принимает хроническое рецидивирующее течение с формированием деформации суставов.

Симптомы интоксикации при кожной и кожно-суставной формах выражены не резко или отсутствуют.

Генерализованная (септическая) форма встречается редко. Заболевание начинается остро и характеризуется резко выраженными симптомами интоксикации, эритема-

тозной или уртикарной сыпью, гепатоспленомегалией, температура тела поднимается до 39–40 °С. Появляются вторичные очаги (эндокардит, миокардит, пневмония и др.).

Ангинозная форма развивается при употреблении инфицированных продуктов питания. Болезнь начинается остро, с озноба, боли в горле. При осмотре отмечается гиперемия дужек, нёбных миндалин, мягкого нёба, на каждом покрове может быть эритематозная сыпь.

Диагностика. Основное значение в диагностике играют клинико-эпидемиологические данные. Лабораторная диагностика заключается в выделении возбудителя из отечной жидкости, биоптатов кожи. Для посева может быть использован желчный или слабощелочной мясопептонный бульон. Применяют и биологическую пробу на мышах, у которых развивается септицемия.

Лечение. Для этиотропной терапии применяют пенициллин, который назначают по 500 000 ЕД 4–6 раз в сутки в течение 7 дней. Эффективен также эритромицин в дозе 15 мг/кг в сутки в течение 5–7 дней. При септических формах пенициллин назначают в дозе до 20 000 000 ЕД в сутки в течение 4–6 нед. При артритах показано наложение гипсовой лонгетки. При поражении клапанов сердца с деформацией их хирургически удаляют с заменой искусственными.

Профилактика. Необходима профилактика эризипелоида у животных путем вакцинации, выявления, изоляции и лечения. Особое значение имеет соблюдение мер личной профилактики лицами, которые участвуют в обработке мяса и уходе за больными животными. Специфической профилактики не разработано.

1.4.13. Эритразма

Определение. Эритразма — хроническая бактериальная инфекция, характеризующаяся поражением кожного покрова в местах образования складок. Традиционно относят к группе псевдомикозов.

Этиология. Возбудителем заболевания является грамположительная палочка *Corynebacterium fluorescens erythrasma*. В процессе жизни может образовывать капсулу; спор, жгутиков не образуют. Штаммы ферментируют глюкозу, расщепляют цистин.

Эпидемиология. Механизм передачи возбудителя — контактный, реализующийся прямым внедрением возбудителя из почвы в межпальцевые складки стоп с последующим распространением на более крупные кожные складки. Находится в роговом слое эпидермиса, волосы и ногти не поражает. Возбудителя можно обнаружить на непораженной коже здоровых лиц.

Заболевание малоконтагиозное. Индекс контагиозности — 0,1–0,2.

Патогенез, клиника. Из мест внедрения возбудитель распространяется на крупные складки кожного покрова — пахово-бедренные, подмышечные, под молочными железами, вокруг пупка и заднего прохода. У больных появляются невоспалительные, вначале точечного характера пятна коричневатого или кирпично-красного цвета, иногда шелушащиеся, затем сливающиеся в крупные очаги фестончатых очертаний с резкими границами. Иногда по краю очагов можно обнаружить слегка возвышающийся валик. Центр очага менее насыщенного цвета, приобретает буроватую окраску. При поражении межпальцевых складок стоп выявляются эрозии, окруженные отслаивающимся роговым слоем и чешуйками. Субъективные ощущения, как правило, отсутствуют, иногда возможен легкий зуд.

Диагностика. Лабораторные методы исследования: при микроскопии чешуек из очагов (обработанных калия гидроксидом) обнаруживаются тонкие извилистые нити мицелия, кокковидные зернистые клетки, характерные «булавы», гифы грибов отсутствуют. На агаре (кровяной, со средой 199) наблюдается рост колоний. В мазках — грамположительные изогнутые коринебактерии. При осмотре очагов поражения под лампой Вуда выявляется характерное кораллово-красное свечение (бактерии продуцируют водорастворимый порфирин, который и вызывает характерное свечение). При гистологическом исследовании определяются разрыхление верхней части рогового слоя, неравномерно выраженный гранулез, периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты.

Лечение. Больным следует пользоваться антисептическим мылом. Рекомендуется смазывание участков поражения 2,5% гелем бензоилпероксида, 5% эритромициновой мазью 1–2 раза в сутки в течение 7 сут; 3% салициловым спиртом и 2% спиртовым раствором йода 1 раз в день в течение недели. При распространенных формах назначается эритромицин по 500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение недели. Возможно применение азитромицина.

Профилактика. Профилактика основывается на снижении потливости с помощью присыпок с борной кислотой, обработки 3% салициловым спиртом. Необходимо личная гигиена, применение дезинфицирующего мыла, дезинфекция белья, обуви. Специфической профилактики не разработано.

1.4.14. Подкрыльцовый трихомикоз

Определение. Подкрыльцовый трихомикоз (трихонокардиоз) — бактериальное поражение кутикулы волос подкрыльцовой области и лобка с образованием на них узелков без признаков кожных изменений. Подкрыльцовый трихомикоз (трихонокардиоз) относят к псевдомикозам.

Этиология. Возбудитель — *Nocardia (Corynebacterium) tenuis Castellani*, часто сочетается с пигментообразующими кокками.

Эпидемиология. Предрасполагающие факторы: повышенная потливость, нарушение правил гигиены. Пути передачи: от больного человека, через загрязненное им белье и предметы обихода.

Клиника. Без лечебных мероприятий протекает хронически.

Излюбленная локализация — кутикула волоса подкрыльцовой области и лобка. На поверхности волос обнаруживаются узелки желтого, иногда красного или черного цвета, мягкой консистенции. Узелки сливаются и окутывают волос в виде чехла; на ощупь — слизистые (представлены кокковыми бациллярными микроорганизмами). Постепенно волосы становятся хрупкими, обламываются, склеиваются между собой, окрашивая пот и белье больного.

Эпидермис и дерма без изменений.

Лечение. Бритье волос, обработка участков поражения 0,1% раствором сулемы, 2% раствором формалина в 70° спирте, 2% салициловым спиртом, 1% настойкой йода.

Профилактика. Соблюдение правил личной гигиены, борьба с повышенной потливостью. Специфической профилактики не разработано.

1.4.15. Актиномикоз

Определение. Актиномикоз — хроническое гранулематозное гнойное поражение различных тканей и органов, вызванное бактериями *Actinomycetales*, которое сопровождается образованием плотных слегка болезненных инфильтратов, абсцессов и длительно не заживающих свищевых ходов.

Этиология. Возбудители — *Actinomyces israeli*, *Actinomyces bovis*, *Actinomyces albus* Rossi—Doria, *Micromonospora parva*. Бактерии порядка *Actinomycetales* (раньше относили к царству грибов). Сапрофиты кожи, слизистых оболочек рта, дыхательных путей и ЖКТ.

Эпидемиология. Предрасполагающие факторы: снижение защитных сил организма, хронические инфекции, иммунодефицитные состояния.

Пути передачи: инфицирование, преимущественно эндогенное в результате активации актиномицетов (нередко после травмы).

Патогенез. Попадая перорально с растениями в организм человека актиномицеты могут длительное время персистировать на слизистых оболочках в качестве сапрофита. Толчком к развитию инфекции служат воспалительные повреждения слизистых оболочек полости рта, респираторного, пищеварительного тракта. Эти изменения позволяют актиномицетам внедриться в слизистую оболочку. На месте внедрения развивается местный воспалительный процесс (инфекционная гранулема), который распространяется на окружающие ткани. Грануляции нагнаиваются, формируются абсцессы, при прорыве которых возникают свищи. Гематогенное распространение инфекции наблюдается редко. Гистопатология — специфическая гранулема, зоны обильной грануляционной ткани с абсцессами и периферической соединительнотканной капсулой. Друзы обычно выявляются в гное абсцессов.

Клиника. Течение преимущественно хроническое (недели, месяцы, годы).

Поражается шейно-лицевая и торакальная области, брюшная стенка и органы брюшной полости, другие участки кожного покрова, слизистые оболочки. Различают первичный и вторичный актиномикоз кожи, при котором инфекция распространяется из основного очага при поражениях различных органов и тканей.

Первичный актиномикоз кожи встречается редко и начинается с появления слегка болезненного плотного инфильтрата синюшно-красного, затем багрового цвета, который размягчается, абсцедирует и вскрывается с образованием длительно не заживающих свищей и плотных втянутых рубцов. На фоне применения антибиотиков плотный инфильтрат и свищи могут не образовываться.

Возможен первичный очаг актиномикоза в виде мицетомы. На месте внедрения возбудителя образуется папула или узел, отмечается опухание конечности и увеличение ее в размере. Далее узел изъязвляется с выделением из него гноя, в котором содержатся друзы. Вокруг свища формируются опухолевидные разрастания. Процесс распространяется на подлежащие ткани и сопровождается рубцеванием и наличием гнойных свищей, деформацией конечности. Чаще поражаются стопы, голени, кисти; возможна другая локализация мицетомы.

При шейно-лицевой форме актиномикоза инфекция вначале поражает кожу и подкожную клетчатку, а затем распространяется по фасциальным пространствам, разрушая мышечную ткань, кости, придаточные пазухи, черепную коробку, проникает в грудную полость, может вызвать перфорацию грудной клетки и симптоматику поражения соответствующего органа.

Актиномикоз брюшной полости чаще возникает в илеоцекальной области и прямой кишке с вовлечением брюшной стенки.

Встречается также актиномикоз органов малого таза, урогенитальной системы, параректальной, крестцово-копчиковой и ягодичной областей.

Вторичный актиномикоз кожи чаще проявляется в виде гуммозно-узловой формы, при которой образуется плотный безболезненный синюшно-багровый инфильтрат с множественными свищами.

Диагностика. Диагностика основана на клинической картине, обнаружении друз и идентификации культуры актиномицета.

Положительные кожно-аллергические пробы и РСК с актинолизатом. При лабораторном исследовании в гнойно-кровянистом отделяемом элементов ad osculus выявляются белые или желтоватые зерна, а при микроскопии видны характерные друзы актиномицета — сплетения тонкого мицелия с колбообразными утолщениями и желтоватым ободком по периферии. В некоторых случаях необходимы повторные исследования.

Дифференциальный диагноз. Новообразования, кокцидиоидоз, другие глубокие микозы, абсцессы, хронические пиодермии, сифилитические гуммы, туберкулез кожи.

Лечение. Применяют стрептомицин в комбинации с дапсоном или триметоприм/сульфаметоксазолом, другие антибиотики (табл. 1.55). Длительность системной антимикробной химиотерапии может составить до 5—12 мес. Показаны внутримышечные введения актинолизата по 3—4 мл или внутрикожно по 0,5—2 мл 2 раза в неделю (на курс — 20—25 инъекций), иммунокорректоры, гемотрансфузии, витамины, симптоматические средства. В некоторых случаях прибегают к хирургическому лечению.

Таблица 1.55

Принципы и методы лечения псевдомикозов

Клиническая форма заболевания (возбудитель)	Препарат и схема лечения
Эритразма (<i>Corynebacterium fluorescens erythrasmae</i>)	Эритромицин: взрослым — внутрь по 0,25 г 4 раза в сутки в течение 14 дней. Эритромицин 5% мазь — втирать в очаги 2 раза в сутки в течение 7 дней. 5% салициловый спирт, 2% настойка йода. Применять местно в течение 5–7 дней и далее 1 раз в 2 нед. с профилактической целью
Подкрыльцовый трихомикоз (<i>Nocardia tenuis</i>)	Волосы сбривают. Кожу обрабатывают 0,1% раствором сулемы, 2% раствором формалина в 70° спирте, 2% салициловым спиртом, 1% настойкой йода. Курс лечения 2 нед.
Актиномикоз (<i>A. israelii</i> , <i>A. naeslundii</i> , <i>A. viscosus</i> , <i>A. odontolyticus</i> , <i>Arachnia propionica</i>)	Бензилпенициллин: взрослым — 10 000 000–20 000 000 ЕД в сутки внутривенно в течение 4–6 нед., далее феноксиметилпенициллин 2–4 г в сутки внутрь в течение 6–12 мес. Ампициллин 50 мг/кг в сутки внутривенно в течение 4–6 нед., далее амоксициллин по 0,5 г внутрь 3 раза в сутки в течение 6 мес. Клиндамицин: взрослым — внутрь по 0,15–0,45 г каждые 6 ч за 1,5 ч до еды или внутривенно по 0,6 г 3 раза в сутки в течение 10 дней. Доксициклин: взрослым — 0,2 г в сутки в течение 4–8 нед. Актинолизат: взрослым — внутримышечно 3–4 мл или внутрикожно по 0,5–2 мл в неделю. Курс лечения 20–25 инъекций

Таблица 1.55. Продолжение

Клиническая форма заболевания (возбудитель)	Препарат и схема лечения
Нокардиоз (<i>Nocardia asteroides</i> , <i>Nocardia brasiliensis</i>)	Триметоприм/сульфаметоксазол по 0,16–0,8 г внутривенно или внутрь 4 раза в сутки. Амикацин 15 мг/кг в сутки внутривенно или внутримышечно в 3 введения: 3–7 дней — при внутривенном введении, 7–10 дней — при внутримышечном. Цефуроксим 50–100 мг/кг внутрь в сутки в 3 приема. Курс лечения при неосложненных формах 3–6 нед. При поражении головного мозга (абсцесс головного мозга): сульфаметоксазол + цефуроксим (по 2 г внутривенно каждые 12 ч) + амикацин (по 0,4 г каждые 12 ч). Курс лечения 4–8 нед.

Профилактика. Предупреждение микротравм, санация ротовой полости, соблюдение правил личной гигиены, повышение иммунной реактивности макроорганизма. Специфической профилактики не разработано.

1.4.16. Нокардиоз

Определение. Нокардиоз (атипичный актиномикоз) — острое или хроническое заболевание внутренних органов (чаще легких) с нередким вовлечением в процесс кожи, подкожной клетчатки, слизистых оболочек, лимфатических узлов. Заболевание неконтагиозно.

Этиология. Возбудитель — *Nocardia asteroides*, *Nocardia madurae*, *Nocardia brasiliensis* *Castellani*. Аэробы, не образующие спор и капсул, без друз и зерен в тканях (друзоподобные образования без колб по периферии). Природные сапрофиты.

Эпидемиология. Заболевание встречается у лиц, страдающих болезнями крови, получающих стероидные препараты, проживающих в субтропиках.

Пути передачи: респираторный, через ЖКТ, травмированную кожу и слизистые оболочки.

Патогенез. Возбудитель проникает через слизистую оболочку респираторного тракта, поврежденные кожные покровы. На месте внедрения отмечается образование инфильтрата. Гематогенно возбудитель разносится в подкожную жировую клетчатку, внутренние органы, головной мозг. В вовлеченных в инфекционный процесс тканях и органах формируются абсцессы.

Необходимо отметить, что нокардии нейтрализуют свободные радикалы нейтрофилов, блокируют слияние лизосом с фагосомами и препятствуют излитию в них лизосомных ферментов, что приводит к тому, что нейтрофилы оказываются не способными уничтожить нокардий, они могут лишь приостановить их размножение.

Клиника. Течение заболевания — острое или хроническое.

Поражаются внутренние органы (обычно легкие), реже кожа, подкожная клетчатка, слизистые оболочки, лимфатические узлы.

Различают легочный (по типу плевропневмонии) и генерализованный (септический), первичный и вторичный нокардиоз. Возможны мицетомы (чаще нижних конечностей), поражающие кожу, подкожную клетчатку и кости.

Диссеминация инфекции сопровождается сепсисом, поражением внутренних органов, появлением фистулезных ходов в грудной и брюшной полостях, на коже. Возможны абсцессы головного мозга или менингит. В зависимости от пораженных органов и тканей напоминает поражение актиномицетами.

Диагностика. Клиническая картина, подтвержденная результатами посева, обнаружением возбудителя в патологическом материале и экспериментом на животных.

Лечение. Стрептомицин, полусинтетические пенициллины в комбинации с триметоприм/сульфаметоксазолом или дапсоном внутрь, общеукрепляющая терапия.

Профилактика. Предупреждение травм кожи и слизистых оболочек, дезинфекция зараженного материала. Специфической профилактики не разработано.

1.4.17. Пиодермии

Определение. Пиодермии — большая группа дерматозов, вызываемых гнойными кокками, преимущественно стафилококками и стрептококками. Возможна их ассоциация с другими микроорганизмами (вульгарный протей, синегнойная палочка, микоплазмы и др.).

Этиология. Возникают пиодермии как первичные заболевания кожи или как осложнения других дерматозов (зудящие и аллергические дерматозы) в результате микротравм, расчесов при попадании на кожу извне патогенных штаммов или активации микробной аутофлоры человека.

Эпидемиология. По данным ВОЗ, больные пиодермиями в развитых странах составляют $\frac{1}{3}$ больных с инфекционной патологией. Среди дерматозов пиодермии преобладают над другими кожными заболеваниями.

Пиококки весьма распространены во внешней среде (пыль, вода, предметы и др.). Высока обсемененность стафилококком кожи и складок у здоровых лиц (90–100 %), ногтей со свободного края, носа, зева (выделяются преимущественно белый и золотистый стафилококки). Стрептококки обнаруживаются в складках кожи приблизительно у 12 % здоровых лиц (50 % составляет гемолитический стрептококк). Из зева стрептококки высеваются у 100 % обследованных здоровых лиц (зеленящий, гемолитический, негемолитический). Следует отметить, что, несмотря на высокую распространенность стафилококков и стрептококков на коже и слизистых оболочках человека, их патогенное действие проявляется при нарушении равновесия в системе макроорганизм — микроорганизм при повреждении целостности кожных покровов и снижении иммунологической сопротивляемости организма.

Путь передачи: воздушно-капельный, путем механического переноса пиококков из очагов поражения, а также через обсемененные пиококками предметы, белье.

Патогенез. Кожа обладает защитными свойствами по отношению к различным микробным агентам, однако для развития пиодермий необходимы, как правило, predisposing причины.

К эндогенным предрасполагающим факторам относят: функциональные нарушения ЦНС, стресс, сахарный диабет, другие эндокринопатии, заболевания ЖКТ, гепатобилиарной системы, хронические инфекции, интоксикации, гиповитаминозы, местные нарушения кровообращения, сенсибилизацию к пиококкам, первичный и вторичный иммунодефицит, длительный прием кортикостероидов, цитостатиков, иммунодепрессантов, ВИЧ-инфекцию.

Экзогенными предрасполагающими факторами являются различные травмы и микротравмы, в т. ч. химического характера, охлаждение, перегревание, гиперинсоляция, загрязнение и мацерация кожи, сдвиг pH кожи в щелочную сторону, зудящие дерматозы.

Основные патогенетические звенья пиодермий представлены на рис. 1.14.



Рис. 1.14. Схема патогенеза пиодермий

Клиника. Согласно МКБ-10, гнойничковые заболевания подлежат регистрации в рубриках L00—L98. В этот перечень входят следующие группы пиодермических поражений кожи и подкожной клетчатки:

- стафилококковые пиодермии;
- стрептококковые пиодермии;
- стрептостафилодермии (смешанные пиодермии);
- хроническая глубокая пиодермия.

Лечение. Практически при всех формах пиодермий применяются препараты для местного лечения. К этой группе относят спиртовые растворы анилиновых красителей (пиоктанин, метиленовый синий, бриллиантовый зеленый) и йода; жидкости, содержащие фуксин, фенол, борную и салициловую кислоты, резорцин, дихлорид ртути, жидкость Каstellани, фукоцин, жидкость Вильчинского; детергенты (зеленое мыло, мыльный спирт); линименты, пасты с содержанием дегтя, ксероформа, этиакридина лактата, нафталана, борной и салициловой кислот; мази, аэрозоли, в состав которых входят антибиотики (неомицин, гентамицин, эритромицин и др.), мупироцин, бактробан, антисептические средства (триклозан, дерматол, ксероформ и др.). Для стимуляции заживления «вялых», плохо регенерирующих язв применяют мази, содержащие водорода пероксид (мазь «СП»), нитрат серебра и винилин (мазь Микулича), клостридилпептидазу (мазь ируксол), 5—10% растворы азотнокислого серебра, полиметилена-крезолсульфоновую кислоту (ваготил) и др.

При ряде пиококковых поражений кожи, преимущественно их глубокие формы, назначается системная антибиотикотерапия, биостимулирующие и иммуностропные препараты, физиотерапия.

1.4.17.1. Стафилококковые пиодермии

Стафилококки подразделяют на три вида: 1) золотистые стафилококки, вызывающие заболевания у человека; 2) эпидермальные стафилококки, принимающие участие в патологическом процессе у человека; 3) сапрофитные стафилококки. Патогенность стафилококков связана с их способностью образовывать коагулазу. Неконтролируемое применение антибиотиков содействует трансформации стафилококков в L-формы, которые утрачивают многие типичные свойства, но сохраняют способность вызывать атипичные и хронические формы стафилодермий, бациллоносительство, появление вариантов бактерий с высокой лекарственной устойчивостью. Например, белый стафилококк, не коагулирующий плазму, — одна из форм изменчивости патогенных стафилококков. Эксфолиативный токсин, вырабатываемый стафилококками второй фагогруппы, может быть одной из причин пузырчатки новорожденных, буллезного импетиго, скарлатиноподобной сыпи и, возможно, синдрома Лайелла. Микоплазменно-стафилококковая ассоциация может иметь значение в формировании таких тяжелых форм, как гангренозная и язвенно-некротическая пиодермии. Гиалуронидаза стафилококков способствует инвазии, ДНКазы выполняет функции питания и защиты от чужеродной ДНК, коагулаза образует тромбы и фибриновые чехлы вокруг стафилококков, фибринолизин лизирует фибрин, препятствуя проникновению фагоцитов в очаги инфекции.

Стафилококк вызывает гнойное воспаление кожи, поражая волосные фолликулы, потовые апокриновые железы (у детей эккринные) на различной глубине (табл. 1.56). Фолликулярная пустула болезненная, распространяется вглубь, с напряженной крышкой. Наполнена зелено-желтым экссудатом. Исход — эрозия, временная пигментация (поверхностные формы), язва, рубец (глубокие формы).

Таблица 1.56

Клиническая классификация стафилококковых пиодермий

Форма кожных поражений	Клинический вариант
Поверхностные	Остиофолликулит, фолликулит, сикоз
Глубокие	Фурункул, карбункул, фурункулез, гидраденит, ячмень
У новорожденных	Везикулопустулез (перипорит), псевдофурункулез Фингера (множественные абсцессы у детей), эпидемическая пузырчатка новорожденных, эксфолиативный дерматит Риттера, синдром стафилококковой обожженной кожи (SSSS)

1.4.17.1.1. Поверхностные стафилодермии

Остиофолликулит

Определение. Острое гнойное воспаление верхних отделов волосяного фолликула.

Этиология. Наиболее частый возбудитель — золотистый коагулазаположительный стафилококк. Предрасполагающие факторы: загрязнение, мацерация кожи, повышенная потливость, поверхностные механические травмы, дисэндокринии и др.

Излюбленная локализация: лицо, волосистая часть головы, конечности.

Клиника. В устье волосяного фолликула появляется красноватый узелок с пустулой, пронизанной волосом, размером 1—2 мм с периферическим венчиком гиперемии до 1 мм. Элементы могут быть единичными или множественными. Пустула в течение 4—5 дней ссыхается в корочку, которая отпадает, оставляя временную красноватую пигментацию. Элементы больших размеров (диаметр 3—4 мм) характеризуют как импетиго Бокхарта.

Общие явления отсутствуют. **Субъективные ощущения:** небольшая болезненность, зуд в области элементов.

Течение заболевания острое.

Дифференциальный диагноз проводят со стрептококковым и вульгарным импетиго (фликтена неправильных очертаний, корки, склонность к распространению, легкий зуд). Дифференцируют также с вульгарным сикозом, папулопустулезными вульгарными и розовыми угрями, бромистыми и йодистыми угрями, периоральным дерматитом, угревидным сифилидом.

Лечение. Общее лечение обычно не проводится. В случаях частых рецидивов назначают аутогемотерапию, стимуляторы лейкопоза (метилурацил, нуклеинат натрия и др.), биостимуляторы (экстракт алоэ, гумизоль и т. п.), общее УФО в субэритемных дозах.

Местная терапия: обтирание здоровой кожи вокруг очагов 3% салициловым, 3% борным, 1% левомицетиновым спиртом, на очаги — растворы анилиновых красок, пасты, содержащие антисептики, антибиотики.

Фолликулит

Определение. Острое гнойное воспаление среднего (поверхностный фолликулит) и нижнего (глубокий фолликулит) отделов волосяного фолликула.

Этиология. Возбудители: различные стафилококки, чаще золотистый коагулазаположительный стафилококк. Предрасполагающие факторы: преимущественно экзогенные; при глубоких фолликулитах — сахарный диабет, анемии, иммунодефицитные состояния.

Клиника. Излюбленная локализация: лицо, волосистая часть головы, шея, конечности, туловище.

В результате внедрения инфекционного агента в более глубокие отделы волосяного фолликула развивается его острое гнойное воспаление и частично перифолликулярной ткани. Элемент имеет вид конусовидной папулы красноватого цвета величиной 5—7 мм, которая часто превращается в пустулу, пронизанную волосом. Периферичес-

кая зона гиперемии составляет 2–3 мм. Папула в течение нескольких дней или регрессирует, или абсцедирует. При вскрытии микроабсцесса выделяется сливкообразный гной, затем образуется небольшая язвочка, заживающая с образованием рубчика.

Общие явления обычно отсутствуют, однако при множественных, более крупных пустулах (более 1 см), захватывающих нижние отделы фолликулов, появляется выраженная болезненность, лихорадка, лейкоцитоз, повышенная СОЭ.

Болезненность обычно исчезает после естественного вскрытия пустулы.

Течение заболевания острое.

Дифференциальный диагноз проводят со стрептококковым и вульгарным импетиго, вульгарным и паразитарным сикозом, папулопустулезными вульгарными и розовыми угрями, бромистыми и йодистыми угрями, демодикозом, кандидозным и герпетическим фолликулитом, акне-келоидом.

Лечение. Общее лечение обычно не проводится. В случае частых рецидивов назначают аутогемотерапию, стимуляторы лейкопоза (метиурацил, нуклеинат натрия и др.), биостимуляторы (экстракт алоэ, гумизоль и т. п.), общее УФО в субэритемных дозах. При выраженной общетоксической реакции назначают антибиотики: диклоксациллин или цефалексин 1–2 г/сут в 4 приема в течение 10 дней; Миноциклин по 100 мг внутрь 2 раза в сутки.

Местная терапия: обтирание здоровой кожи вокруг очагов 3% салициловым, 3% борным, 1% левомицетиновым спиртом, на очаги — растворы анилиновых красок, пасты, содержащие антисептики. Мазь мупироцин 2 раза в сутки на участки поражения и слизистую оболочку носа (носительство золотистого стафилококка). Антисептические мыла, обработка кожи бензоилпероксидом.

Сикоз вульгарный

Определение. Хроническое рецидивирующее гнойное воспаление фолликулов в области бороды, усов, реже — бровей, лобка, подмышечных впадин, волосистой части головы.

Этиология. Возбудители: золотистый стафилококк или сочетание различных штаммов стафилококков.

Патогенез. Предрасполагающие факторы: очаги инфекции в челюстно-лицевой области, хронический холецистит, простатит, заболевания внутренних органов, нервно-эндокринная патология, снижение функции половых желез, злоупотребление алкоголем, повышенная запыленность производства, развитие сенсибилизации к стафилококку, нарушение бактерицидных свойств кожи.

Излюбленная локализация: область бороды, усов.

Клиника. В области бороды, усов, на других участках роста коротких толстых волос возникают остеофолликулиты и поверхностные фолликулиты, которые постепенно сливаются. Кожа в участках поражения становится синюшно-бурого цвета, инфильтрированной и покрывается гнойными корками. При их снятии выявляется влажная мокнущая эрозированная поверхность. У корней волос, удаленных пинцетом из очагов поражения, обнаруживаются стекловидные муфты. В результате прогрессирования процесса область роста волос (бороды, усов) принимает характер единого воспалительного инфильтрата, покрытого гнойными корками (создается впечатление человека с неопрятной внешностью).

Иногда лихорадка возникает лихорадка.

Больных беспокоит небольшая болезненность, зуд кожи.

Течение заболевания хроническое. Рубцовых изменений в очагах не остается.

Дифференциальный диагноз проводят с паразитарным сикозом (положительный анализ на грибы, острое течение), сикозиформной экземой, медикаментозным дерматитом.

Лечение. Назначают антибиотики (диклоксациллин, аугментин, цефалексин и др.) в течение нескольких недель (не менее 3). Рекомендуются аутогемотерапия, стимулирующие средства (пирогенал, тактивин, тималин, имунал), по показаниям — половые гормоны.

Участки поражения обрабатывают спиртовыми растворами салициловой и борной кислот, левомецетина, фуорцина, других анилиновых красок, бактробаном. Применяют мази с антибиотиками (гентамициновая, линкомициновая, левомеколь, мупироцин и др.), борно-дегтярную и серно-дегтярную мази, комбинированные кортикостероиды. Рекомендуется общее УФО, на очаги — эритемные дозы УФО. Запрещается бритье в области пораженных участков кожи.

Профилактика. Обтирание кожи дезинфицирующими спиртовыми растворами, прием витаминных препараты, лечение сопутствующих заболеваний, здоровый образ жизни. Возможно специфическая профилактика стафилококковых пиодермий путем введения стафилококкового анатоксина.

1.4.17.1.2. Глубокие стафилодермии

Фурункул

Определение. Острое гнойно-некротическое воспаление волосяного фолликула и перифолликулярных тканей.

Этиология. Возбудитель — коагулазаположительный золотистый стафилококк, выделяющий большое число факторов агрессии (гиалуронидаза, коагулаза, фибринолизин, ДНКазы и др.) и вызывающий некроз перифолликулярных тканей.

Патогенез. Предрасполагающие факторы: первичный и вторичный иммунодефициты, снижение бактерицидной активности нейтрофилов (хронические гранулематозы), нарушения хемотаксиса, синдром гиперпродукции IgE, эндокринная патология (сахарный диабет, ожирение, нарушение углеводного обмена), микротравматизм, несоблюдение личной гигиены, работа на загрязненных производствах, носительство штаммов патогенных стафилококков и инфицированная ими одежда; зудящие дерматозы, чесотка, педикулез и др.

Клиника. Излюбленная локализация: участки микротравм кожи на плечах, ягодицах, бедрах, туловище; чаще — на лице, в области носогубного треугольника, подбородка, затылка, задней поверхности шеи, подмышечных впадин. Обычно очаги единичные, реже — множественные (фурункулез).

Заболевание начинается с остиофолликулита, который быстро трансформируется в глубокий фолликулит, а затем в течение 24–48 ч превращается в резко болезненный, воспалительный узел размером до лесного — грецкого ореха (стадия инфильтрации). Через несколько дней кожа над узлом куполообразно выпячивается, истончается, по-

являются признаки флюктуации. Далее узел вскрывается с выделением гноя, при этом обнажается омертвевшая ткань зеленоватого цвета — некротический стержень (стадия абсцедирования). В результате демаркации (созревания) некротический стержень вместе с гнойно-кровянистыми массами отторгается с образованием гранулирующей кратерообразной язвы, которая достаточно быстро рубцуется (стадия язвы и рубцевания). Эволюция элемента в среднем составляет около 2 нед.

При одиночных фурункулах общее состояние обычно не страдает. При множественных фурункулах и фурункулезе может быть лихорадка, слабость, головная боль; в периферической крови определяется лейкоцитоз и повышенная СОЭ. Посев крови (до применения антибиотиков) показан при лихорадке и других признаках сепсиса.

Возможные осложнения. У ослабленных больных лимфогенное распространение инфекции на прилегающие и подлежащие ткани может вызвать появление флегмоны, остеомиелита, язвенной пиодермии. Проникновение возбудителя в кровь сопровождается септическим состоянием, септикопиемией и метастазированием инфекции в различные ткани (кости, позвоночник, мышцы), внутренние органы (чаще почки), вызывает бактериальное поражение эндокарда, что в конечном итоге может привести к летальному исходу. Появление фурункула в области носогубного треугольника, анатомические особенности венозной сети, а также выдавливание фурункула в начальной стадии, его срезание, назначение тепловых процедур могут вызвать тромбоз флебита пещеристого синуса и гнойный менингит (злокачественный фурункул).

Фурункулез — часто рецидивирующие единичные фурункулы или высыпание множественных фурункулов. Одиночные фурункулы чаще рецидивируют в области задней поверхности шеи, на ягодицах, пояснице. Диссеминированные высыпания фурункулов наблюдаются по всему кожному покрову. Появление единичных рецидивирующих фурункулов связано, как правило, с экзогенными причинами, а множественных — с эндогенными.

Дифференциальный диагноз проводят с инфильтративно-нагноительной трихофитией (анализ на грибы положительный), рожей, глубокими фолликулитами, карбункулом, гидраденитом, скруфулодермой, узловатым васкулитом.

Лечение. В стадии инфильтрата применяют УВЧ-терапию, соллюкс, ультразвук, «лепешки» с чистым ихтиолом 2 раза в сутки (на фурункулы области лица не применяются). При необходимости волосы вокруг фурункула выстригаются, перифокальные участки кожи обрабатываются салициловым, борным или левомецетиновым спиртом. Мытье тела запрещается.

В стадии абсцедирования — вскрытие фурункула, дренирование с помощью турунды, смоченной гипертоническим раствором натрия хлорида; стерильные салфетки прикрепляют к коже бактерицидным пластырем или клеолом (но не прибинтовывают). Перевязки проводят не менее 2 раз в сутки.

После отторжения некротического стержня на язву применяют мази с антибиотиками, аргосульфат, орошение протеолитиками (1% трипсин, химотрипсин).

При нарушении общего состояния, опасной локализации фурункула (лицо, шея, волосистая часть головы) и на фоне иммунодефицита назначают антибиотики (с учетом чувствительности к ним возбудителя): диклоксацилин до 2 г/сут в 3–4 приема, 10 дней; амоксициллин/клавуланат по 20 мг/кг/сут 3 раза в сутки, 10 дней; цефалексин до 2 г/сут внутрь, 10 дней (взрослые), детям — 40–50 мг/кг/сут в 4 приема, 10 дней; кларитромицин по 250–500 мг внутрь 2 раза в сутки, 10 дней; азитромицин 250–500 мг/сут, 5–7 дней; клиндамицин по 150–300 мг внутрь 4 раза в сутки, 10 дней; миноциклин по 100 мг

2 раза в сутки, 10 дней; ципрофлоксацин по 500 мг 2 раза в сутки, 7 дней; ванкомицин применяют в тяжелых случаях и устойчивости *S. aureus* к другим антибиотикам. Постельный режим при локализации фурункулов на лице, волосистой части головы, шее.

Схемы применения других антибактериальных препаратов при стафилодермиях у взрослых и детей приведены в табл. 1.57.

Таблица 1.57

Схемы применения антибиотиков при стафилодермиях

Рекомендуемые препараты	Препараты резерва
Оксациллин <i>детям:</i> 50–100 мг/кг/сут в 4 приема внутрь, 7–10 дней; <i>взрослым:</i> по 0,5 г 4 раза в сутки за 1–1,5 ч до еды в течение 7–10 дней, при тяжелых формах — 2–3 нед.	Цефазолин <i>детям:</i> в/м 50–100 мг/кг/сут в 2–3 введения; <i>взрослым:</i> в/м или в/в по 1–2 г каждые 8–12 ч
Доксициклин <i>взрослым:</i> внутрь или в/в по 0,1 г 2 раза в сутки. В/в медленно капельно, не менее чем за 1 ч; <i>детям старше 3 лет:</i> внутрь в 1-й день 4,4 мг/кг в один прием, со 2-го дня 2,2 мг/кг	Цефалексин <i>взрослым:</i> внутрь по 0,5 г 4 раза в сутки за 1–1,5 ч до еды; <i>детям:</i> 30–40 мг/кг/сут в 2–3 приема за 1–1,5 ч до еды
Ампициллин/сульбактам 50 мг/кг/сут в 2 приема, парентерально 150 мг/кг/сут в 3–4 введения	Цефтазидим <i>взрослым:</i> в/в или в/м 3–6 г/сут в 2–3 введения; <i>детям:</i> 30–100 мг/кг/сут в 2–3 введения
Амоксициллин/клавуланат <i>взрослым и детям старше 12 лет:</i> внутрь по 0,25–0,75 г каждые 8 ч; парентерально по 1,2 г 3–4 раза в сутки; <i>детям с 3 мес. до 12 лет:</i> 30–40 мг/кг/сут в 3 приема внутрь или 3 введения парентерально	Цефотаксим <i>детям:</i> 50–100 мг/кг/сут в/в в 3 введения; <i>взрослым:</i> парентерально 3–6 г/сут в 3 введения
Ампициллин/сульбактам <i>детям:</i> 25 мг/кг/сут, 8–10 дней; <i>взрослым:</i> 750 мг/сут, 10 дней	Ванкомицин <i>детям:</i> в/в капельно по 10 мг/кг каждые 6 ч; внутрь 40 мг/кг/сут в 3–4 приема; <i>взрослым:</i> в/в капельно (!), а детям 2 г/сут (по 1 г каждые 12 ч или по 0,5 г каждые 6 ч) на 100–200 мл 5% глюкозы или физиологического раствора натрия хлорида. Каждое введение не менее 1 ч (!). Внутрь 0,5–2 г в сутки в 3–4 приема
Азитромицин <i>взрослым:</i> по 250–500 мг/сут, 5–7 дней	Эритромицин <i>взрослым:</i> внутрь по 0,25–0,5 г 4 раза в сутки за 1–1,5 ч до еды; в/в капельно по 0,5–1 г 4 раза в сутки, 7–14 дней; <i>детям:</i> 30–40 мг/кг/сут внутрь в 4 приема
Клиндамицин <i>взрослым:</i> по 150–300 мг внутрь 4 раза в сутки, 10 дней	Фузидин-натрий <i>взрослым:</i> по 0,25 г 4 раза в сутки, 10 дней; <i>детям:</i> 20–60 мг/кг/сут, 7–10 дней
Миноциклин <i>взрослым:</i> по 100 мг 2 раза в сутки, 10 дней	Кларитромицин <i>взрослым:</i> по 0,25 г внутрь 2 раза в сутки ежедневно, 7–14 дней; <i>детям:</i> внутрь 7,5 мг/кг/сут, 7–10 дней
Ципрофлоксацин <i>взрослым:</i> по 500 мг внутрь 2 раза в сутки, 7 дней	Триметоприм/сульфаметоксазол <i>взрослым и детям:</i> обычно 5–6 мг/кг/сут внутрь в 2 приема, 1–3 нед.

Профилактика фурункулеза. Установить носительство *S. aureus* (посевы со слизистой оболочки носа, подмышечных впадин, промежности, кишечника). Определить чувствительность возбудителя к антибиотикам. Пользоваться антисептическим мылом. Смазывать слизистую оболочку носа и складки тела 2% мазью мупироцина. Антибиотики в среднетерапевтических дозах применяют до полного исчезновения фурункулов, затем переходят на поддерживающий прием антибиотика 1 раз в сутки в течение длительного периода. Для устранения носительства *S. aureus* рекомендуется прием рифампицина 600 мг/сут в течение 7–10 дней. Назначается стимулирующая терапия (иммунотропные средства, биостимуляторы, витамины группы В, антиоксиданты, адаптогены), курсы УФО в субэритемных дозах. Рекомендуется обследование ЖКТ, ЛОР-органов, эндокринной системы, иммунного статуса.

Карбункул

Определение. Острое обширное гнойно-некротическое воспаление кожи и подкожной клетчатки в результате слияния нескольких рядом расположенных фурункулов.

Этиология. Возбудитель — коагулазаположительный золотистый стафилококк, нередко в ассоциации со стрептококками.

Патогенез. Патогенное действие инфекционных агентов на фоне резкого снижения иммунобиологической реактивности организма вызывает обширную флегмонозную реакцию вплоть до фасций и мышц.

Предрасполагающие факторы и излюбленная локализация см. *Фурункул*.

Клиника. Карбункул образуется в результате слияния между собой нескольких фурункулов и проходит те же стадии развития, однако с образованием инфильтрата более крупных размеров и зоны выраженного перифокального отека. Появление карбункула сопровождается резкой болезненностью в очаге поражения, повышением температуры тела, недомоганием, головной болью, изменениями в крови (лейкоцитоз, повышенная СОЭ). Характерны множественные, глубокие, многокамерные абсцессы, поверхностные пустулы, некротические стержни, после отторжения которых выявляется симптом сита — наличие на поверхности очага большого числа отверстий с гнойным отделяемым. Далее кожа в очаге расплавляется с образованием глубокой язвы, дно которой покрыто некротической массой грязно-зеленого цвета. После ее отторжения язва медленно (в течение 2–4 нед.) выполняется грануляциями с последующим образованием грубого рубца. Течение карбункула может быть сопряжено с рядом осложнений (см. *Фурункул*).

Лечение. Лечение проводят в отделении гнойной хирургии. Назначают антибиотики с высоким терапевтическим индексом, особенно в случаях опасной локализации карбункула (амоксциллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, цефтазидим, цефотаксим, нителмицина сульфат, меропенем, ванкомицин), проводят мероприятия по детоксикации организма; флюктуирующие зоны карбункула вскрывают и дренируют, вводят протеолитики. Для ускорения заживления язвенного дефекта применяют местные средства, ускоряющие регенеративные процессы (аргосульфат, мази «СП» и Микучица, ируксол, вулнузан, солкосерил, аэрозоли, обладающие антимикробным и эпителизирующим свойствами).

Гидраденит

Определение. Острое или рецидивирующее гнойное воспаление апокриновых потовых желез с преимущественной локализацией в подмышечных областях, реже — в области половых губ, перианальной области, лобка, пупка, околососкового ареола.

Этиология. Возбудитель — коагулазаположительный золотистый стафилококк, нередко в ассоциации с протеем, клебсиеллами, кишечной палочкой.

Патогенез. Предрасполагающие факторы: повышенное потоотделение, недостаточная гигиена указанных областей, травматизация кожи при подбрасывании подмышечных впадин, лобковой области, дисфункция (гипофункция) половых желез, гиповитаминозы, вторичная иммунная недостаточность.

Клиника. Излюбленная локализация — аксиллярная область.

Заболевание начинается с появления в подмышечной области или на других участках кожи, содержащих апокриновые потовые железы, одного или нескольких болезненных узлов с вишневою косточку или лесной орех, которые могут увеличиваться в размере до голубино — куриного яйца и более. Узлы спаиваются с окружающей подкожной клетчаткой в болезненный инфильтрат, имеющий бугристую сосковидную поверхность, напоминающую «сучье вымя». В результате абсцедирования кожа над узлами истончается, размягчается, появляется флюктуация. Узлы вскрываются, а из образовавшихся свищевых отверстий выделяется большое количество сливкообразного гноя (без некротического стержня). Процесс протекает в среднем 2–3 нед. и заканчивается рубцеванием. В отдельных случаях инфильтраты могут рассасываться без вскрытия, нередко возникают рецидивы гидраденита (на фоне сниженного иммунитета). При частых рецидивах в гнойный процесс вовлекаются все новые апокриновые железы. Участки поражения в таких случаях представлены рубцово-измененной тканью, свежими воспалительными узлами, свищевыми отверстиями, из которых при надавливании выделяется жидкая гнойная масса (иногда с примесью крови).

Нередко повышается температура тела, появляется слабость, выявляется лейкоцитоз, повышенная СОЭ.

Течение заболевания острое, без нарушения (с нарушением) общего состояния или хроническое рецидивирующее.

Дифференциальный диагноз проводят с фурункулезом (инфильтрат, узел с некрозом и стержнем, язва, рубец), лимфаденитом при болезни кошачьих царапин, скрофулодермой, глубокими микозами, актиномикозом.

Лечение. Лечение практически такое же, как фурункула. Больным гидраденитом с рецидивирующим и вялым течением рекомендуют физиотерапевтические процедуры (ультразвук, УВЧ, соллюкс, УФО) в сочетании с нативным стафилококковым анатоксином А₂, другими иммунокорректорами (тактивин, тималин и др.). В некоторых случаях показано иссечение рубцово-измененных тканей.

1.4.17.1.3. Стафилодермии у детей

У новорожденных детей до года нередко возникают стафилококковые поражения кожи нефолликулярного характера. Наиболее часто проявляются образованием пустул в области устьев потовых желез. У ослабленных детей и при несвоевременном лечении процесс распространяется вглубь с образованием множественных абсцессов (псевдофу-

рункулез), флегмон, развитием септического состояния с неблагоприятным исходом. В некоторых случаях наблюдается обширная эксфолиативная реакция эпидермиса с тяжелым токсикосептическим синдромом (эксфолиативный дерматит Риттера), которую по тяжести развития и течения сравнивают с синдромом стафилококковой ожоженной кожи (staphylococcal scalded-skin syndrome — SSSS). Эксфолиативный токсин у новорожденных образуется в первичных очагах инфекции (гнойный конъюнктивит, средний отит, инфекции носоглотки) и гематогенным путем попадает в кожу или образуется в самих пузырьках (буллезное импетиго). У взрослых SSSS почти не встречается, т. к. у них эпидермолитический токсин быстро разрушается и элиминируется из организма в связи с более совершенными иммунными механизмами.

Везикулонпустулез (перипорит)

Определение. Гнойное воспаление устьев эккринных потовых желез преимущественно у новорожденных детей, находящихся на искусственном вскармливании.

Этиология. Развивается у недоношенных детей, при искусственном вскармливании, нарушении правил пеленания детей (повышенная потливость).

Клиника. Излюбленная локализация: волосистая часть головы, складки кожи. Наблюдаются пустулы с булавочную головку и венчиком гиперемии с плотной крышкой, нередко сгруппированные и быстро распространяющиеся. У ослабленных детей процесс может прогрессировать вглубь с образованием абсцессов, флегмон, лимфаденита, развитием септического состояния, анемии, отита, бронхопневмонии, пиелонефрита (плохой уход, несвоевременно начатое лечение).

Длительность заболевания при благоприятном исходе 7–14 дней.

Дифференциальный диагноз проводят с буллезным импетиго.

Лечение. Очаги обрабатывают антисептическими и бактерицидными средствами (0,25–1% раствор нитрата серебра, 2% раствор бриллиантового зеленого), мази с антибиотиками (эритромициновая, гелиомициновая, линкомициновая и др.). При тяжелом течении лечение, как при псевдофурункулезе.

Псевдофурункулез Фингера (множественные абсцессы у детей)

Определение. Гнойное расплавление эккринных потовых желез. Развивается у ослабленных, недоношенных, находящихся на искусственном вскармливании и недостаточно ухоженных детей с повышенным потоотделением.

Клиника. Излюбленная локализация — на волосистой части головы, задней поверхности туловища, ягодицах, бедрах.

Пораженные потовые железы вначале пальпируются в виде твердых узлов величиной до вишневой косточки синюшно-багрового цвета, которые затем размягчаются, вскрываются с выделением сливкообразного гноя, без наличия некротического стержня, с последующим образованием свищевых ходов и язв, которые при рациональном лечении и уходе рубцуются, инфильтраты рассасываются.

При ухудшении состояния ребенка появляются новые воспалительные узлы, абсцессы, могут развиваться флегмоны, менингит, перитонит, сепсис, увеличение печени, селезенки, гипотрофия. Прогноз в этих случаях неблагоприятен.

Дифференциальный диагноз проводят с везикулопустулезом, фурункулезом.

Лечение. Обтирают кожу дезинфицирующими спиртовыми растворами. Вскрывают абсцессы и смазывают их растворами анилиновых красителей, мазями (левомеколь, левосин), пастой с оксидом цинка и 5–10% ксероформом.

На абсцессы назначается УВЧ, повязки с 10% раствором натрия хлорида, общее УФО (10–15 сеансов).

При общетоксических явлениях: антибиотикотерапия, переливание нативной и антистафилококковой плазмы, гемодеза, альбумина, полиглобулина, полиглобулина, 20% раствора глюкозы, антистафилококковый иммуноглобулин.

Гемотерапия материнской (донорской) кровью, ферроплекс, гемостимулирующие средства, фитоферролактон, витамины С, В₆, пантотенат кальция, А, Е.

Эпидемическая пузырчатка новорожденных (эпидемический пемфигOID)

Определение. Острая контагиозная поверхностная стафилодермия, возникающая в первые дни жизни ребенка, в основном до 7–10-го дня после рождения.

Этиология. Возбудитель — золотистый стафилококк, реже — другие штаммы стафилококков, стрептококки и иные микроорганизмы. Основное действие на эпидермис оказывает стафилококковый экфолиативный токсин, вызывающий поверхностную буллезную реакцию.

Эпидемиология. Источники инфекции — роженицы, медицинский персонал. В родильных домах заболевание может иметь характер эпидемической вспышки.

Предрасполагающие факторы: патогенные стафилококки могут попадать на кожу новорожденного из плохо обработанного, инфицированного пупка воздушно-капельным и механическим путем при уходе за ребенком.

Клиника. Излюбленная локализация — туловище.

Эпидемическая пузырчатка новорожденных часто начинается с появления пузырей на гиперемизованном фоне. Покрышка пузыря беловатого цвета, вялая, дряблая, морщинистая и возвышается над уровнем кожи. Пузыри увеличиваются в размере из-за выраженного акантолиза в шиповатом слое и легко отслаиваются. Содержимое пузырей вначале серозное, затем — серозно-гнойное.

Пузыри легко разрываются, образуя эрозивные поверхности с неровными, фестончатыми краями и сочным, розово-красным или бледно-розовым дном. При неблагоприятном течении заболевания эрозии сливаются между собой, быстро захватывая значительную часть кожного покрова.

При благоприятном течении и лечебных мероприятиях эрозии эпителизируются с образованием временной вторичной пигментации и шелушения.

Иногда распространенные поражения кожи могут осложняться импетигнизацией слизистых оболочек полости рта, глаз, половых органов, тяжелым общим состоянием ребенка. Тяжесть заболевания обычно пропорциональна площади вовлеченных в процесс кожи и слизистых оболочек. Возможны пневмония, отиты, диспепсия, сепсис. В подобных случаях прогноз для жизни ребенка становится неблагоприятным.

Диагностика. Пиококковый пемфигOID новорожденных следует дифференцировать от сифилитической пузырчатки, при которой пузыри локализуются преимущественно в области ладоней и подошв. Диагноз подтверждается обнаружением бледных трепонем, а также серологическими исследованиями крови ребенка и матери.

Пиококковую пузырчатку новорожденных необходимо отличать также от врожденной пузырчатки. Возникают пузыри с серозным, серозно-геморрагическим содержанием в области ладоней и пальцев кистей, на коже локтевых и коленных суставов, на подошвах, ягодицах, реже — на других участках, подвергающихся трению, давлению.

Лечение. В тяжелых случаях вводятся антибиотики с предварительным определением чувствительности (цефалоспорины, фузидин-натрий), показано внутривенное вливание антистафилококковой плазмы, альбумина, внутримышечное введение антистафилококкового иммуноглобулина, тималина.

Наружное лечение: ежедневные ванны с калия перманганатом 1:10 000 и смена белья. Вскрытие пузырей, обработка здоровой кожи фукорцином, салициловым спиртом, прокипяченным растительным маслом. На очаги — пасты и мази с антибиотиками, цинковое масло, нафталановый линимент, аэрозоли с антибиотиками. Общее УФО.

Профилактика. Необходима изоляция детей в боксы и тщательный уход за ними. Обследование матерей и медперсонала на носительство патогенных стафилококков. Кварцевание палат, боксов. Дезинфекция отделений, карантинные мероприятия.

Эксфолиативный дерматит Риттера

Определение. Тяжелая форма эпидемической пузырчатки новорожденных (син.: синдром стафилококковой обожженной кожи). Характеризуется развитием диффузной эритемы, образованием крупных вялых пузырей. Напоминает поверхностную ожоговую реакцию.

Этиология. Возбудитель — золотистый стафилококк, выделяющий эксфолиативный токсин, вызывает массивный акантолиз в эпидермисе и образование крупных поверхностных пузырей.

Эпидемиология. Заражение новорожденных происходит в ближайшие дни после рождения от инфицированных золотистым стафилококком матерей, медперсонала. Реже заболевание развивается у детей старших возрастных групп и взрослых (на фоне иммунодепрессивной терапии).

Клиника. Начало в области пупка и рта с распространением на другие участки кожи.

Различают три стадии болезни: эритематозная, эксфолиативная и регенеративная.

Заболевание обычно начинается в местах излюбленной локализации с появления быстро распространяющейся эритемы. На этих участках возникают пузыри с дряблой крышкой, которые быстро вскрываются и образуют эрозии с отслаивающимся по периферии эпидермисом (симптом Никольского положительный). В течение нескольких дней поражается весь кожный покров с клинической картиной обваренной кожи. Отмечается высокая температура тела, потеря массы тела, понос, возможны осложнения (пневмония, отиты, гнойный конъюнктивит, сепсис). В крови лейкоцитоз, повышение СОЭ, анемия, диспротеинемия. Прогноз весьма серьезен.

Дифференциальный диагноз проводят с врожденной пузырчаткой, сифилитической пузырчаткой; у взрослых — с синдромом Лайелла (лекарственный).

Лечение. Парентерально вводят антибиотики с предварительным определением чувствительности (цефалоспорины, фузидин-натрий). Показано внутривенное вливание антистафилококковой плазмы, альбумина, внутримышечное введение антистафилококкового иммуноглобулина, тималина. Ежедневные ванны с калия перманганатом

1:10 000 и смена белья. Вскрытие пузырей, обработка здоровой кожи фукорцином, са-
лициловым спиртом, прокипяченным растительным маслом. На очаги — пасты и мази
с антибиотиками, цинковое масло, нафталановый линимент, аэрозоли с антибиоти-
ками. Общее УФО. Необходима изоляция детей в боксы и тщательный уход за ними.
Обследование матерей и медперсонала на носительство патогенных стафилококков.
Кварцевание палат, боксов. Дезинфекция отделений, карантинные мероприятия.

1.4.17.2. Стрептококковые пиодермии

Этиология. Стрептококки являются преимущественно факультативными анаэ-
робами. По характеру роста на кровяном агаре подразделяют на гемолитические, зеле-
нящие и негемолитические; по характеру гемолиза — на 4 типа: β , α , $\alpha 1$, γ ; на основании
антигенных свойств выделяют 17 серологических групп. Наиболее частый возбудитель
заболеваний человека — β -гемолитический стрептококк (51-й серологический тип).
Для его выделения используют бульоны: сахарный, кровяной, сывороточный, асцит-
ный. Стрептококки образуют эндо- и экзотоксины, ферменты. Экзотоксины (гемоли-
зины, стрептолизины, лейкотоксин, некротоксины, фибринолизин, токсин леталь-
ности, эритрогенный) обладают цитотоксическим, иммуносупрессивным, пиогенным
свойствами. Стрептококки вырабатывают дезоксирибонуклеазу, гиалуронидазу, стреп-
токиназу, растворяющие сгусток плазмы; амилазу, рибонуклеазу, протеиназу и другие
ферменты, обеспечивающие питание, рост и размножение микроорганизмов.

Различные штаммы стрептококков высокочувствительны к пенициллину.
Клиника. Стрептококки, вызывающие пиодермию, относятся в основном к се-
рологическим группам А и D и вызывают типичные поверхностные и глубокие пора-
жения кожи и слизистых оболочек (табл. 1.58). Нефолликулярная пустула (фликтена)
распространяется по периферии, покрывка вялая, берется в складку. Безболезненная,
наполнена серозно-желтоватым содержимым. Исход — преимущественно эрозия,
красноватая исчезающая пигментация.

Таблица 1.58

Клиническая классификация стрептодермий

Формы кожных поражений	Клинические формы
Поверхностные	Импетиго (разновидности): импетиго Тильбери Фокса, кольцевидное, буллезное, околоногтевое (поверхностный панариций), щелевидное (заеда, ангулит), интертригинозное (складок), губ и слизистых оболочек
Глубокие	Эктима
Атипичные	Простой лишай (эритематозно-сквамозная стрептодермия, сухая стрептодермия), папулезное сифилоподобное импетиго (пеленочный дерматит), острая диффузная стрептодермия

Лечение. Как и при стафилодермиях, в ряде случаев больным стрептодермиями
назначаются антибактериальные препараты (табл. 1.59), при этом также учитываются
клинические особенности заболевания. Показания к системной антибиотикотерапии:
распространенное импетиго, множественные эктимы, острая диффузная стрептодермия.

Таблица 1.59

Схемы применения антибиотиков при стрептодермиях

Рекомендуемые препараты	Препараты резерва
Цефазолин <i>детям:</i> 50–100 мг/кг/сут в/м в 2–3 введения; <i>взрослым:</i> в/м или в/в по 1–2 г каждые 8–12 ч. Курс 7–14 дней Цефалексин <i>взрослым:</i> внутрь по 0,5 г 4 раза в сутки за 1–1,5 ч до еды. Курс 7–14 дней Эритромицин <i>взрослым:</i> внутрь по 0,25–0,5 г 4 раза в сутки за 1–1,5 ч до еды; в/в капельно по 0,5–1,0 г 4 раза в сутки, 7–14 дней; <i>детям:</i> 30–40 мг/кг/сут внутрь в 4 приема	Амоксициллин/клавуланат <i>взрослым и детям старше 12 лет:</i> внутрь по 0,25–0,75 г каждые 8 ч; парентерально по 1,2 г 3–4 раза в сутки; <i>детям с 3 мес. до 12 лет:</i> 30–40 мг/кг/сут в 3 приема внутрь или 3 введения парентерально. Курс 7–14 дней Азитромицин <i>взрослым:</i> внутрь 1 раз в сутки по 0,5 г в течение 3 дней или в 1-й день 0,5 г, затем в течение 4 дней по 0,25 г 1 раз в сутки. Принимать за час до еды; <i>детям старше 1 года:</i> по 10 мг/кг 1 раз в сутки в течение 3 дней или в 1-й день 10 мг/кг, в последующие 4 дня по 5 мг/кг 1 раз в сутки. Курс 7–14 дней Цефуроксим <i>взрослым:</i> парентерально по 0,75–1,5 г 3 раза в сутки; <i>детям:</i> 50–100 мг/кг/сут в 3 введения Цефуроксим аксетил <i>взрослым:</i> по 0,25–0,5 г каждые 12 ч во время еды; <i>детям:</i> 30 мг/кг/сут в 2 приема Цефаклор <i>взрослым:</i> по 0,25–0,5 г внутрь каждые 8 ч; <i>детям:</i> 40 мг/кг/сут внутрь в 2–3 приема Цефтизоксим <i>взрослым:</i> 3–12 г/сут парентерально в 2–3 введения; <i>детям:</i> 50–100 мг/кг/сут Цефоперазон <i>взрослым:</i> парентерально 4–12 г/сут в 2–4 введения; <i>детям:</i> 50–100 мг/кг/сут в 2–3 введения

1.4.17.2.1. Поверхностные стрептодермии

Импетиго стрептококковое Тильбери Фокса

Определение. Острое контагиозное заболевание кожи, вызываемое преимущественно патогенными стрептококками и проявляющееся на теле и волосаном покрове поверхностными тонкостенными вялыми пузырями (фликтены).

Этиология. Возбудитель — преимущественно β -гемолитический стрептококк группы А (*Streptococcus pyogenes*). Бактерии вырабатывают экзотоксины, которые служат причиной эксфолиативной реакции кожи.

Эпидемиология. Предрасполагающие факторы: детский возраст, несоблюдение личной гигиены, мелкие травмы, высокая температура и влажность окружающей

среды, антисанитарные условия, зудящие дерматозы (нейродермит, чесотка, чесотка и др.), укусы насекомых, глистная инвазия, алкоголизм, сахарный диабет.

Клиника. Излюбленная локализация: лицо, руки, шея.

На открытых участках тела появляются уплощенные поверхностные тонкостенные вялые пузыри (фликтены) с мутноватым содержимым (иногда с примесью крови), окруженные венчиком эритемы. Фликтены быстро вскрываются с образованием эрозий, которые покрываются чешуйко-корочками или нетолстыми корками. После их отпадения образуется временная красноватая пигментация.

Течение заболевания острое; эволюция обычно длится около недели, при распространенном поражении — несколько недель.

Субъективные ощущения — небольшой зуд.

Кольцевидное импетиго — пустула, распространяясь по периферии, образует кольцевидные формы с периферическим эритематозным венчиком.

Буллезное импетиго — образуются крупные напряженные или дряблые пузыри с мутноватым содержимым, которые не имеют воспалительного венчика. Часто располагаются на пальцах кистей и стоп, вблизи ногтевых пластинок.

Поверхностный панариций (турниоль) — пустулы располагаются в виде подковы вокруг ногтевой пластинки по ходу ногтевого валика; при периферическом росте происходит отторжение верхних слоев эпидермиса, при этом обнажается эрозия с серозно-гнойным отделяемым.

Щелевидное импетиго (заеда, ангулит, инфекционный угол) — в углах рта образуются небольшая фликтена, затем эрозия с воротничком рогового слоя, корочка, трещина. Протекает хронически и сопровождается небольшой болезненностью. Встречается у лиц с привычкой облизывать губы, со слюнотечением. Дифференцируют с кандидозом углов рта (корочка не образуется), папулезным сифилидом (характерна инфильтрация в основании эрозии).

Щелевидное импетиго нередко наблюдается вокруг носа и за ушными раковинами.

Импетиго слизистых — на слизистых оболочках рта, носа, конъюнктивы в виде очагов появляются дряблые округлые пузыри, быстро вскрывающиеся; образовавшиеся эрозии скоро покрываются дифтероидным налетом.

Лечение. Применяют спиртовые растворы анилиновых красок, 10% борно-дегтярная мазь, мази с антибиотиками (мупицин, бактробан, банеоцин и др.), дермозолон, тридерм, обтирание здоровой кожи вокруг очагов спиртовыми растворами салициловой (2%) и борной кислот (1–3%), левомецетина (1%).

1.4.17.2.2. Глубокие стрептодермии

Эктима

Определение. Глубокое язвенное поражение кожи, связанное с действием стрептококковой инфекции и возникающее на фоне сниженной иммунобиологической реактивности организма.

Патогенез. Предрасполагающие факторы: хронические болезни, алкоголизм, гиповитаминозы, зудящие дерматозы.

Клиника. Излюбленная локализация — конечности, может появиться на любом участке тела. В дерме образуется небольшой узел, на вершине которого появляется маленький пузырек, превращающийся в плоский пузырь с мутно-геморрагическим содержимым, с инфильтрированным ярко-красным или синюшным основанием. Содержимое пузыря вместе с его крышкой сохнет в плотную коричневую корку, которая сохраняется около 2 нед., а затем отпадает, оставляя рубцово-измененный участок. Обычно наблюдаются единичные, но иногда множественные элементы. Эктимы часто осложняются лимфангитами, лимфаденитами, реже — флебитами и абсцессами.

Течение хроническое.

Субъективные ощущения — боль.

Дифференциальный диагноз проводят с сифилитической эктимой (безболезненность, положительная реакция RW), скрофулодермой, индуративной эритемой Базена, лейшманиомами.

Лечение. При множественных эктимах назначают антибиотики, γ -глобулин, аутогемотерапию, инъекции витаминов В₁, В₆, витамины А, С, Р, стимуляторы лейкопоэза, иммунитета (тактивин, тималин и др.).

Мази с антибиотиками, стимуляторами регенерации (мазь Микулича, «СП», ируксол и др.).

1.4.17.2.3. Атипичные формы стрептодермий

В практической деятельности педиатры и дерматологи сталкиваются с неклассическими проявлениями стрептодермий, которые не укладываются в клинику приведенных выше форм. Нередко симптомы сухой формы стрептодермии (простой лишай), которые встречаются преимущественно у детей на открытых участках тела, воспринимаются как заболевание со стойкой потерей кожей пигмента меланина — витилиго.

При неправильном уходе за ребенком в области ягодиц и прилегающих участках могут развиваться папулоэрозивные элементы с начальными высыпаниями в виде красноватых пятен, без типичных фликтен (пеленочный дерматит).

Несоблюдение правил гигиенического ухода за детьми, наличие сопутствующих заболеваний (сахарный диабет и др.), ослабляющих защитные функции организма, могут вызывать стрептококковые поражения кожи в виде обширных диффузных эрозивных очагов с явлениями гиперемии и мокнутия, сходными с проявлениями микробной экземы.

Разновидности атипичных форм стрептодермий:

- простой лишай (эритематозно-сквамозная стрептодермия);
- папулезное сифилоподобное импетиго (пеленочный дерматит);
- острая диффузная стрептодермия.

Простой лишай

Определение. Простой лишай — «сухая» форма стрептодермии, без образования типичных фликтен. Развивается преимущественно у детей в осенне-зимний период (функциональный гиповитаминоз, световое голодание, фокальная инфекция и др.).

Клиника. Излюбленная локализация: лицо, верхние конечности.

Появляются крупные пятна бледно-розового цвета, слегка шелушащиеся, с подчеркнутым фолликулярным аппаратом (как бы припудренные). После лечения остаются временные депигментированные пятна.

Дифференциальный диагноз проводят с витилиго: депигментированные пятна не шелушатся, имеют четкие границы.

Лечение. Применяют мази с антибиотиками, комбинированные кортикостероиды, содержащие антибиотики (гиоксизон, дермозолон и т. п.), 3% желто-ртутная мазь с добавлением резорцина и салициловой кислоты (1%). При распространенных формах антибиотики внутрь (эритромицин), поливитамины, общее УФО. Рекомендуется ограничить углеводы, сладости.

Папулезное сифилоподобное импетиго (пеленочный дерматит)

Определение. Папулезное сифилоподобное импетиго — разновидность стрептококкового импетиго у детей до 1 года жизни. Развивается при нарушении правил гигиены и ухода за ребенком.

Клиника. Излюбленная локализация: туловище, кожа ягодиц, реже бедер, голеней. Появляются красноватые пятна до 1 см в диаметре с формирующимися на их поверхности воспалительными папулами, четко отграниченными от здоровой кожи (розового, красновато-синюшного оттенков). На поверхности папул возникают фликтены, которые эрозируются. Эрозии в диаметре меньше, чем папулы, кожа вокруг них воспалена и инфильтрирована.

Лечение. Здоровые участки кожи обрабатывают 1–2% спиртовым раствором салициловой или борной кислоты, пораженные — 0,25% раствором нитрата серебра, 1–2% раствором резорцина с последующими аппликациями мазей и паст, содержащих антибиотики, ксероформ, этакридина лактат, дерматол.

Острая диффузная стрептодермия

Определение. Острое ограниченное поражение кожи диффузного характера, вызванное стрептококками, к которому предрасполагает потливость, мацерация выделениями из гениталий, диабет, плохой уход и др.

Клиника. Излюбленная локализация: у взрослых — на конечностях вследствие травматизации кожи (раны, ожоги) — паратравматическая форма; у детей — в складках — стрептококковая опрелость (интертриго).

Характерно высыпание сливающихся фликтен, образующих сплошные эрозивные участки с фестончатыми очертаниями и венчиком отслаивающегося эпидермиса, явлениями отека, гиперемии, диффузным мокнутием, серозными корками; возможно образование свежих кольцевидных фликтен по периферии очага. У ослабленных больных наблюдаются изъязвления с серозно-гнойным и геморрагическим отделяемым, ссыхающимся в корки, явления лимфангита и лимфаденита. Нередки аллергические сыпи на отдаленных участках тела.

Лечение. Применяют примочки с подсушивающими дезинфицирующими растворами (этакридина лактат 1:1000, 0,25% раствор нитрата серебра, 1–2% раствор резорцина). После стихания острых воспалительных явлений переходят на пасты (борно-цин-

ко-нафталанная, Лассара), аэрозоли (оксикорт, дексакорт и др.), мази с антибиотиками (гелиомициновая, эритромициновая) и содержащие кортикостероиды (тридерм, лоринден С), мази и пасты с содержанием дегтя, серы, нафталана, АСД и др.

Непораженные складки у детей протирают 2% салициловым спиртом, припудривают тальком с содержанием 1% сульфата меди или 3–5% борной кислоты.

При явлениях лимфаденита, лимфангита назначают антибиотики, при наличии пиоаллергидов — гипосенсибилизирующую терапию.

1.4.17.3. Стрептостафилодермии (смешанные пиодермии)

В ряде случаев течение стрептококковых фликтен осложняется присоединением стафилококковой инфекции. Элементы принимают гнойный характер, склонны к быстрому распространению по кожному покрову (вульгарное импетиго), покрываются гнойно-геморрагическими корками, изъязвляются (вульгарная эктима), протекают в виде диффузных эрозированных, инфильтрированных очагов (хроническая стрептостафилодермия).

Разновидности стрептостафилодермии:

- вульгарное импетиго (стрептостафилококковое);
- вульгарная эктима;
- хроническая диффузная пиодермия.

Показания к системной антибиотикотерапии: распространенное вульгарное импетиго, множественные вульгарные эктимы, обширные участки поражения при хронической диффузной стрептодермии (табл. 1.60).

Таблица 1.60

Схемы применения антибиотиков при стрептостафилодермии

Препарат	Схема применения
Азитромицин	<i>Взрослым:</i> внутрь 1 раз в сутки по 0,5 г в течение 3 дней или в 1-й день 0,5 г, затем в течение 4 дней по 0,25 г 1 раз в сутки. Принимать за час до еды <i>Детям старше 1 года:</i> по 10 мг/кг 1 раз в сутки в течение 3 дней или в 1-й день 10 мг/кг, в последующие 4 дня по 5 мг/кг 1 раз в сутки. Курс 7–14 дней
Цефуроксим	<i>Взрослым:</i> парентерально по 0,75–1,5 г 3 раза в сут <i>Детям:</i> 50–100 мг/кг/сут в 3 введения
Цефуроксим аксетил	<i>Взрослым:</i> по 0,25–0,5 г каждые 12 ч во время еды <i>Детям:</i> 30 мг/кг/сут в 2 приема
Цефаклор	<i>Взрослым:</i> по 0,25–0,5 г внутрь каждые 8 ч <i>Детям:</i> 40 мг/кг/сут внутрь в 2–3 приема
Цефтизоксим	<i>Взрослым:</i> 3–12 г/сут парентерально в 2–3 введения <i>Детям:</i> 50–100 мг/кг/сут
Цефоперазон	<i>Взрослым:</i> парентерально 4–12 г/сут в 2–4 введения <i>Детям:</i> 50–100 мг/кг/сут в 2–3 введения

Вульгарное импетиго (стрептостафилококковое)

Определение. Часто встречающаяся контагиозная форма импетиго, может носить характер эпидемической вспышки в детском коллективе. У взрослых встречается как осложнение при чесотке, вшивости, зудящих дерматозах.

Клиника. Излюбленная локализация — кожа лица, верхних конечностей, туловища. На фоне гиперемии появляется фликтена с серозным содержимым, которое в течение нескольких часов принимает гнойный характер. Основание пустулы становится инфильтрированным, окружено венчиком эритемы. Покрышка пустулы вскрывается, образуется эрозия, отделяемое которой ссыхается в сочные «медовые» корки, нередко с наличием кровоточащих трещин. В течение недели корки отторгаются, обнажая эритематозные пятна, слегка шелушащиеся и постепенно исчезающие. Элементы импетиго склонны к периферическому росту, слиянию и могут принимать характер сплошных очагов.

Дифференциальный диагноз проводят с многоформной экссудативной эритемой, вульгарным сикозом, истинной пузырчаткой.

Лечение. Лечение см. *Стрептококковое импетиго*. При обильной экссудации, гнойных корках промывают элементы раствором калия перманганата 1:5000, применяют примочки с растворами этикридина лактата (1:1000), резорцина, танина (1%).

После отторжения корок и подсыхания эрозий — линименты или масляные взвеси, мази, содержащие антибактериальные и противовоспалительные средства.

Вульгарная эктима

Определение. Ограниченное язвенное поражение кожи стрептостафилококковой этиологии, возникающее у лиц со сниженной реактивностью (хронические болезни, авитаминозы, алкоголизм и др.).

Клиника. Излюбленная локализация — конечности. На месте фолликулярной пустулы или инфильтрированной фликтены возникает пузырь с гнойно-геморрагическим содержимым, после вскрытия которого образуется язва округлой формы с валикообразными краями, кровоточащим дном, покрытым гнойно-слизистым некротическим налетом, ссыхающимся в корку. На месте отторгшейся корки выявляется язвенный дефект без признаков регенерации, который вновь заполняется коркой в результате образования некротических масс с примесью крови. Процесс может протекать вяло длительный период. При благоприятном исходе язва выполняется грануляциями и заживает рубцом.

Дифференциальный диагноз проводят с фурункулом, сифилитической эктимой, скрофулодермой, чесоточной эктимой, язвами при лейшманиозе. Дифференцируют также с гангренозной эктимой, которая в большинстве случаев вызывается синегнойной палочкой (*Pseudomonas aeruginosa*). В месте внедрения возбудителя образуется болезненная язва, которая быстро некротизируется в результате поражения сосудов. В центре язва покрывается черным струпом, а по ее периферии выявляется красный венчик. Развивается на фоне резкой нейтропении и длительной антибиотикотерапии (химиотерапии) у хирургических и онкологических больных; сопровождается септическим состоянием.

Лечение. При вялом заживлении вульгарных эктим проводят их туширование 1% раствором серебра нитрата, 2% раствором протаргола; применяют мази «СП», Микулича, солкосерил, ируксол, этоний, мадекассол. Проводят общепринятый туалет язвы.

При множественных эктимах назначают антибиотики, биостимулирующую и витаминотерапию.

Хроническая диффузная пиодермия

Определение. Может развиваться из очага затянувшейся острой диффузной стрептодермии или вялотекущего вульгарного импетиго (несколько месяцев).

Клиника. Излюбленная локализация: голени, стопы у лиц с гипостатическим синдромом (варикоз, тромбофлебит, перенесенные травмы и др.). В очагах развивается выраженная инфильтрация кожи с синюшным оттенком, эрозированными участками, мокнутием и слоистыми желтовато-серыми корками. Контуры очага неправильных (фестончатых) очертаний с наличием венчика отслаивающегося эпидермиса. Очаги могут лихенифицироваться с шелушением и напоминать картину бляшечного псориаза.

Дифференциальный диагноз. Микробная экзема: «экзематозные колодца» и мокнутие в виде капелек росы.

Лечение. Проводится системная антибиотикотерапия (см. табл. 1.60), витаминотерапия (В₁, В₆, А, Е, С), назначают антигистаминные средства, биостимуляторы, аутогемотерапию, иммуноглобулин, алоэ, торфот. Местное и общее УФО, лазеротерапия, УФОК, лучи Букки в упорных случаях.

Местная терапия не отличается от мероприятий, применяемых при микробной экземе.

1.4.17.4. Хроническая глубокая пиодермия

Клиника. Клиническая картина хронических форм глубокой пиодермии многообразна (табл. 1.61). Этиологическая роль пиококков и их ассоциации с другими гноеродными возбудителями (протей, синегнойная палочка и др.), микоплазмами, вирусами в возникновении этих форм пиодермии недостаточно выяснена. Приведенные ниже разновидности клинических форм хронической глубокой пиодермии встречаются редко, однако для них характерны упорное, длительное течение, резистентность к терапии в связи с изменчивостью биологических свойств пиококков и их устойчивостью к антибиотикам, неясностью патогенетических иммуноаллергических нарушений в организме больных.

Таблица 1.61

Клинические формы хронической глубокой пиодермии

Клиническая форма	Вероятный возбудитель
Хроническая глубокая язвенно-вегетирующая пиодермия	Стафилококк, стрептококк, протей, кишечная палочка, синегнойная палочка и другие возбудители (редко)
Пиогенная гранулема (ботриомикомы, пиогенная гемангиома)	Ассоциация стафилококковой и вирусной инфекции
Шанкриформная пиодермия	Стрептостафилококковая ассоциация

Таблица 1.61. Продолжение

Клиническая форма	Вероятный возбудитель
Гангренозная пиодермия	Сенсибилизирующая роль различных микроорганизмов в развитии аллергического язвенного васкулита
Вегетирующая пиодермия Аллопо	Стафилококковый пустулез
Акне-келоид (сосочковый дерматит головы)	Стафилококковая (грибковая) этиология
Акне fulminans (молниеносная угревая сыпь; акне conglobata (шаровидные, сливные угри) и септицемия)	Этиология неясна
Рубцующийся (декальвирующий) фолликулит	Стафилококковая сенсибилизация на фоне сниженного иммунитета
Пустулезный и атрофический дерматит (фолликулит) голеней	Золотистый, реже белый стафилококк
Абсцедирующий и подрывающий фолликулит и перифолликулит Гоффманна	Стафилококки
Бластомикозоподобная пиодермия	Золотистый стафилококк. Гемолитический стрептококк
Пиодермия лица	Чаще выявляется золотистый стафилококк
Пиодермия, подобная колликувативному туберкулезу	Стафилококки
Вегетирующий пиостоматит	Пиококки
Гангрена полового члена и мошонки Фурнье	Золотистый стафилококк. Стрептококк. Протей (реже)

Лечение. Для лечения хронической глубокой пиодермии применяют комбинированные антибиотики, антисинегнойные пенициллины, карбапенемы, гликопептиды, аминогликозиды (табл. 1.62). Длительность курса антибиотикотерапии составляет от 2–3 нед. до 1–1,5 мес. и зависит от тяжести клинических проявлений, длительности заболевания, терапевтического индекса назначаемого антибиотика с учетом чувствительности к нему выделенного возбудителя.

Показана специфическая иммунотерапия (стафилококковый иммуноглобулин, плазма, анатоксин), иммуномодуляторы, биостимуляторы, витаминные препараты. При хронических вегетирующих формах пиодермии рекомендуются цитостатики: проспидин внутримышечно 50 мг (1–2 инъекции), затем по 100 мг, на курс 1,5–2 г или циклофосфан (циклофосфамид) внутримышечно ежедневно по 100 мг, на курс 1–1,5 г. Кортикостероиды: 20–40 мг в сутки (в перерасчете на преднизолон) 3–6 нед. Хирургическое удаление и кюретаж участков поражения, их рассечение. Электрокоагуляция свищевых ходов, прижигающие средства, дезинфицирующие мази, пластыри, обработка окружающей здоровой кожи дезинфицирующими растворами, лосьонами.

Ниже приводим краткую характеристику различных клинических форм хронической глубокой пиодермии.

Таблица 1.62

Схемы применения антибиотиков при хронических глубоких пиодермиях

Рекомендуемые препараты	Препараты резерва
Ампициллин/сульбактам 50 мг/кг/сут в 2 приема, парентерально 150 мг/кг/сут в 3–4 введения. Курс 2–3 нед. Амоксициллин/клавуланат <i>взрослым и детям старше 12 лет:</i> внутрь по 0,25–0,75 г каждые 8 ч; парентерально по 1,2 г 3–4 раза в сутки; <i>детям с 3 мес. до 12 лет:</i> 30–40 мг/кг/сут в 3 приема внутрь или 3 введения парентерально. Курс 7–14 дней <i>взрослым и детям старше 12 лет,</i> 2–3 недели <i>детям младше 12 лет.</i> Цефуроксим аксетил <i>взрослым:</i> по 250 мг 2 раза в сутки внутрь; <i>детям:</i> по 125 мг 2 раза в сутки после еды. Курс 7–14 дней	Нетилмицина сульфат (нетромицин) <i>взрослым:</i> в/м 4–6 мг/кг/сут тремя равными порциями через 8 ч или двумя равными порциями через 12 ч; в/в 4–6 мг/кг/сут, предварительно растворив в 50–200 мл стерильного физиологического раствора, в течение 7–12 дней; <i>детям:</i> 6,0–7,5 мг/кг/сут (по 2 мг/кг через 8 ч) Амикацин в/в или в/м 15 мг/кг/сут в 3 введения; 3–7 дней при в/в введении, 7–10 дней при в/м Имипенем/циластатин <i>взрослым:</i> в/в 1–2 г/сут в 3–4 введения длительностью 20–60 мин на буферном растворе гидрокарбоната натрия (5% глюкоза или изотонический раствор натрия хлорида); в/м 1,5 г/сут, предварительно растворив в 2 мл физиологического раствора с лидокаином; курс 7–14 дней; <i>детям</i> (с массой тела менее 40 кг): 15 мг/кг/сут в 3–4 введения медленно капельно

Хроническая глубокая язвенно-вегетирующая пиодермия. На местах различных пустул появляются серпигиозные изъязвленные бляшки синюшно-красного цвета, мягкой консистенции, резко отграниченные от прилегающей к очагу здоровой кожи венчиком гиперемии, выступающим над их поверхностью, с неправильными округлыми (овальными) очертаниями, наличием веррукозных корковых наслоений, язв, вегетаций, узлов, свищевых ходов, из которых при надавливании выделяется гнойно-кровянистая жидкость. Локализация: волосистая часть головы, подмышечные, паховые области, лобок, голени. Течение: месяцы, иногда годы. Болеют чаще лица в возрасте 40–60 лет.

Пиогенная гранулема (ботриомиком). Появление пиогенной гранулемы связывают с травматизацией кожи области лица, красной каймы губ, кистей, стоп, слизистых оболочек. На коже возникает образование полушаровидной формы темно-красного цвета, умеренно болезненное, мягкой консистенции с множеством поверхностно расположенных сосудов, дольчатой (сосочковой) поверхностью, легко кровоточащей, без тенденции к самостоятельному разрешению в течение длительного времени.

Шанкриформная пиодермия. Встречается у лиц различного возраста и пола в области гениталий или экстрагенитально. Элементы чаще единичные, в области вскрывшегося пузырька образуется безболезненная эрозия или язва до лесного ореха в диаметре, правильных очертаний, с приподнятыми краями, уплотненным основанием и геморрагической коркой. При снятии корки обнажается ровное дно красноватого цвета, покрытое скудным гнойным отделяемым. Регионарные лимфатические узлы увеличены, плотные, подвижные, безболезненные.

Гангренозная пиодермия (язвенный дерматит). Выявляются признаки аллергического васкулита с сенсibilизирующей ролью различных микроорганизмов. Сочетается с системными заболеваниями (язвенный колит, лейкоз и др.). Обширные язвенные поверхности с неровными подрывными краями и нависающими обрывками эпидермиса, приподнятыми валикообразными краями и периферической зоной гиперемии. Дно покрыто сочными кровоточащими грануляциями и гнойно-кровянистым отделяемым с неприятным гнилостным запахом. Язвы имеют тенденцию к периферическому росту и рубцеванию. Очаги чаще располагаются на нижних конечностях, могут быть на туловище, верхних конечностях, лице. Заболевание рецидивирует, прогноз зависит от эффективности лечения системного заболевания.

Вегетирующая пиодермия Аллопо (стафилококковый пустулез с вегетацией). На месте вскрывшихся пустул развиваются бородавчатые вегетации с гнойным отделяемым и корками. Очаги имеют тенденцию к слиянию и образованию крупных очерченных бляшек с эритематозным венчиком. Локализация: волосистая часть головы, лоб, губы, подмышечные впадины, гениталии, слизистая оболочка щек и носа. Прогноз благоприятен при рациональном лечении.

Акне-келоид (сосочковый дерматит головы). Болеют мужчины. Поражается кожа затылка и задняя поверхность шеи. Мелкие плотные болезненные узелки сливаются и образуют плотные бляшки бледно-розового цвета с наличием борозд и сосочковых разрастаний. Волосы по периферии бляшек имеют вид пучков, удаляемых с трудом.

Течение длительное, заканчивается склерозированием очагов (склерозирующий фолликулит затылка).

Акне fulminans (молниеносная угревая сыпь; угри шаровидные (сливные) и септицемия). Встречается преимущественно у мужчин в возрасте 16–20 лет. Начинается с внезапного появления на спине, груди, плечах и шее (лицо не вовлекается) множественных болезненных изъязвленных узелков с гнойным и геморрагическим отделяемым и разбросанных пустул на эритематозном фоне без комедонов, с образованием рубцов, нередко келоидных. Выражены суставной синдром (боль в коленных и плечевых суставах), лейкоцитоз, повышенная СОЭ, боль в животе, возможна рвота.

Рубцующийся (декальвирующий) фолликулит. Гнойное воспаление волосяных фолликулов, вызывающее стойкую рубцовую алопецию (очаги до 2–3 см в диаметре неправильных очертаний) в височных и теменной областях, редко — в подмышечных впадинах и в области лобка. Характеризуется длительным вялым течением. Встречается у мужчин, юношей, детей.

Пустулезный и атрофический дерматит (фолликулит) голеней (сикоз голеней). У лиц обоего пола (14–32 лет) на голенях появляются множественные сикозиформные фолликулярные пустулы, узелки с воспалительным венчиком, которые в течение нескольких дней вскрываются и покрываются корками, имеют тенденцию к слиянию. В течение месяца на местах элементов формируются атрофические рубцы. Прогноз благоприятный, однако возможно развитие элифантиаза нижних конечностей.

Абсцедирующий и подрывающий фолликулит и перифолликулит Гоффмана. В теменной и затылочной областях образуются мягкие флюктуирующие припухлости, тяжи-валики, имеющие тенденцию к слиянию и образованию глубоких подрывающих карманов, ходов. Кожа над очагами истончена, напряжена, лишена волос, с наличием изъязвлений, фистулезных ходов, из которых при надавливании выделяется гной. Течение длительное, заканчивается выздоровлением.

Бластомикозоподобная пиодермия. Заболевание начинается с появления на конечностях пузырьков, пустул, папул, узлов, которые сливаются и образуют язвы синюшно-красного цвета с подрытыми инфильтрированными краями и сосочковыми разрастаниями на дне. По периферии язв наблюдаются изолированные пустулы, абсцессы, напоминающие поражения при бластомикозе. Гистологически выражены псевдоэпителиоматозные разрастания.

Пиодермия лица. Встречается у молодых женщин (20–35 лет) и напоминает угри шаровидные (сливные) без комедонов. Локализуется в области лица. Характерны резкие границы очагов. Отличается быстрым началом и прогрессированием. Течение заболевания до года, сопровождается ипохондрическим состоянием.

Пиодермия, подобная колликувативному туберкулезу. На щеках, реже на шее образуются узлы фиолетового цвета, спаянные с кожей, которые размягчаются, вскрываются, образуя мешковидные полости, быстро разрешающиеся (1–2 нед.) с образованием рубчика.

Вегетирующий пиостоматит. Пустулез слизистой оболочки рта с образованием множественных язв и вегетаций с папилломатозом. Возможны желудочно-кишечные расстройства.

Гангрена полового члена и мошонки Фурнье. Заболевание начинается внезапно с повышения температуры тела до 38–39 °С, отека полового члена и мошонки, лихорадки. Через 1–2 нед. развивается некроз тканей мошонки и полового члена с их последующей деструкцией в течение 2–3 нед. Яички в процесс не вовлекаются. При своевременном начале лечения очаги некроза регрессируют. У женщин возможно поражение малых половых губ, области клитора, промежности, лобка, бедер.

1.4.17.5. Пиоаллергиды

Определение. Вторичные высыпания, которые появляются на кожных покровах в результате сенсибилизации организма к пиококкам. Наблюдаются чаще при длительном течении стрептодермий, глубоких пиодермиях, назначении нерациональной наружной терапии (примочки с фурацилином, мазевые повязки и др.), некоторых иммуностимулирующих препаратов.

Клиника. Вторичные высыпания при обострениях пиодермии проявляются чаще всего в виде распространенных симметричных пятнистых (розеолезных) или мелкопапулезных (фолликулярных) высыпаний, значительно отдаленных от основных очагов поражения. Нередко высыпания могут быть везикулярного или уртикарного характера. На ладонях и подошвенных поверхностях стоп пиоаллергиды проявляются пузырьками и пузырями с плотной покрывкой и напоминают явления дисгидроза при экземе и микозах стоп. В некоторых случаях обильное высыпание пиоаллергидов сопровождается повышением температуры тела и другими легкими общетоксическими реакциями. Регресс элементов происходит обычно в течение 2 нед. путем отпадения мелких корочек и шелушения, не оставляющих следов.

Дифференциальный диагноз проводят с инфекционными экзантемами, аллергическим дерматитом, токсидермией, красным плоским лишаем, многоформной экссудативной эритемой.

Лечение. Отмена местного средства, применявшегося на очаг пиодермии, которое могло спровоцировать появление аллергидов. Проводится гипосенсибилизация

(препараты кальция, антигистаминные средства). При температурной реакции назначаются антибиотики. Местно (на участки высыпаний): индифферентные болтушки, комбинированные кортикостероиды (тридерм, целестодерм с гарамидином, оксикорт и др.) в виде кремов, аэрозолей.

1.5. Бактериальные инфекции с преимущественным септическим характером течения заболевания

С генерализацией инфекционного процесса нередко в клинической практике связывают термин «сепсис». В разные временные периоды термин «сепсис» нес различную смысловую нагрузку и использовался для описания различных заболеваний, связанных с инфекционными процессами. В начале XX в. Н. Shottmuller предложил определение сепсиса, основным в котором было наличие бактериемии при инфекционном заболевании. Значительную роль сыграли работы И. В. Давыдовского, в которых он сформулировал главные, с его точки зрения, признаки сепсиса. Во-первых, это общее заболевание, потерявшее связь с первичным очагом. Но в то же время «...сепсис — особый вид реакции организма, механизмы которой могут быть приведены в действие любой микрофлорой... проблема сепсиса — макробиологическая». В своих работах И. В. Давыдовский отмечал, что бактериемия на фоне инфекционного процесса — это далеко не сепсис и для его диагностики необходим еще ряд признаков. Таким образом, следует выделять заболевания, сопровождающиеся бактериемией и выраженным общинтоксикационным синдромом, и отдельно сепсис.

К заболеваниям, которые сопровождаются бактериемией и клиническими симптомами, напоминающими сепсис, относятся бруцеллез, листериоз, риккетсиозы, спирохетозы, сап и др. Назначение антибиотиков при бактериальных инфекциях с преимущественным септическим характером течения заболевания должно быть как можно более ранним и эффективным, что определяет прогноз заболевания и предотвращает развитие осложнений.

1.5.1. Бруцеллез

Синонимы: мальтийская, ундулирующая, средиземноморская, гибралтарская лихорадка; болезнь Банга, Брюса; мелитоккоккоз, мелитоккокция.

Определение. Бруцеллез — зоонозное инфекционное заболевание, вызываемое различными видами бруцелл, склонное к хроническому течению, характеризуется неспецифической клинической картиной.

Этиология. Возбудитель бруцеллеза относятся к бактериям рода *Brucella*, среди которых признано существование восьми самостоятельных видов: *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*, *B. canis*, *B. ovis*, *B. neotomae*, *B. pinnipediae* и *B. cetaceae*. У людей заболевание вызывают шесть из них (табл. 1.63). Наиболее частой причиной болезни является *Brucella melitensis* (подразделяется на 3 биотипа), несколько реже — *B. abortus* (9 биотипов), далее идет *B. suis* (4 биотипа), относительно редко — *B. canis*. И недавно были описаны случаи заболевания, вызванные *B. pinnipediae* и *B. cetaceae*.

Таблица 1.63

**Основные источники инфекции и преимущественное распространение
различных видов бруцелл**

Вид бруцеллы	Источник инфекции	Распространение
<i>B. melitensis</i>	Козы, овцы, верблюды	Средиземноморье, Азия, Латинская Америка, Африка, некоторые южные европейские страны
<i>B. abortus</i>	Крупный рогатый скот	Япония, Канада, Северная Европа, Израиль, Австралия, Новая Зеландия
<i>B. suis</i>	Для 1–3-го типов — свиньи, для 2-го типа — также зайцы, для 4-го биотипа — олени	Южная Америка, Южная Азия, США, Австралия
<i>B. canis</i>	Собаки	Северная и Южная Америка, Япония, Центральная Европа
<i>B. ovis</i>	Овцы	У людей заболевания не вызывает
<i>B. neotomae</i>	Кустарниковые крысы	У людей заболевания не вызывает
<i>B. pinnipediae</i> и <i>B. cetaceae</i>	Морские животные, дельфины, тюлени	Недавно описано несколько случаев заболевания, главным образом нейро-бруцеллез

Из четырех наиболее часто встречаемых видов бруцелл *B. melitensis* является наиболее вирулентной и вызывает наиболее тяжелые и острые случаи заболевания. *B. suis* ассоциируется с продолжительным течением заболевания, сопровождающимся развитием гнойных деструктивных повреждений. *B. abortus* и *B. canis*, как правило, вызывают легкие либо средней тяжести спорадические заболевания с редким развитием осложнений.

Бруцеллы — мелкие, аэробные, грамотрицательные, неподвижные, неинкапсулированные, неспорообразующие микроорганизмы шаровидно-овоидной (0,3–0,6 мкм в диаметре) или палочковидной (размер 2,5×0,6 мкм) формы. Микробы характеризуются полиморфизмом и беспорядочным расположением в препаратах, являются факультативными внутриклеточными паразитами. На питательных средах бруцеллы растут очень медленно (до 3 нед.). Колонии бруцелл на пластинках агара бесцветные, выпуклые, круглые, с гладкой поверхностью. Величина их различна — от 0,5 до 3 мм в диаметре. Условия внешней среды могут изменять структуру колоний, их внешний вид и приводить к появлению R-форм колоний. В пробирке на скошенном агаре при посеве штрихом культуры образуют нежный, прозрачный, блестящий, постепенно грубеющий, влажный налет, а при внесении в бульон отмечается его равномерное помутнение.

Бруцеллы отличаются значительной устойчивостью к внешним воздействиям. Хорошо переносят замораживание. В козьем сыре, приготовленном из непастеризованного молока, бруцеллы сохраняют жизнеспособность до 8 нед., в молоке, в сухой почве — до 40 дней, в сыром мясе — до 3 мес., в засоленном — до 30 дней, в шерсти — до 4 мес. Бруцеллы погибают при кипячении, пастеризации, под воздействием прямых солнечных лучей, а также многих дезинфицирующих веществ. Чувствительны к стрептомицину, рифампицину, эритромицину и антибиотикам тетрациклиновой группы.

Бруцеллы обладают высокой инвазивностью, проникая даже через неповрежденные слизистые оболочки.

Эпидемиология. Бруцеллез широко распространен во многих странах мира, встречается преимущественно в сельской местности, однако точные данные о заболеваемости бруцеллезом отсутствуют в связи с несовершенством эпидемиологических служб во многих странах мира. Бруцеллез не встречается лишь в некоторых странах: Болгария, Великобритания, Виргинские острова (США), Дания, Исландия, Кипр, Люксембург, Нидерланды, Норвегия, Румыния, Словакия, Финляндия, Чехия, Швейцария, Швеция, Япония. Причем истинный уровень заболеваемости даже в развитых странах может оказаться значительно выше зарегистрированного. В последние годы в Республике Беларусь бруцеллез также не регистрируется.

Бруцеллез относится к группе зоонозов. Основными носителями являются сельскохозяйственные животные. Причем в природе наблюдается миграция бруцелл с одного вида животного на другой. Больные животные выделяют бруцелл с мочой, испражнениями, молоком, выделениями из половых путей, околоплодной жидкостью, бруцеллы также содержатся в абортировавшихся плодах, последах.

Заражение человека может происходить посредством нескольких механизмов передачи: фекально-оральный, аспирационный, контактный и вертикальный. Наиболее часто заражение происходит алиментарным путем, при употреблении в пищу непастеризованного молока и молочных продуктов, сырого мыса. Аспирационный механизм передачи реализуется посредством воздушно-пылевого пути передачи и встречается у работников скотобоев, ферм, сотрудников бактериологических лабораторий. Контактный механизм передачи реализуется посредством прямого (через поврежденную кожу, конъюнктиву, при половых контактах) и непрямого (через инфицированные испражнениями и выделениями животных шерсть, подстилку и т. д.) контактов. От человека к человеку бруцеллез может передаваться трансплацентарно, при грудном вскармливании и, редко, при половых контактах.

Заболеваемость бруцеллезом регистрируется в течение всего года, но максимум отмечается в марте, январе и апреле, что связано с сезонностью абортыв у коров. Наиболее часто заражаются бруцеллезом ветеринарные работники и доярки. Чаще заболевают лица трудоспособного возраста — 25–60 лет.

Патогенез. Инфицирующая доза составляет от 10 до 100 микробных тел. Входными воротами для проникновения бруцелл в организм человека являются микротравмы кожи, слизистая оболочка пищеварительного и респираторного трактов. Известно, что заражение человека бруцеллезом с последующим развитием заболевания чаще всего происходит перорально — при употреблении инфицированных продуктов, а также при контакте с больными животными и их выделениями. Не оставив на месте внедрения никаких изменений, бруцеллы, будучи захваченными полиморфно-ядерными и мононуклеарными нейтрофилами, проникают по лимфатическим путям в регионарные лимфатические узлы, где происходит их размножение и накопление с развитием своеобразного лимфопролиаденита, однако выраженные изменения при этом отсутствуют.

Из лимфатических узлов бруцеллы поступают в кровь и гематогенно разносятся по всему организму, избирательно оседая в тканях, богатых ретикулоэндотелиальными элементами (печень, селезенка, лимфатические узлы, костный мозг). При этом повы-

шается проницаемость сосудов, которое регистрируется как при остром, так и хроническом бруцеллезе. Повышение проницаемости капиллярной стенки свидетельствует об активности процесса. Нормализация ее наблюдается с наступлением клинического выздоровления. Повышенная проницаемость регистрируется и при отсутствии других клинических признаков, казалось бы, в период полного благополучия. По-видимому, она представляет собой фон, способствующий морфологическим изменениям, которые характерны для обострений и рецидивов болезни.

В острой стадии болезни имеет место серозное воспаление внутренних органов вследствие повышения проницаемости капилляров с последующей дистрофией паренхиматозных элементов. В лимфатических узлах, печени и других органах последовательно развивается гиперплазия ретикулярных клеток.

В подострой стадии заболевания выявляются продуктивно-воспалительные процессы (образование гранулем), которые часто сочетаются с дистрофическими изменениями и циркуляторными нарушениями, включая гепатолиенальный синдром. Пребывание бруцелл в крови и в различных органах вызывает быстро наступающую и длительно сохраняющуюся аллергическую перестройку, проявляющуюся в резко выраженной сенсибилизации организма к бруцеллезному антигену, развитием гиперчувствительности замедленного типа, сохраняющуюся длительное время даже после выздоровления.

В стадии хронического бруцеллеза нарастающая сенсибилизация, развитие аутоиммунных процессов приводят к воспалительным изменениям пролиферативно-гранулематозного типа. Отмечается разрастание клеток ретикулоэндотелиальной системы, сопровождающееся образованием характерных для бруцеллеза гранулем. Их находят в различных органах и тканях. Когда инфекция из очагов своей локализации повторно поступает в те или иные органы, то это ведет обычно к новой атаке, новому клинически выраженному обострению (рецидив) и новым анатомическим изменениям, свидетельствующим об имеющейся аллергической реакции ранее пораженных тканей и систем. Если организм сильно алергизирован, то новая бактериальная волна клинически значительно отличается от первой. Аллергия играет большую роль в формировании вторичных очагов инфекции.

Необходимо отметить, что не каждое инфицирование приводит к развитию болезни. У некоторых лиц инфекция протекает без каких-либо клинических симптомов (первично-латентная). Патологический процесс может ограничиться первыми фазами (т. е. острым бруцеллезом). Однако в других случаях возникают рецидивы и обострения болезни и процесс затягивается на месяцы и годы (хронический бруцеллез). Иногда с самого начала бруцеллез протекает как хронический. Указанное зависит от вида возбудителя, но в большей степени от реактивности макроорганизма (его защитных свойств) и своевременного терапевтического вмешательства.

Таким образом, патологический процесс при бруцеллезе на первых этапах заболевания обусловлен инфекционными факторами, которые в последующем уходят на второе место, уступая аллергическим и аутоиммунным реакциям.

После перенесенного бруцеллеза формируется нестойкий иммунитет, через 3—5 лет возможна реинфекция.

Клиника. Для клинической картины бруцеллеза характерны обилие, разнообразие и лабильность клинических симптомов, представленных индивидуально у каждого больного (табл. 1.64 и 1.65).

Таблица 1.64

Классификация клинических форм бруцеллеза

По этиологии	<i>B. melitensis</i> <i>B. abortus</i> <i>B. suis</i> <i>B. canis</i> <i>B. pinnipediae</i> <i>B. cetaceae</i>
По тяжести заболевания	Легкий Средней тяжести Тяжелый
По клинической форме	Первично-латентный (субклинический) Острый Подострый Локализованный Рецидивирующий Хронический
По преобладанию поражений	Опорно-двигательная система, нейробруцеллез и др.
По нозологическому диагнозу	Бруцеллез (чистый) Бруцеллез-микст (сочетание с малярией, дизентерией и др.)
По исходу	Полное выздоровление Неполное выздоровление Остаточный бруцеллез (клиника последствий)

Кроме того, на основании клинико-патогенетической классификации Н. И. Рагозы (1952) были выделены 6 клинических форм бруцеллеза:

- 1) первично-латентная;
- 2) остросептическая;
- 3) септико-метастатическая;
- 4) первично-хроническая метастатическая;
- 5) вторично-хроническая метастатическая;
- 6) вторично-латентная.

Первично-латентная форма бруцеллеза характеризуется отсутствием явной клинической картины, положительными результатами серологических тестов. Данная форма при ослаблении иммунной системы может переходить в другие формы заболевания.

Острый бруцеллез — стадия (период) заболевания, при котором имеют место явления общей интоксикации, сопровождающиеся высокой температурой тела, ознобами, потами, резкой слабостью, болью в мышцах и суставах. Отмечается увеличение печени и селезенки, лимфатических узлов. Продолжительность его до 3 мес.

При подостром бруцеллезе помимо явлений интоксикации организма появляются очаговые поражения аллергического происхождения в виде артритов, невритов, плекситов и др.

Переход подострого бруцеллеза в хронический происходит медленно, постепенно и, как правило, клинически трудно уловимо. Для хронического бруцеллеза характерна дальнейшая перестройка аллергической реактивности организма с вовлечением в

патологический процесс все новых органов и систем. Здесь преобладают выраженные очаговые изменения. Явления общей интоксикации организма отступают на второй план. Бруцеллез затягивается на неопределенное время, многие месяцы и даже годы.

Таблица 1.65

Клинические формы бруцеллеза

	Продолжительность симптомов до диагностики	Основные симптомы и признаки	Диагностика
Субклинический		Бессимптомный	Положительная (низкие титры) серология, отрицательные культуры
Острый и подострый	До 2–3 мес. и от 3 мес. до 1 года	Симптомы интоксикации, лихорадка, артралгия, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия	Положительная серология, положительные культуры крови и/или костного мозга
Локализованный	Встречается при остром или хроническом нелеченном заболевании	Зависит от пораженных органов	Положительная серология, положительные культуры из пораженных тканей
Рецидивирующий	2–3 мес. после первого эпизода	Аналогично острому заболеванию, но может иметь более выраженную клиническую картину	Положительная серология, положительные культуры
Хронический	Более года	Неспецифическая клиническая картина, но наиболее часто нейропсихические симптомы и небольшая лихорадка	Низкие титры или отрицательная серология, отрицательные культуры

Остросептическая форма бруцеллеза характеризуется очень высокой лихорадкой (39–40 °С и более), генерализованной лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, самочувствие больного при этом практически не страдает, очаговые изменения (метастазы) отсутствуют. В крови лейкопения, СОЭ не повышена. Данная форма даже без этиотропного лечения заканчивается, как правило, выздоровлением.

При септико-метастатической форме на фоне клиники остросептической формы появляются отдельные очаговые изменения (метастазы).

Клинически первично-хроническая метастатическая и вторично-хроническая метастатическая формы бруцеллеза идентичны: синдром общей интоксикации, на фоне которого выявляется ряд органических поражений, генерализованная лимфаденопатия. Отличаются они лишь наличием (при вторично-хронической форме) или отсутствием остросептической формы в анамнезе.

Инкубационный период составляет 1–3 нед., но иногда растягивается на несколько месяцев. Указать точные сроки инкубационного периода не всегда возможно. Это связано с тем, что бруцеллез чаще начинается постепенно, имеет стертое начало; отсутствуют четкие характерные клинические признаки либо наблюдается их разнообразное

сочетание. Кроме того, у подавляющего большинства больных бруцеллез развивается в результате повторного контакта с источником инфекции и многократного поступления в организм возбудителей, т. е. при супер- и реинфекции.

Начало заболевания. Бруцеллез у человека может начинаться остро (17–40 % случаев) и постепенно (60–80 %). В случае постепенного начала болезни можно выделить так называемый продромальный период, который характеризуется наличием каких-либо из следующих симптомов: общее недомогание, разбитость, подавленность, нарушение сна, снижение работоспособности, головная боль, раздражительность, боль в области поясницы, в различных группах мышц и суставах, небольшой озноб, субфебрильная температура тела. У большинства больных состояние ухудшается к вечеру. Продолжительность продромального периода различна — от нескольких суток до нескольких недель.

Общая симптоматика. Для бруцеллеза характерно наличие озноба, потливости, лихорадки, головной боли, общей слабости и недомогания. Общее состояние больных остается относительно хорошим даже при наличии высокой температуры тела.

Лихорадочная реакция — наиболее характерный симптом заболевания. Температурная кривая может быть различного типа: волнообразная, неправильно интермиттирующая, ремиттирующая, субфебрильная. Лихорадочные волны сопровождаются обильной потливостью. Длительность лихорадки чаще составляет от 3 нед. до 2 мес.

Потливость — характерный симптом бруцеллеза. Больные чаще потеют по вечерам и ночью, реже днем, при физической нагрузке. Утром они просыпаются во влажном от пота белье, от которого исходит специфический запах.

Слабость появляется в начале заболевания, больные начинают уставать при выполнении обычной работы, кратковременный или даже длительный отдых не приносит облегчения.

Кожные покровы. При бруцеллезе описываются различного рода поражения кожи. Сыпь встречается редко, чаще при остром и подостром бруцеллезе. Высыпания носят скоропреходящий характер, отличаются скудностью, сроки их появления различны. Описаны высыпания типа крапивницы, эритематозные, розеолоподобные, папулезные, пустулезные. Из дистрофических изменений иногда встречаются распространенная склеродермия кожи, обширные депигментации, поседение и выпадение волос.

Мягкие ткани. У больных бруцеллезом при пальпации пояснично-крестцовой области, спины, шеи, конечностей и других участков можно обнаружить болезненные мелкие уплотнения (узелки или тяжи). Это фиброзиты и целлюлиты, возникающие в результате воспалительного раздражения соединительной ткани. Они состоят из лимфоидных элементов и фибробластов. Появляются они при обострениях бруцеллезного процесса, вызывая иногда очень сильную боль, если локализуются вблизи нерва или сустава. Когда фиброзиты образуются в подкожной клетчатке, их можно легко найти при поверхностной пальпации. Располагаясь в подкожной клетчатке, они мало беспокоят больного и могут то исчезать, то появляться вновь, а иногда держатся длительное время. Размеры фиброзитов различны — от горошины до фасоли, целлюлитов — от 5 до 10 см, они, как правило, болезненны при пальпации, плотные. Миозиты при бруцеллезе проявляются в виде уплотнений отдельных групп мышц без четких границ, болезненных при пальпации. Боль при миозитах тупая, продолжительная, интенсивность ее нередко связана с изменениями погоды.

Лимфатическая система. В остром и подостром периодах бруцеллеза можно обнаружить лимфадениты отдельных групп лимфатических узлов шеи, а также увеличение

миндалины, покраснение зева. Иногда пальпируются подмышечные, паховые, бедренные лимфатические узлы. Лимфоузлы при этом плотноэластической консистенции, чувствительные или болезненные при пальпации. При хроническом бруцеллезе наряду с относительно недавно появившимися увеличенными узлами встречаются и склерозированные лимфатические узлы (мелкие, очень плотные, безболезненные).

Поражения суставов разнообразны по типу, течению и продолжительности. Чаще отмечается артралгия, реже — артриты (рис. 1.15 — см. цветную вклейку). Боль может быть преходящей, «летучей», упорной, длительной и мучительной. Усиление боли отмечается при переохлаждении, смене погоды, переутомлении и других неблагоприятных факторах. Артралгия возникает у больных периодически и не всегда зависит от температурной реакции. Функции суставов при этом не нарушаются. При осмотре внешние признаки поражения отсутствуют. Обычно поражается несколько суставов в различных комбинациях и в основном крупных (плечевые, локтевые, тазобедренные, коленные, голеностопные и др.). Могут поражаться и мелкие суставы. Артриты, как правило, реактивные, асимметричные, вовлекаются при этом также крупные суставы. Возможен и гнойный моноартрит. У большинства больных артриты проходят через 7–12 дней и более. Редко они заканчиваются развитием контрактур и деформаций. При бруцеллезе могут встречаться бурситы (чаще локтевых, реже коленных, голеностопных суставов), поражения сухожилий, сухожильных влагалищ. Поражения костей выявляются редко, чаще при хроническом бруцеллезе — деформирующий спондилез, деформирующий артроз.

Сердечно-сосудистая система. Поражения сердечно-сосудистой системы включают инфекционный эндокардит, миокардит, перикардит, ТЭЛА, абсцесс корня аорты, тромбофлебит с аневризмой легочной артерии, септическую аневризму. Клиническая картина названных патологических изменений не имеет специфических черт.

Дыхательная система. Поражение органов дыхания отмечается сравнительно редко. Специфические изменения в легких отсутствуют. Обнаруживают сухой кашель, могут быть фарингит, тонзиллит, увеличение прикорневых и паратрахеальных лимфатических узлов, одиночные или множественные очаговые тени на рентгенограмме легких, пневмония, эмпиема плевры.

В *ЖКТ* при бруцеллезе изменения редки, не являются характерными. Бывает потере аппетита, обложенный язык, тошнота, рвота, запор, диарея, острая боль в животе. Встречаются также гепато- (чаще), спленомегалия, абсцессы печени и селезенки, возможна небольшая желтуха с повышением содержания в крови билирубина, активности печеночных ферментов.

Поражения *нервной системы* встречаются нечасто, но протекают тяжело. Встречаются менингоэнцефалит, множественные абсцессы головного мозга, миелит, поражения черепно-мозговых нервов, гемиплегия, пояснично-крестцовая радикулопатия, синдром Гийена—Барре. СМЖ при этом может быть прозрачной, мутной или кровянистой, с лимфоцитарным цитозом, повышенным уровнем белка и нормальным либо повышенным содержанием глюкозы.

Мочеполовая система. При исследовании мочи больных выявляются умеренная альбуминурия, иногда в осадке единичные цилиндры, эритроциты, лейкоциты, клетки почечного эпителия. Эти изменения скорее преходящи и имеют место лишь в острый период и при обострениях бруцеллеза, т. е. в периоды выраженной интоксикации. Возможно развитие пиелонефрита. У мужчин отмечается орхит, эпидидимит, простатит; у женщин — сальпингит, оофорит, метрит, эндометрит, цервицит, нарушения менструального цикла, аборт, бруцеллезной этиологии.

Кроме того, при бруцеллезе возможны поражения глаз (кератит, увеит, эндофтальмит, отслойка сетчатки, язва роговицы), эндокринной системы (тиреоидит, надпочечниковая недостаточность, синдром гиперсекреции антидиуретического гормона).

В крови легкая гипохромная анемия, лейкопения, относительный лимфоцитоз, нейтропения, редко — лейкоцитоз.

Диагностика. Особенности клиники бруцеллеза приводят к значительным затруднениям в раннем распознавании заболевания. Диагностика бруцеллеза базируется, прежде всего, на тщательно собранных клинико-эпидемиологических данных. Значительным подспорьем в постановке диагноза служит эпидемиологический анамнез. Тщательно собранный путем опроса больного, уточненный, иногда дополненный родственниками, он окажет большую помощь при установлении диагноза. Полиморфизм бруцеллеза делает особенно важной правильную оценку получаемых при объективном обследовании данных, их индивидуализацию.

Лабораторные методы исследования имеют решающее значение для диагностики бруцеллеза только тогда, когда они сопоставляются с особенностями клинического течения бруцеллеза, а также проводимыми методами лечения в каждом конкретном случае. Отрицательные лабораторные показатели не могут исключить полностью диагноз бруцеллеза и наоборот.

Поскольку бруцеллез является бактериемическим заболеванием, на первое место из лабораторных методов исследования, дающих наиболее точное подтверждение диагноза, необходимо бактериологическое исследование крови с выделением возбудителя. Кровь берут во время лихорадочного периода, высевают сразу после взятия в жидкие питательные среды с антикоагулянтном (2% цитрат натрия). В 100 мл среды засевают около 20 мл крови. В качестве питательной среды используют бульон Альбини, триптозный бульон, среду Первушина, мясопептонный бульон с 1 % глюкозы и 2–3 % глицерина. Культуры следует инкубировать до 6 нед. с пересевом на кровяной агар, при этом одну из чашек Петри помещают в атмосферу с 10% CO₂. Для выделения культуры бруцелл можно использовать СМЖ, костный мозг, мочу, пораженные ткани. Мочу (около 100 мл) перед посевом на питательные среды центрифугируют со скоростью 3000 об./мин в течение 10 мин и осадок высевают на селективные питательные среды. Однако для выполнения бактериологического метода диагностики необходимо наличие специальной лаборатории, оборудованной в соответствии с требованиями профилактики, т. к. бруцеллы относятся к опасным возбудителям.

Широко используются серологические методы диагностики, среди которых РА (реакции Райта, Хаддлсона—Кайтмазовой), проба с 2-меркаптоэтанолом на IgG, проба Кумбса, ИФА.

Реакция Райта появляется уже в первые дни заболевания и может долго сохраняться после исчезновения клинических симптомов. Но чаще всего реакция Райта, поставленная в различные периоды заболевания, сопровождается значительными колебаниями своего титра, временами она становится даже отрицательной на весьма продолжительный срок. В эндемичных районах диагностически значимым считается титр антител 1:320–1:640, в остальных — 1:160. Высокий титр IgM-антител свидетельствует о недавнем заражении, IgG — о текущей инфекции. Относительно низкий титр IgG-антител может быть результатом перенесенной или леченной инфекции. Необходимо отметить, что наборов для определения титра антител к *B. canis* пока нет.

Реакция Хаддлсона—Кайтмазовой является более чувствительной, чем реакция Райта. Она заключается в следующем. На тщательно вымытом стекле сыворотку крови

больного смешивают со специально приготовленным антигеном Хаддлсона, состоящим из прокипяченной микробной взвеси в 12% растворе поваренной соли с добавлением красок (обычно генциановый фиолетовый или метиленовый синий). Предметное стекло при этом расчерчивают на несколько квадратов величиной 4×4 см каждый. В квадраты разливают испытуемую сыворотку по 0,08, 0,04, 0,02, 0,01 и 0,02 мл (последняя доза для контроля сыворотки). К первым четырем добавляют по 0,03 мл антигена. К последней дозе сыворотки добавляют одну каплю физиологического раствора. Сыворотку смешивают с антигеном. Стекло равномерно подогревают над пламенем спиртовки так, чтобы происходило нагревание всей его поверхности примерно до 37 °С (около 2 мин). В случае появления агглютинации смешанная жидкость светлеет за счет выпадения в ней хлопьев и реакцию расценивают как положительную. При сопоставлении результатов реакции дозы сыворотки 0,08, 0,04, 0,02 и 0,01 мл условно приравнивают к следующим разведениям: 1:50 (сомнительный результат), 1:100 (слабо положительный), 1:200 (положительный), 1:400 (резко положительный). Необходимо отметить, что реакция Хаддлсона может давать ложноположительные результаты, перекрестные реакции с рядом антигенов (иерсинии, возбудитель туляремии, противоохлерная вакцинация и др.).

Методом ИФА обычно оценивают содержание IgM, IgG и IgA, что позволяет лучше определить стадию, клиническую форму заболевания.

Высококчувствительным и специфическим методом диагностики бруцеллеза является ПЦР.

Лечение. Бруцеллез требует назначения продолжительной комбинированной антибактериальной терапии. При применении монотерапии отмечается высокая частота развития рецидивов заболевания и его хронизации.

Существует несколько схем комбинированной антибактериальной терапии:

- доксициклин с аминогликозидом (стрептомицин, гентамицин, нетилмицин) в течение 4 нед., а затем доксициклин с рифампицином в течение еще 4–8 нед;
- доксициклин с рифампицином в течение 6–8 нед.;
- тетрациклин в течение 6 нед. со стрептомицином либо гентамицином в течение 3 нед.

К альтернативным препаратам относят хлорамфеникол, ко-тримоксазол, имипенем, фторхинолоны.

Доксициклин применяют по 100 мг внутрь 2 раза в сутки; нетилмицин — по 2 мг/кг каждые 12 ч (при этом необходимо следить за сывороточной концентрацией нетилмицина, которая должна быть ниже 2 мкг/мл); гентамицин — 5 мг/кг/сут внутримышечно или внутривенно в 3 введения; тетрациклин — по 250 мг внутрь 4 раза в сутки; рифампицин — по 600–900 мг 1 раз в сутки перорально; стрептомицин назначают внутримышечно 1 раз в сутки: лицам до 45 лет — по 1 г, лицам старше 45 лет — по 0,5–0,75 г.

Беременных и детей до 7 лет лечат ко-тримоксазолом в сочетании с рифампицином в течение 8–12 нед. Детям старше 7 лет назначается та же терапия, что и взрослым.

При нейробруцеллезе, бруцеллезном эндокардите, абсцессе корня аорты применяют комбинацию рифампицина с цефалоспорином III поколения либо комбинацию доксициклина, аминогликозида и рифампицина. При эндокардите, локализованной форме наряду с назначением антибиотиков может потребоваться хирургическое вмешательство.

После окончания курса терапии больного наблюдают в течение 2 лет, каждые 3–6 мес. повторяют серологические исследования и посев крови.

Профилактика. Оздоровление животноводческих хозяйств, пораженных бруцеллезом. Здоровое поголовье отделяется от больного. Проводится очистка скотных дворов и инвентаря и тщательная дезинфекция. Систематическое обследование всех лиц, работающих в хозяйствах, подозрительных по заражению бруцеллезом. Запрещение продажи на рынках животных, не обследованных на бруцеллез и больных животных. Охрана труда персонала, ухаживающего за животными, работников боен и других рабочих, соприкасающихся с животным сырьем. Установление тщательного контроля за изготовлением молочных продуктов, особенно брынзы.

Проведение санитарно-просветительной работы среди населения. Осуществление ранней диагностики и госпитализации больных бруцеллезом.

Проведение активной иммунизации. Бруцеллезную вакцину вводят 2 раза с интервалом 2 нед., каждая доза содержит 1 мг экстракта штамма *B. abortus* B19. Ревакцинацию проводят каждые 2 года.

1.5.2. Риккетсиозы

Риккетсиозы — группа острых инфекционных болезней, вызываемых риккетсиями, которые занимают промежуточное положение между бактериями и вирусами. Характеризуются трансмиссивным путем передачи, развитием васкулита и тромбоваскулита, что клинически проявляется острым циклическим течением, общей интоксикацией, высыпаниями на коже (кроме лихорадки Ку) и нередко явлениями менингоэнцефалита. Все риккетсиозы с учетом общности свойств их возбудителей, эпидемиологии, патогенеза и клиники болезни подразделяются на шесть групп: сыпной тиф, клещевые пятнистые лихорадки, цуцугамуши, лихорадка Ку, пароксизмальные риккетсиозы и риккетсиозы животных.

В группу сыпного тифа входят: эпидемический, или вшинный, сыпной тиф; болезнь Брилла; эндемический, или блошинный, сыпной тиф.

Группу клещевых пятнистых лихорадок составляют: пятнистая лихорадка Скалистых гор, бразильский сыпной тиф, марсельская лихорадка, южноафриканский клещевой тиф, восточноафриканский клещевой тиф, североазиатский клещевой риккетсиоз, австралийский клещевой риккетсиоз, везикулезный риккетсиоз.

Группа цуцугамуши имеет только одну нозологическую форму — лихорадка цуцугамуши.

Группа Ку-лихорадки также состоит из единственной нозологической формы — лихорадки Ку.

В группу пароксизмальных риккетсиозов входит волынская, или окопная, лихорадка и клещевой пароксизмальный риккетсиоз.

Эпидемический сыпной тиф и окопная лихорадка являются антропонозами, т. е. заболеваниями, которые встречаются только у человека. Остальные риккетсиозы — зоонозы; человек заболевает ими, подвергаясь нападению блох или клещей, заразившихся, в свою очередь, от больных животных.

Риккетсии слабо устойчивы в окружающей среде и быстро погибают под воздействием температуры 50–70 °С и различных дезинфицирующих средств, но хорошо переносят высушивание (в высушенных вшах и их испражнениях сохраняются до 2 мес. и более).

В природных условиях риккетсии встречаются у диких млекопитающих (преимущественно, у грызунов), заражающих блох и клещей, которые не страдают от паразитирующих в их организме риккетсий.

Возбудители риккетсиозов во время болезни циркулируют в крови человека (животного) и передаются в кровь здорового человека кровососущими насекомыми (вши, блохи) и клещами, которые выделяют риккетсий с испражнениями (вши, блохи) или с испражнениями и секретом слюнных желез (клещи). При Ку-лихорадке люди заражаются через загрязненные выделения больных животных руки (животноводы, ветеринары), при употреблении сырого молока от больных коров, коз, овец.

Накопленные клинические наблюдения и экспериментальные данные показали, что в лечении больных риккетсиозами наиболее эффективными средствами являются антибиотики тетрациклинового ряда, хлорамфеникол и макролиды. В табл. 1.66 приводятся схемы лечения больных риккетсиозами.

В большинстве случаев при лечении больных риккетсиозами используются тетрациклиновые антибиотики. К этой группе относятся антибиотики, у которых основой молекулы является полифункциональное гидронафтаценовое соединение с родовым названием тетрациклины. Тетрациклины оказывают бактериостатическое действие. Они влияют на синтез белка, связываясь с рибосомами и прекращая доступ комплексов, состоящих из транспортных РНК с аминокислотами, к комплексам информационных РНК с рибосомами.

Таблица 1.66

Антибактериальная терапия при риккетсиозах

Заболевание, возбудитель	Рекомендуемые препараты	Препараты резерва
Эпидемический сыпной тиф <i>Rickettsia prowazekii</i>	Доксициклин по 0,1 г внутрь 2 раза в сутки или тетрациклин по 0,4 г внутрь 4 раза в сутки в течение 5 дней	Хлорамфеникол внутри по 0,5 г 4 раза в сутки в течение 5 дней
Болезнь Брилла—Цинссера <i>Rickettsia prowazekii</i>	Доксициклин по 0,1 г внутрь 2 раза в сутки или тетрациклин по 0,5 г внутрь 4 раза в сутки в течение 5 дней	
Эндемический сыпной тиф <i>Rickettsia mooseri</i>	См. схемы применения препаратов при эпидемическом сыпном тифе	
Лихорадка цуцугамуши <i>Rickettsia tsutsugamushi</i>	Доксициклин по 0,1 г внутрь 2 раза в сутки или тетрациклин по 0,5 г внутрь 4 раза в сутки в течение 7 дней	
Пятнистая лихорадка Скалистых гор <i>Rickettsia rickettsi</i>	Доксициклин по 0,1 г внутрь 2 раза в сутки или тетрациклин по 0,3 г внутрь 4 раза в сутки до 5 дня нормальной температуры	Хлорамфеникол внутри по 0,5 г 4 раза в сутки в течение 7 дней
Марсельская лихорадка <i>Rickettsia conori</i>	Доксициклин по 0,1 г внутрь 2 раза в сутки или тетрациклин по 0,4 г внутрь 4 раза в сутки в течение 5–6 дней. Кроме того, возможно лечение с использованием ципрофлоксацина по 0,5 г внутрь 2 раза в сутки в течение 5 дней	Хлорамфеникол внутри по 0,5 г 4 раза в сутки до 5 дней нормальной температуры

Продолжение

Таблица 1.66. Продолжение

Заболевание, возбудитель	Рекомендуемые препараты	Препараты резерва
Австралийский клещевой риккетсиоз <i>Rickettsia australis</i>	См. схемы применения препаратов при эпидемическом сыпном тифе	Хлорамфеникол внутри по 0,5 г 4 раза в сутки в те- чение 5 дней
Клещевой сыпной тиф Северной Азии <i>Rickettsia sibirica</i>		
Везикулезный риккетсиоз <i>Rickettsia akari</i>		
Лихорадка Ку <i>Rickettsia burnetii</i>	<i>Острая форма</i> Доксициклин по 0,1 г внутрь 2 раза в сутки в течение 10 дней <i>Хроническая форма</i> Ципрофлоксацин по 0,5 г внутрь 2 раза в сутки в сочетании с доксициклином по 0,1 г внутрь 2 раза в сутки в течение 15–20 сут Кроме того, возможно лечение с ис- пользованием доксициклина по 0,1 г внутри 2 раза в сутки в сочетании с ри- фампицином по 0,25 г внутримышечно 2 раза в сутки в течение 30 дней	Эритромицин 0,25 г внутрь 4 раза в сутки в течение 10 дней Тетрациклин 0,25 г внутри 4 раза в сутки в сочета- нии с триметоприм/сульфаметок- сазолом по 1 таб. 2 раза в сутки в те- чение 50–60 дней
Волынская лихорадка <i>Rochalimeae quintana</i>	См. схемы применения препаратов при эпидемическом сыпном тифе	Хлорамфеникол внутри по 0,5 г 4 раза в сутки в течение 2–3 нед.
Клещевой пароксиз- мальный риккетсиоз <i>Rickettsia rutchkovskyi</i>		
Риккетсиозный ангиоматоз <i>Rochalimeae henselae</i>		
Эрлихиоз <i>Ehrlichia canis</i> <i>Ehrlichia sennetsu</i>	См. схемы применения препаратов при эпидемическом сыпном тифе	

Бактерии обладают активной (энергетически зависимой) транспортной системой, способствующей переносу тетрациклинов против градиента концентраций, что приводит к их накоплению внутри бактериальной клетки. Это свойственно только бактериям, клетки тканей человека не имеют подобный концентрирующий механизм, в связи с чем уровень тетрациклинов в крови достаточный для прекращения синтеза белка в бактериях, безвреден для человека. Тетрациклины делятся на природные и полусинтетические (табл. 1.67). Эти антибиотики распределяются по всем тканям организма, но плохо проникают через ГЭБ. В желчи концентрация тетрациклинов, как правило, в 5–10 раз больше, чем в плазме. Концентрация в грудном молоке и плазме примерно одинаковая. Антибиотики хорошо проникают через плаценту. Тетрациклины практически в неизмененном виде выводятся с мочой, их период полувыведения обычно со-

ставляет 6–12 ч, но при выраженном нарушении функции почек он может превышать 100 ч. Тетрациклинам присущ антианаболический эффект, который обуславливает повышение уровня мочевины в крови и увеличение нагрузки азотом. Из всех тетрациклинов доксициклин и миноциклин выводятся не через почки, в результате чего они имеют преимущество при лечении пациентов с нарушенной функцией почек.

Таблица 1.67

Классификация тетрациклинов

Группа	Представители
Природные	Тетрациклин Окситетрациклин
Полусинтетические	Метациклин Миноциклин Доксициклин Демеклоциклин Кломоциклин

Несмотря на широкий спектр действия тетрациклинов, применение их ограничивается нередко возникающими побочными эффектами. У больных появляется изжога, тошнота, рвота вследствие раздражения стенки желудка. Прием нейтрализующих кислотность средств для уменьшения выраженности этих проявлений влияет на адсорбцию тетрациклинов. Развивающийся в ряде случаев при приеме препаратов диарейный синдром обусловлен изменением флоры толстого кишечника. Имеющие место нарушения целостности эпителия при использовании тетрациклинов связаны с двумя факторами: дефицит витаминов группы В и грибы, что клинически проявляется в виде изъязвлений в ротоглотке, появлением налета на языке черного цвета, дисфагии, болезненности в перианальной области. В связи с этим необходимо при длительном лечении тетрациклинами назначать витамины группы В, которые могут предотвратить или остановить развитие симптомов нарушения функции ЖКТ.

Использование тетрациклинов в педиатрии затруднено вследствие их способности образовывать хелаты с фосфатом кальция, что приводит к избирательному поглощению данных препаратов растущими тканями костей и зубов у плода и детей. Клинически это проявляется гипоплазией дентальной эмали, неправильным образованием клыков, пигментацией желтого или коричневого цвета и увеличением склонности к кариесу зубов. В связи с этим нельзя назначать тетрациклины беременным женщинам за 2 мес. до родов и детям в возрасте до 4 лет, а также избегать лечения ими детей до 12 лет. Влияние на сформированные кости у плода имеет меньшее значение, т. к. их пигментация не сопровождается косметическими дефектами, а небольшой промежуток времени, когда замедляется рост, не так важен.

Кроме выше перечисленных побочных эффектов от приема тетрациклинов возможны и другие нарушения. Тетрациклины способны вызывать фотосенсибилизацию, сыпи, поражать печень и поджелудочную железу; миноциклин — нарушения функции вестибулярного аппарата, выражающиеся в головокружении и нарушении чувства равновесия, особенно у женщин (Д. Р. Лоуренс, П. Н. Бенитт, 1987). Однако побочные реакции исчезают после отмены препаратов.

Альтернативой при проведении этиотропной терапии больным риккетсиозами может быть хлорамфеникол. Хлорамфеникол (левомицетин) — антибиотик, обладающий широким спектром активности, который на пневмококк, менингококк и *H. influenzae* действует бактерицидно, на другую чувствительную микрофлору — бактериостатически. Несмотря на то что спектр активности хлорамфеникола включает грамположительные кокки (стрептококки, причем наиболее чувствителен пневмококк, а большинство штаммов энтерококка устойчивы), грамотрицательные кокки (менингококки, гонококки, *M. catarrhalis*), грамотрицательные бактерии — *H. influenzae* (включая ампициллиноустойчивые штаммы), кишечную палочку, сальмонеллы, шигеллы (в последние годы появились устойчивые штаммы), использование данного препарата ограничено. Высокочувствительны к хлорамфениколу и анаэробы (споро- и неспорообразующие), риккетсии (Л. С. Страчунский, С. Н. Козлов, 1994). Хлорамфеникол практически полностью всасывается в ЖКТ, причем пища не влияет на его биоусвояемость. Он хорошо распределяется в организме: проникает через ГЭБ, создаются высокие концентрации в ткани мозга, бронхиальном секрете, желчи, меньше в предстательной железе. Хлорамфеникол метаболизируется в печени, выделяется через почки преимущественно в неактивном состоянии.

Препарат применяется внутрь в виде основания, а парентерально — в виде хлорамфеникола сукцината. Активация его происходит после отщепления остатка янтарной кислоты, но до этого значительная часть препарата может выделиться из организма. В связи с этим внутривенно вводятся более высокие дозы, чем внутрь, а введение внутримышечно не всегда бывает рациональным из-за непредсказуемости фармакокинетики (Л. С. Страчунский, С. Н. Козлов, 1994).

Основными показаниями для применения хлорамфеникола в практике инфекциониста являются следующие заболевания: гнойные менингиты (как правило, в сочетании с пенициллином), генерализованные формы сальмонеллеза, брюшной тиф, риккетсиозы.

Учитывая высокую частоту нежелательных реакций, хлорамфеникол в последние годы рассматривается как резервный антибиотик. При применении хлорамфеникола может развиваться ретикулоцитопения, тромбоцитопения, анемия, зависящие от суточной и курсовой дозы препарата. Редко (1 случай на 10–40 тыс. больных) через 6–8 нед. после отмены хлорамфеникола может развиваться необратимая апластическая анемия с почти 100%-ным летальным исходом. Причем такое состояние развивается даже после однократного или местного применения препарата.

Хлорамфеникол противопоказан к применению в педиатрии. У новорожденных вследствие незрелости систем метаболизма в печени хлорамфеникол кумулируется и вызывает угнетение тканевого дыхания, сердечно-сосудистой системы, что ведет к коллапсу, сердечной недостаточности. При приеме хлорамфеникола у некоторых пациентов возможно поражение зрительного нерва, развитие диспептических расстройств.

1.5.2.1. Эпидемический сыпной тиф

Определение. Эпидемический сыпной тиф — острый риккетсиоз, предающийся через вшей, характеризуется циклическим течением, клиникой менингоэнцефалита, поражением сердечно-сосудистой системы и своеобразной розеолезно-петехиальной сыпью.

Этиология. Возбудителем сыпного тифа является *Rickettsia prowazekii*. По своим размерам (от 0,2 до 4 мкм) они больше других патогенных риккетсий. Сыпной тиф —

антропоноз. В настоящее время по эпидемиологическим особенностям различают эпидемический вшивый сыпной тиф и болезнь Брилла — рецидивный сыпной тиф.

Эпидемиология. Заболеваемость эпидемическим сыпным тифом может принимать эпидемический, групповой и спорадический характер, а болезнь Брилла — только спорадический.

Единственным источником инфекции при сыпном тифе является больной человек. Кровь его заразна в течение 20–21 дня, т. е. в последние 1–2 дня инкубационного периода, весь лихорадочный период (16–17 дней) и 2 дня после него. Степень инфекционности крови больного зависит от сроков и тяжести болезни. Она более выражена на 1-й неделе болезни при тяжелых формах.

Ввиду того, что у зараженных вшей отсутствует трансвариальная передача инфекции потомству, они не могут быть резервуаром возбудителя.

Заражение человека сыпным тифом осуществляется как платяными, так и головными (частично) вшами. Меньшую роль головных вшей в эпидемиологии сыпного тифа связывают с меньшей интенсивностью их размножения.

Вши, насосавшиеся крови больных сыпным тифом, способны передавать инфекцию не сразу, а лишь с 4–5-го дня. В течение этого срока происходит энергичное размножение риккетсий в эпителии желудка вшей, где максимального количества они достигают на 8–9-й день. У вшей развивается смертельный риккетсиоз с разрушением эпителия желудка и поступлением огромного количества риккетсий в просвет ЖКТ.

Заражение человека сыпным тифом вшами осуществляется не через укусы (слюна не содержит риккетсий), а через инфицированные испражнения. Слюна вшей оказывает токсическое воздействие, приводящее к образованию зудящей папулы. В результате расчесов в мелкие ссадины кожи втираются риккетсии, выбрасываемые в большом количестве с испражнениями вши во время кровососания или попадающие на кожу вследствие раздавливания инфицированной вши.

Восприимчивость к сыпному тифу всеобщая — ни возраст, ни пол никакой роли не играют. Тем не менее основную массу больных во время вспышек сыпного тифа составляет наиболее активная часть населения, по образу жизни подверженная опасности заражения. Сыпной тиф может регистрироваться повсюду, где есть человек и завшивленность, но главным образом он распространен на территориях с умеренным климатом.

Врожденного иммунитета к сыпному тифу не существует. Только благополучно перенесенное заболевание оставляет после себя активный, хотя и не абсолютный, иммунитет.

Патогенез. В организм риккетсии проникают обычно через поврежденную кожу, редко — через слизистые оболочки глаз и дыхательных путей (при аэрозольном, аэрогенном механизме заражения). Вначале они попадают в лимфоток, о чем свидетельствует факт обнаружения риккетсий в инкубационный период при экспериментальной инфекции в регионарных (по отношению к месту проникновения возбудителя) лимфатических узлах. Большая часть риккетсий благодаря эндотелиотропности адсорбируется на поверхности эндотелиальных клеток стенок сосудов, особенно капилляров и прекапилляров, в которых замедленный ток крови и наименьший просвет сосудов способствуют наилучшему контакту риккетсий с клетками. Риккетсии у места прикасания к клетке фагоцитируют внутрь ее цитоплазмы, где и размножаются с последующим образованием муэровских клеток — клеток, заполненных колониями риккетсий.

В ответ на внедрение и размножение возбудителя происходит набухание и десквамация пораженного эндотелия, который разрушается с выходом риккетсий в ток крови. Процесс внедрения риккетсий в новые клетки и их размножение повторяются

множественно, пока количество возбудителя не достигает определенной пороговой величины, обуславливающей массивную риккетсиемию.

Благодаря факторам как неспецифической, так и специфической защиты макроорганизма риккетсии частично продолжают гибнуть, что сопровождается токсемией, достаточная степень которой знаменует начало болезни. Пусковым и главным механизмом в дальнейшем развитии патологического процесса является ангиопаралитическое действие специфического токсина.

Клиника. Клиническое течение сыпного тифа отличается строгой цикличностью и полисимптомностью.

Болезнь в большинстве случаев имеет довольно яркую клиническую картину, но встречаются многообразные ее формы как по течению, так и по тяжести. Последнее обусловлено состоянием иммунобиологических свойств макроорганизма, зависящих от возраста, питания больного (голодание, гипо- или авитаминозы), предшествовавших заболеваний и интоксикаций (алкоголизм), состояния сердечно-сосудистой, нервной и эндокринной систем, наличия сопутствующих заболеваний и др. Отсюда наибольшая процент тяжелых форм и высокая смертность среди пожилых больных и, наоборот, более легкое течение сыпного тифа у детей, у привитых, повторно заболевших, наличие «апиретического» сыпного тифа у истощенных лиц, «геморрагическое» — у лиц с недостаточным питанием.

В течении сыпного тифа принято различать: инкубационный период, который в среднем длится 12–14 дней с колебаниями от 5 до 23 дней; начальный период, который длится 4–5 дней, завершается появлением сыпи, в течение которого впервые появляется ряд характерных симптомов; период разгара болезни (с момента появления сыпи до нормализации температуры тела), характеризуется развитием и нарастанием всех симптомов; период выздоровления.

Начальный период длится 4–5 дней. В подавляющем большинстве случаев (75–80 %) заболевание развивается остро. Сопровождаясь познабливанием, температура тела в течение 2–3 дней достигает высоких цифр (39–40 °C), редко в течение 1 сут, еще реже постепенно (4–5 дней). С повышением температуры тела появляется чувство недомогания, жажда, ухудшается аппетит. Более всего выражена головная боль, охватывающая всю голову и сопровождающаяся шумом в ушах, она сочетается с бессонницей. Возможно головокружение.

Характерен внешний вид больного: лицо одутловато, гиперемировано, сосуды склер и конъюнктивы инъектированы, глаза блестят («кроличьи глаза»). Отмечается гиперемия кожи шеи и верхней части грудной клетки. Все это — следствие поражения верхнего и среднего шейных симпатических узлов, иннервирующих сосуды головы, шеи и верхней трети туловища. За 1–2 дня до высыпания может появиться конъюнктивальная сыпь (симптом Киари — Авцына). На переходных складках конъюнктивы нижнего века, в области хряща верхнего века и склер появляются единичные (1–3 и более) петехии или розеола диаметром 0,1–1,5 мм, которые просвечивают через слизистую оболочку. Кожа больного сухая, отмечается мраморность. За сутки до появления кожных высыпаний на мягком нёбе, у основания язычка и на передних дужках может появиться энантема в виде единичных мелких, строго ограниченных красных пятнышек размером 0,1–0,5 мм. Энантема сохраняется до конца 1-й или 2-й недели болезни. Живот умеренно вздут. С 3–4-го дня болезни увеличивается селезенка. Из-за мягкой консистенции ее увеличение легче определить перкуторно по средней подмышечной линии. В этот период больной возбужден, часто эйфоричен. Реже настроение подав-

лено. У больных обостряются все восприятия (слуховые, световые, тактильные, вкусовые, обонятельные), что может явиться даже источником различных бредовых идей.

Период разгара болезни характеризуется ухудшением общего состояния больного, наступающим с момента появления сыпи на коже. Развиваются и нарастают симптомы поражения различных органов, особенно нервной, сердечно-сосудистой системы и др. Одним из кардинальных признаков сыпного тифа является лихорадка. Температурная кривая при сыпном тифе отличается разнообразием, но чаще всего она постоянного типа (*tebris continua*), реже встречаются случаи с послабляющей и нехарактерной лихорадкой. При легких и среднетяжелых формах сыпного тифа могут быть ремиттирующая лихорадка (*lebris remittens*), а также неправильного типа температурные кривые. Длительность лихорадочного периода, если нет осложнений, равна в среднем 14–16 дням, но возможны колебания от 2–8 до 21–30 дней.

Кожа и в разгар болезни остается розовой и сухой, что является следствием расширения кожных капилляров. На 4–5-й день болезни на ней появляются высыпания. Высыпания сначала обнаруживаются на верхней части туловища (подключичные области, плечевые суставы, внутренняя поверхность плеч и предплечий, подмышечные области, на спине в области лопаток). На лице, как правило, сыпи не бывает. С верхних частей туловища она распространяется на спину, передние и боковые поверхности грудной клетки, ягодицы, сравнительно меньше поражая кожу живота и ног. В случаях обильнейшего высыпания сыпь бывает на лице, на волосистой части головы, внутренней поверхности ушных раковин, тыльной и ладонной поверхности кистей рук и подошв. Обычно процесс высыпания заканчивается в течение 2, реже 3 сут.

Сыпь появляется в виде отдельных ясных, но нерезко очерченных розовых плоских пятнышек с неровными фестончатыми краями (розеолоподобные элементы), которые отличаются своим полиморфизмом как по величине (1–3 мм), так и форме. Сыпь является результатом стаза крови в капиллярах кожи и очагового пролиферативно-экссудативного воспаления в них, при надавливании или растяжении кожи она исчезает. Часть розеолоподобных элементов превращается в петехии (вторичные), такие же плоские, медно- или синевато-красного цвета, не исчезающие при надавливании или растягивании кожи, но уменьшающиеся в диаметре. Обычно к 8–9-му дню болезни почти вся кожа больного сыпным тифом покрывается розеолезно-петехиальной, а в тяжелых случаях — петехиальной или геморрагической сыпью, более выраженной на стигматических поверхностях конечностей и боковых поверхностях грудной клетки. На этом процесс высыпания заканчивается. С 11-го дня болезни при среднетяжелом течении заболевания розеолезная сыпь начинает бледнеть и исчезает, не оставляя после себя следа. В тяжелых случаях сыпь нередко сохраняется без изменений до 13–14-го и даже 15–16-го дня болезни. Особенно упорно держится геморрагическая сыпь.

При сыпном тифе поражаются все отделы нервной системы, поэтому у больных в разной степени могут быть выражены общемозговые, энцефалитические, менингеальные, вегетососудистые и другие расстройства. С развитием энцефалита в разгар болезни первоначальное обостренное восприятие с конца 1-й или начала 2-й недели болезни сменяется оглушением, которое может продолжаться и в первые дни реконвалесценции. Дисфункция вегетативной нервной системы в ряде случаев проявляется парадоксальной ишурией, характеризующейся выделением мочи каплями при переполненном мочевом пузыре, редко — парезом кишечника (живот резко вздут, диафрагма приподнята, перистальтика отсутствует), появлением мучительной икоты, нередко продолжающейся до конца лихорадочного периода и даже до 2–3-го дня апирексии.

Выраженность сердечно-сосудистых нарушений при сыпном тифе зависит как от тяжести болезни, так и от возраста больного, преморбидного состояния сердца.

Д и а г н о с т и к а . Ранний диагноз сыпного тифа довольно затруднителен в связи с отсутствием в начальном периоде патогномичных симптомов. В то же время клинический диагноз выраженных форм заболевания, особенно во время эпидемии, не представляет особых трудностей. Нередко причиной позднего поступления больных в стационары и обычно с неправильными диагнозами является отсутствие настороженности врачей участковой сети в отношении сыпного тифа. В распознавании сыпного тифа немаловажную роль играет эпидемиологический анамнез: контакт с лихорадящими или больными сыпным тифом, связь заболевания с завшивленностью, с пребыванием из неблагополучной по сыпному тифу местности, перенесенный в прошлом сыпной тиф и т. д.

Во всех случаях лихорадочного состояния в течение 5 дней и более, которое нельзя объяснить какими-либо другими причинами, необходимо исключить сыпной тиф. Клинический диагноз выраженных форм сыпного тифа правомочен в разгар его. Решающими в диагностике бессимптомных, стертых и других атипичных форм болезни являются лабораторные методы исследования.

При эпидемическом сыпном тифе изменения происходят как в красной, так и в белой части крови, не отличаясь строгой специфичностью. Содержание эритроцитов и гемоглобина в разгар заболевания постепенно уменьшается, а в период выздоровления возвращается к норме. Эти сдвиги обусловлены угнетением эритропоэза в костном мозге. Отмечается также и тромбоцитопения. СОЭ при легких и средней тяжести случаях сыпного тифа обычно нормальная, ее увеличение наблюдается при тяжелой форме сыпного тифа. В период реконвалесценции повышенная СОЭ сохраняется довольно долго.

Характерной при эпидемическом сыпном тифе является лейкоцитарная формула в виде нейтрофильной реакции преимущественно за счет палочкоядерных элементов. Нейтрофилез со сдвигом формулы влево наблюдается в разгар болезни не только при лейкоцитозе, но и нормоцитозе, лейкопении. Кроме того, развивается эозинопения, лимфопения. В период выздоровления при эпидемическом сыпном тифе обнаруживается постинфекционный лимфоцитоз, нейтропения, незначительный тромбоцитоз с нормализацией остальных показателей.

Специфическая лабораторная диагностика сыпного тифа, применяемая в практической медицине, осуществляется с помощью серологических реакций.

Реакция Вейля—Феликса с использованием антигена из протей ОХ19 на протяжении многих лет являлась единственным лабораторным методом диагностики эпидемического сыпного тифа. Она основана на подобии (но не идентичности) антигена протей ОХ19 термостабильному антигену риккетсий Провачека и поэтому является чувствительной, хотя и не строго специфичной пробой. Положительной считается реакция в титре 1:200 и более. Диагностическим критерием реакции Вейля—Феликса являются не столько абсолютные величины ее, как нарастание или уменьшение титров в динамике болезни и реконвалесценции.

По своей диагностической ценности серореакции со специфическим антигеном располагаются в следующей последовательности: РСК, РНГА, РАР, ИФА. РСК — это основная реакция для распознавания сыпного тифа, отличающаяся четкостью и объективностью результатов. Она высокоспецифична. С ее помощью выявляются не только активные формы болезни независимо от клинической выраженности, но и перенесенное в прошлом заболевание (ретроспективная диагностика). При однократном

исследовании минимальным диагностическим титром активных форм болезни является 1:160, а для ретроспективного диагноза — 1:10.

РНГА основана на агглютинации специфической сывороткой бараньих эритроцитов, адсорбировавших гаптен риккетсий Провачека. Проба высокочувствительная и получается только на протяжении активной сыпнотифозной инфекции и иногда сохраняется в ближайшие сроки после нее (6–11 мес.). Она становится положительной в начале 2-й недели болезни. Минимальный диагностический титр ее 1:1000. РНГА может быть резко выраженной (до 1:12 800) при всех клинических вариантах сыпного тифа, вплоть до бессимптомного его течения.

Реакция агглютинации риккетсий (РАР), или реакция Вейгля, — весьма чувствительный, специфичный, технически общедоступный и простой метод. Недостатки РАР — применение дорогостоящего корпускулярного антигена для ее постановки и не всегда хорошо выраженная четкость результатов. Минимальным диагностическим титром для макроскопической РАР является 1:160, при капельном методе — 1:40.

Лечение. Лечение больных сыпным тифом проводится только в условиях стационара, где должен обеспечиваться постоянный и тщательный уход, на фоне которого осуществляется лекарственная терапия. Больные должны находиться в теплых и хорошо проветриваемых палатах.

Во избежание осложнений необходим систематически промывать или полоскать рот теплым 2% содовым раствором или теплой водой, разведенной настойкой календулы, очищать и смазывать жирами язык, губы.

Пища больного в лихорадочный период должна быть преимущественно жидкой (молоко, молочнокислые продукты, фруктовые и овощные соки, кисели, компоты, жидкие каши, бульоны, яйца всмятку). Кормить больных следует небольшими порциями 4–5 раз в сутки. С нормализацией температуры тела и постепенным восстановлением аппетита их переводят на общий стол.

Этиотропная терапия больных сыпным тифом проводится антибиотиками тетрациклинового ряда (эффективнее), макролидами и левомицетином.

Патогенетическая терапия является обязательной в комплексе лечения больных сыпным тифом. Она заключается в применении дезинтоксикационных средств, коррекции сердечно-сосудистых нарушений и функциональных изменений ЦНС.

Профилактика. Основой профилактики является борьба с завшивленностью населения, ранняя изоляция и госпитализация больного эпидемическим сыпным тифом. При выявлении больного сыпным тифом в течение 25 дней проводится наблюдение за контактными лицами.

Специфическая профилактика может проводиться инактивированной вакциной (штамм Е) при ухудшении эпидемиологической обстановки по эпидемическому сыпному тифу, однако получен ряд экспериментальных данных, свидетельствующих о возможности трансформации непатогенного штамма Е в патогенный, обуславливающий развитие заболевания.

1.5.2.2. Болезнь Брилла

Определение. Болезнь Брилла — это повторный (или поздний эндогенный рецидив) сыпной тиф вследствие активации риккетсий Провачека, сохранившихся в латентном состоянии в организме лиц, ранее перенесших сыпной тиф.

Этиология. Возбудителем болезни Брилла являются риккетсии Провачека, которые по морфологическим, биологическим, антигенным и другим свойствам аналогичны классическим штаммам.

Эпидемиология. Эпидемиологически заболевание характеризуется спорадичностью, а клинически — доброкачественным, легким течением с сохранением основных черт эпидемического сыпного тифа.

В связи с тем что болезнь Брилла — результат эндогенного рецидива инфекции, находящейся длительное время в латентном состоянии в организме перенесших в прошлом сыпной тиф, источником инфекции является сам больной. При завшивленности больные с болезнью Брилла могут служить источником эпидемического сыпного тифа.

Особенностями эпидемиологии современного сыпного тифа, который в 60–100 % случаев представлен болезнью Брилла, являются спорадичность, отсутствие завшивленности, очаговости и характерной для эпидемического сыпного тифа сезонности. Болезнь регистрируется как в местах бывших эпидемий, так и на территориях, свободных от сыпного тифа, среди лиц, прибывших из неблагополучных по нему зон.

Болеют спорадическим сыпным тифом в основном лица пожилого и старческого возраста, пережившие эпидемии этой инфекции.

Патогенез. Патологоанатомические изменения при болезни Брилла качественно аналогичны изменениям, наблюдаемым при эпидемическом сыпном тифе, но в количественном отношении они менее выражены.

Болезнь возникает вследствие активации риккетсий Провачека длительное время находящихся в латентном состоянии в организме после перенесенного классического сыпного тифа. Однако еще нет единого мнения о форме сохранения их в организме перенесших сыпной тиф. Часть возбудителей у переболевших сыпным тифом под воздействием специфического иммунитета, находясь в состоянии вынужденной депрессии, способна в субмикроскопической форме длительно переживать в восприимчивой ткани. Поскольку возбудитель располагается внутриклеточно и лишен антигенных компонентов, то он не подвергается ни фагоцитозу, ни воздействию антител. С исчезновением сдерживающего влияния специфического иммунитета при стрессовых ситуациях развиваются типичные микроскопические формы с бинарным делением, вызывающие повторный сыпной тиф, при котором концентрация возбудителя в крови всегда относительно мала.

Не исключается возможность образования сферопластной стадии L-форм риккетсий, форм, в которых риккетсии сохраняются в организме хозяина в период латенции. Как при активной, так и латентной сыпнотифозной инфекции риккетсии Провачека находятся в клетках ретикулоэндотелиальной системы. Риккетсии в клетках локализируются непосредственно в цитоплазме, а не в фагоцитарных вакуолях, и поэтому не происходит их контакта с лизосомами.

При болезни Брилла имеют место специфические изменения в сосудах и сосудорасширяющее действие токсина риккетсий.

Клиника. При данном заболевании сохраняется характерный для эпидемического сыпного тифа симптомокомплекс, но в миниатюре. Болезнь Брилла характеризуется более мягкой выраженностью основных симптомов, в подавляющем большинстве случаев протекает легче классического сыпного тифа и, как правило, оканчивается благоприятно.

В литературе нет сведений о сроках инкубационного периода болезни.

Чаще всего (90–95 % случаев) заболевание начинается остро, вынуждая больных лечь в постель со 2–3-го дня болезни. Самой ранней и основной жалобой больных яв-

ляется сильная и распространенная головная боль, которая обычно сочетается с бессонницей, исчезает аппетит и наблюдается мучительная жажда. С первых же дней заболевания у 75–85 % больных появляется гиперемия и одутловатость лица, гиперемия кожи шеи, верхней части туловища, глаза краснеют и приобретают характерный блеск.

Лихорадка достигает максимума к 3–4-му дню, и в 90–95 % случаев температура постоянно держится на уровне 38–40 °С без температурных «врезов». Примерно у 8 % больных лихорадка ремиттирующая, у остальных — неправильного типа. Средняя продолжительность лихорадочного периода колеблется от 9 до 11 дней. Снижается температура в течение 2 сут укороченным лизисом, а при приеме антибиотиков — критически.

Таким образом, температурная кривая остается довольно типичной, но в сравнении с таковой при классическом сыпном тифе она менее длительная и уровень ее более низкий. В начальный период у 20 % больных выявляется симптом Киари—Авцины, чаще энантема на мягком нёбе, языке и дужках, у всех больных — положительный симптом щипка, у большинства — симптом жгута.

Сыпь на коже появляется с 4–5-го дня заболевания у подавляющего числа больных. Чаще она обильная, реже — скудная. По характеру сыпь у большинства больных розеолезно-петехиальная с преобладанием, как правило, розеолоподобных элементов, а у некоторых — розеолоподобная. Нередко на фоне обычной сыпи отмечаются элементы в виде папул, в редких случаях — в виде крупной эритемоподобной сыпи.

Экзантема при болезни Брилла отличается своей эфемерностью: она начинает бледнеть и пигментировать уже через 3 дня от начала высыпания и исчезает через 6–7 дней.

Нарушения гемодинамики при болезни Брилла менее выражены, чем при эпидемическом сыпном тифе. Они проявляются умеренной гипотензией в разгар болезни; пульс обычно соответствует степени повышения температуры тела, реже может быть тахикардия или относительная брадикардия. В очень редких случаях возможен коллапс. Могут наблюдаться проявления миокардиодистрофии и миокардита. В период выздоровления деятельность сердечно-сосудистой системы быстро нормализуется.

Органы дыхания при болезни Брилла поражаются в меньшей степени. Частота дыхания обычно соответствует температуре и пульсу. У больных нередко наблюдается кашель, насморк, бронхит или трахеобронхит. Пневмония развивается только в 8 % случаев.

Со стороны органов пищеварения, кроме отсутствия аппетита, сухого и обложенного языка, запора, изменений не наблюдается.

Печень увеличена у большинства пациентов. Нижний ее край определяется на 1,5–2,0 см из-под реберной дуги; антитоксическая, белоксинтезирующая и регулирующая белковый обмен функции ее нарушены.

Увеличение селезенки наблюдается более чем у 80 % больных.

Признаком поражения мочевых органов является почти постоянная олигурия, у некоторых больных — нерезкая альбуминурия. Почти у всех больных с розеолезно-петехиальной сыпью наблюдается микрогематурия, что объясняется значительным специфическим поражением в разгар болезни почечных сосудов. Нередко у лиц пожилого возраста возможна парадоксальная ишурия.

Наблюдения за изменениями нервной системы при болезни Брилла имеют не только описательное, но и диагностическое значение, т. к. симптомокомплекс поражения ЦНС является ведущим. Изменения касаются общемозговых, психических, двигательных и вегетативно-сосудистых функций. Нарушения функций ЦНС наблюдаются во всех случаях спорадического сыпного тифа с преобладанием процессов возбуждения даже тогда, когда они не улавливаются клинически.

При болезни Брилла status typhosus отмечается более чем у 70 % больных, но он менее интенсивен и менее длителен. Психические нарушения наблюдаются не у всех больных, они менее выражены, чем при классическом сыпном тифе, и проявляются помрачением сознания, нарушением речи, бессвязностью мышления, ночными галлюцинациями, редко — буйным возбуждением, сменяющимся тормозной реакцией. Это состояние может вновь смениться возбуждением.

Двигательные нарушения выражены почти всегда. Среди них: амимия или гипомимия и одутловатость лица, односторонняя сглаженность носогубной складки, дизартрия, положительный симптом Говорова—Годелье, дрожание и отклонение языка при высовывании, дрожание губ, конечностей, легкий нистагм.

Нередко наблюдается гиперестезия кожи, почти всегда — снижение слуха, могут быть и менингеальные симптомы, вплоть до серозного менингита.

С нормализацией температуры тела, что иногда сопровождается небольшой потливостью, наступает период выздоровления больных. Остатки сыпи в виде пигментации исчезают через 2–3 дня. С первых же дней этого периода улучшается сон, появляется аппетит, который к 3–4-му дню становится даже повышенным. Больные активны, хотя у них отмечается некоторая слабость и общая астения. Полное восстановление функций сердечно-сосудистой и нервной систем происходит в течение 25–30 дней.

Различают легкие, средней тяжести, тяжелые и очень тяжелые формы болезни Брилла. По данным литературы, легкие формы наблюдаются в 7–76,5 % случаев, средней тяжести — в 22–86 %, тяжелые — в 8–19,4 % и очень тяжелые — в 0,5 % случаев.

Осложнения при болезни Брилла развиваются в 5–14 % случаев. Чаще всего это пневмония, возможны тромбофлебиты, редко — ТЭЛА, инфаркт миокарда, парезы мочевого пузыря, кишечника. Тромбоэмболические осложнения обычно бывают у пожилых больных.

Диагностика, лечение и профилактика аналогичны сыпному тифу.

Прогноз, как правило, благоприятный. Летальность колеблется от 0 до 0,5–1,7 %. Чаще умирают лица пожилого и старческого возраста с неблагоприятным преморбидным фоном.

1.5.2.3. Эндемический (блошинный, крысиный) сыпной тиф

Определение. Эндемический сыпной тиф — это острый риккетсиоз из группы сыпного тифа, вызываемый риккетсиями Музера. Эпидемиологически он характеризуется спорадической заболеваемостью в эндемичных очагах, клинически — доброкачественным течением, острой лихорадкой, розеолезно-папулезной сыпью.

Этиология. Возбудителем крысиного сыпного тифа являются *Rickettsia mooseri* (Monteiro, 1931), относящиеся к отряду *Rickettsiales*, семейству *Rickettsiaceae*, трибу *Rickettsieae*, роду *Rickettsia*.

Риккетсии Музера по своим морфологическим, антигенным, культуральным, генетическим и иммунным свойствам близки к риккетсиям Провачека. От последних они отличаются небольшим полиморфизмом.

Эпидемиология. Крысиный сыпной тиф — это типичная зоонозная инфекция, при которой резервуаром возбудителя в природе являются серые и черные крысы, мыши.

Эпизоотии музеровского риккетсиоза среди крыс и, отчасти, мышей широко распространены в различных странах, особенно в портовых городах теплых и жарких по-

ясов. Но не всегда зараженность риккетсиями Музера в той или иной местности среди крыс сопровождается заболеванием людей. Эндемичными районами болезни являются побережья, особенно атлантическое, Северной и Южной Америки, Австралии, Индии, Юго-Восточной Азии, средиземноморское. Вследствие завоза эндемического сыпного тифа в Европу в бассейнах Черного и Каспийского, Северного и Балтийского морей сформировались вторичные эпидемические очаги. В странах бывшего Советского Союза такими очагами являются города Батуми, Сухуми, Поти, Тбилиси и др., в Азербайджане — Баку, в Краснодарском крае — Новороссийск, ряд районов Ставропольского края.

Заболеваемость эндемическим сыпным тифом может наблюдаться и в глубине материков, как, например, в Северной Африке, Мексике, США, в некоторых районах Грузии, где много плодовоовощных и животноводческих хозяйств, заселенных грызунами.

Заражение грызунов риккетсиями Музера происходит при контакте друг с другом, алиментарным путем при поедании ими пищи, загрязненной мочой животных, через испражнения (в т. ч. и высушенные) зараженных крысиных эктопаразитов, при попадании их на поврежденную кожу или слизистые оболочки верхних дыхательных путей, на конъюнктиву глаз.

Эктопаразиты (блохи, вши) и гамазовые клещи заражаются от больных грызунов при кровососании. Риккетсии Музера усиленно размножаются в кишечнике насекомых и выделяются ими в огромном количестве с испражнениями.

Заражение людей эндемическим сыпным тифом происходит в очагах во время энзоотии среди грызунов. Передача инфекции человеку может осуществляться алиментарным путем (при загрязнении пищи инфицированной мочой грызунов), через кожу (при втирании во время расчесов инфицированных испражнений или раздавленных блох и вшей) и укусы инфицированных гамазовых клещей (трансмиссивный путь), через конъюнктиву глаз при попадании на нее инфицированных испражнений эктопаразитов или заразного материала разрушенных блох либо вшей.

Патогенез. Механизм развития патологического процесса при эндемическом сыпном тифе такой же, как и при эпидемическом, но патогистологические изменения значительно менее выражены, что и определяет доброкачественность течения болезни.

Сосудистые изменения, особенно в капиллярах, прекапиллярах и артериолах с развитием в них пролиферативно-десквамативного тромбоваскулита, с паралитической гиперемией под воздействием специфического токсина и составляют основу патологического процесса. Имеет место и аллергический компонент, что клинически проявляется папулезной сыпью.

Клиника. Инкубационный период колеблется от 5 до 15 дней (чаще он равен 8–12 дням).

Болезнь обычно начинается остро. Иногда ей может предшествовать продром в виде некоторой адинамии и ухудшения аппетита. Температура тела с 1–2-го дня болезни достигает 39–40 °С и более, оставаясь постоянно на этом уровне до конца лихорадки. У некоторых больных наблюдается ремиттирующий или атипичный тип лихорадки. В большинстве случаев длительность лихорадочного периода в среднем составляет 10–13 дней с колебаниями от 4 до 25 дней. Снижается температура тела чаще кризисно, реже — критически.

Заболевание начинается обычно остро, с появления головной боли, боли в мышцах, суставах рук и ног, в течение первых 4–6 дней общее состояние больных мало нарушается.

В разгар болезни все симптомы становятся более выраженными, болезнь протекает наподобие спорадического сыпного тифа (К. М. Лобан, 1980).

У некоторых больных в первые дни болезни отмечается некоторая влажность кожи, в последующем сменяющаяся сухостью.

Сыпь сначала в основном розеолезная, но через 2–3 дня большинство ее элементов превращается в папулы и она становится розеолезно-папулезной. В тяжелых случаях возможны петехии.

Изменения сердечно-сосудистой системы выражены умеренно. Пульс вначале урежен, в разгар болезни соответствует температуре тела, у некоторых больных наблюдается склонность к гипотензии. Тоны сердца чаще приглушены, иногда на верхушке выслушивается систолический шум. Сосудистый коллапс не наблюдается. Поражение органов дыхания у некоторых больных проявляется сухими хрипами. Тахипноэ отсутствует. Возможны бронхиты, мелкоочаговые бронхопневмонии, чаще наблюдаемые при тяжелых формах болезни. Изменения органов пищеварения проявляются в основном снижением аппетита, запором, умеренным метеоризмом, иногда болью в животе. Язык в тяжелых случаях суховат, обложен серо-грязным налетом.

Скоропреходящие поражения почек проявляются иногда незначительной лихорадочной альбуминурией. Симптомы поражения ЦНС при этом заболевании также менее выражены, чем при эпидемическом сыпном тифе. Почти у всех больных отмечается диффузная головная боль, которая нередко может быть сильной и прекращаться за несколько дней до нормализации температуры тела. Только в единичных случаях у больных наблюдается бессонница и возбуждение. В тяжелых случаях могут быть кратковременный бред и помрачение сознания, менингеальный синдром, поражения слухового нерва.

Эндемический блошинный тиф может протекать в легкой, средней и тяжелой формах.

Осложнений при крысином сыпном тифе обычно не бывает. Иногда возможно развитие тромбофлебита, синусита, отита, пневмонии.

Диагностика. При диагностике высокоспецифичной и чувствительной является РСК, проводимая как с гомологичными, так и гетерологичными антигенами. При крысином тифе с обоими антигенами (и риккетсий Музера, и Провачека) реакция выпадает положительной, но титры специфических реакций с риккетсиями Музера превышают в 2–3 раза таковые с риккетсиями Провачека.

Лечение. Лечение при эндемическом сыпном тифе осуществляется по тем же принципам, что и при сыпном тифе (см. табл. 1.66).

Профилактика. В период Второй мировой войны с целью предупредить эпидемии эпидемического и крысиного сыпного тифа в англо-американских войсках, находящихся в Северной Африке, с успехом была применена комбинированная вакцина из риккетсий Провачека и Музера.

1.5.2.4. Волынская, или пятидневная, траншейная, окопная лихорадка

Определение. Волынская лихорадка — это доброкачественный риккетсиоз, вызываемый *Rickettsia quintana*, клинически характеризуется разнообразными проявлениями, но, главным образом, возвратной лихорадкой и болью в пояснице и большеберцовых костях. Заболевание распространяется вшами и при скученности людей во время войн (в окопах, траншеях) может принять эпидемический характер.

Этиология. Риккетсии воынской лихорадки (*R. quintana*) морфологически сходны с риккетсиями Провачека, однако они отличаются от последних большим размером (0,3–0,8 мкм), лучшим восприятием окраски и внеклеточной локализацией их при выраивании в ЖКТ вшей.

Эпидемиология. Источником инфекции при воынской лихорадке являются больные или переболевшие этим риккетсиозом люди. Кровь их заразительна в периоды риккетсии. Интенсивность последней зависит от длительности и выраженности болезни. Механизм заражения при воынской лихорадке сходен с таковым при сыпном тифе. Риккетсии в кишечнике вшей после кормления на больных появляются в сроки от 5–9 до 15–16 дней. Поскольку инфекция непатогенна для вшей, они становятся пожизненными носителями и выделителями риккетсий с испражнениями. Заражение человека происходит в результате втирания фекалий вши в поврежденную расчесами кожу или заноса их руками на слизистую оболочку глаза. Поскольку возбудитель воынской лихорадки длительное время может сохраняться в мертвых вшах и в их высушенных испражнениях, заражение возможно через различные предметы, загрязненные фекалиями вшей (белье, одежда, постель и инфузирванные аэрозоли в воздухе помещений).

Восприимчивость к воынской лихорадке всеобщая, заболевают все, у кого нет иммунитета к данной инфекции. Эпидемии воынской лихорадки наблюдаются во время войн, когда имеется скученность людей, их завшивленность, с пиком в весенне-зимний период.

Патогенез. После внедрения возбудителя в макроорганизм происходит его инвазия в клетки эндотелия сосудов, соединительной ткани. В результате размножения происходит их деструкция, причем после выхода из клеток-мишеней риккетсий возникает выраженный интоксикационный синдром.

Клиника. Клиника воынской лихорадки отличается значительным разнообразием, доброкачественным и длительным течением (от 3 до 6 нед.). В выраженных ее формах наблюдается продолжительная реконвалесценция с истощением больных.

Инкубационный период длится от 9 до 17 дней, в среднем составляя около 2 нед. Заболевание начинается остро, с общего недомогания, познабливания, головной боли, резкой слабости, повышения температуры тела. Лихорадка, являясь наиболее характерным признаком болезни, отличается большим разнообразием. Чаше наблюдается ее пароксизмальный тип, характеризующийся кратковременными лихорадочными приступами и периодами нормальной температуры тела (3–8 дней). По мере развития заболевания сила и продолжительность приступов уменьшаются, а периоды апирексии после каждого приступа удлиняются до 7–10 дней. Количество приступов может колебаться от 1–2 до 6–10. Все болезненные симптомы наиболее выражены во время приступов.

При тифоидной форме лихорадки наблюдается озноб с быстрым подъемом температуры тела, которая в первые же сутки достигает 38–39 °C и более. При повторных измерениях температуры наблюдаются суточные колебания до 1 °C и более, что сопровождается познабливанием. Лихорадка длится 2–6 нед.

Абортивная форма лихорадки очень часто начинается с кратковременного повышения температуры тела, и при последующем многократном измерении обнаруживаются редкие и незначительные ее повышения. Нередко при субнормальной температуре могут наблюдаться периодические волнообразные ее подъемы. Несмотря на отсутствие ясной лихорадочной реакции, общие клинические симптомы достаточно выражены.

Смешанные формы лихорадки представляют комбинацию описанных выше типов температурной кривой. При бессимптомных формах болезни температура тела не повышается, хотя и наблюдается кратковременная риккетсиемия.

При осмотре больных отмечается инъекция сосудов конъюнктивы. На коже может появиться розеолоподобная сыпь, сохраняющаяся в течение 1–3 дней. Частота высыпаний, по данным разных авторов, колеблется от 5 до 80 %.

Поражение нервной системы при волынской лихорадке проявляется резкой головной болью, гиперестезией, суставной и мышечной болью различной локализации, повышенной чувствительностью и болезненностью надкостницы ребер, большеберцовой кости, при надавливании и движении глазных яблок. Боль особенно беспокоит больных по ночам. В крови на высоте приступа лейкоцитоз до 20 000–30 000 с нейтрофильным сдвигом влево, но может быть и лейкопения. СОЭ увеличена до 15–30 мм/ч.

Общее состояние больных обычно мало нарушается. Перечисленная симптоматика, выраженная во время лихорадочного периода, в период апирексии ослабевает или совсем исчезает. Прогноз благоприятный, выздоровление наступает медленно и нередко сопровождается неврастением. Летальных исходов не наблюдается.

Диагностика. Клиническая диагностика волынской лихорадки возможна при учете эпидемиологических данных (наличие в данной местности этого заболевания, педикулез, скученность населения) и совокупности характерных клинических признаков: приступообразная 5-дневная лихорадка, выраженность характерного болевого синдрома.

Лабораторная диагностика первых случаев волынской лихорадки основывается на выделении риккетсий из крови больных с помощью платяных вшей. Для текущей диагностики используется РСК со специфическим антигеном.

Лечение больных волынской лихорадкой осуществляется по тем же принципам, что и при сыпном тифе (см. табл. 1.66). Из анитибиотиков следует применять хлорамфеникол, тетрациклины.

Профилактика. Основой профилактики является борьба с завшивленностью населения, ранняя изоляция и госпитализация больного окопной лихорадкой. Специфической профилактики не разработано.

1.5.2.5. Клещевой пароксизмальный риккетсиоз

Определение. Клещевой пароксизмальный риккетсиоз — это доброкачественное заболевание с природной очаговостью, передаваемое иксодовыми клещами. Клинически характеризуется острой лихорадкой с последующими короткими рецидивами ее и болевым синдромом, отсутствием первичного аффекта и регионарного лимфаденита.

Этиология. По морфологическим и тинкториальным свойствам обнаруживают большое сходство с риккетсиями волынской лихорадки, поэтому возбудитель пароксизмального риккетсиоза условно был назван *R. rutchkovskyi nov. spec.* У экспериментальных животных (белые и серые мыши, белые крысы, летучие мыши, ежи) при внутриносовом или интратрахеальном введении риккетсий под наркозом развивается риккетсионная пневмония.

Эпидемиология. Источником инфекции при пароксизмальном риккетсиозе являются рыжие полевки, на которых паразитируют молодые формы иксодовых клещей. Инфекция передается клещами при их нападении на человека и кровососании.

Клещи-переносчики, в свою очередь, являются резервуаром риккетсий в природе, что обусловлено трансовариальной передачей их потомству.

Человек заражается при нападении на него клещей в местах их естественного обитания. Для заболеваемости характерна природная очаговость и летняя сезонность (в период активности клещей).

Патогенез. После внедрения возбудителя в организм человека происходит его инвазия в клетки эндотелиальной выстилки сосудов, а иногда и крови. В клетках-мишенях развивается дисфункция и деструкция с последующей компенсаторной пролиферацией, что клинически проявляется интоксикационным синдромом.

Клиника. Инкубационный период около 7–10 дней. Заболевание развивается остро. Температура тела в первый же день достигает 39–40 °С, продержавшись на этом уровне несколько дней, снижается кризolitически. Через 2–3 дня апиреksии могут быть 1-, 3-дневные рецидивы. Средняя продолжительность лихорадки — 5–6 дней с колебаниями от 3–4 до 9 дней. Первичный аффеkт, регионарный лимфаденит не наблюдаются. Изредка может быть эфемерная розеолоподобная сыпь. Наиболее выражена симптоматика поражения нервной системы: резкая головная боль, боль в пояснице, ногах, глазных яблоках при движении и надавливании на них. Иногда больные возбуждены, бредят. Со стороны других органов видимых расстройств не наблюдается, кроме лихорадочной альбуминурии.

Диагностика. В начале заболевания в периферической крови выявляется лейкопения, сменяющаяся к периоду выздоровления умеренным лейкоцитозом. Реакция Вейля—Феликса отрицательная со всеми штаммами протей, РА со специфическим антигеном иногда положительная в разведении 1:100–1:400, более чувствительна РСК. Течение доброкачественное.

Лечение больных клещевым пароксизмальным риккетсиозом осуществляется по тем же принципам, что и при сыпном тифе. Из антибиотиков следует применять хлорамфеникол, тетрациклины (см. табл. 1.66).

Профилактика. Основное значение в профилактике отводится борьбе с клещами, индивидуальному применению акарицидов и ношению защитной одежды. Специфическая профилактика не разработана.

1.5.2.6. Марсельская лихорадка

Определение. Марсельская лихорадка — это одна из разновидностей риккетсиоза из группы клещевых пятнистых лихорадок. Характеризуется острой лихорадкой, наличием первичного аффеkта и своеобразной макулопапулезной сыпью.

Этиология. Возбудитель марсельской лихорадки — *Rickettsia conorii* (Brumpt, 1932), характеризуется способностью не только к внутриклеточному, но и внутриядерному размножению, благодаря чему он относится к роду *Dermacentroxenus*.

Морфологически ему свойственны палочковидные или более крупные бациллярные, очень редко ветвящиеся, гигантские нитевидные особи. В отличие от риккетсий Провачека и Музера *R. conorii* имеют более грубые формы и скудно размножаются в цитоплазме пораженных ими клеток, располагаясь диффузно и не заполняя полностью клетку, т. е. не ведут к образованию музеровских клеток, как это присуще первым.

Эпидемиология. Эндемичные очаги марсельской лихорадки распространены главным образом в субтропической зоне приморских побережий Европы, Африки,

Азии. Особенно интенсивные очаги зарегистрированы в Средиземноморском бассейне (Португалия, Испания, Франция, Италия, Греция), в Северной Африке (Марокко, Тунис, Алжир, Египет), в тропической части Африки (Кения), имеются очаги в Индии.

В Черноморском бассейне очаги марсельской лихорадки обнаружены в Румынии, Турции, Крыму, на Кавказском побережье, в Каспийском бассейне — на Апшеронском полуострове, в прибрежной полосе Дагестана.

Резервуаром и хранителем *R. conorii* в природных очагах являются клещи, паразитирующие на собаках, что обусловлено трансвариальной передачей инфекции потомству. В природных очагах марсельской лихорадки происходит спонтанное заражение клещей, что обуславливает эндемичность заболевания.

Риккетсиозом клещи поражаются в любой стадии своего развития. В клещах риккетсии сохраняются длительное время — более 18 мес., после перезимовки.

Заражение человека клещом осуществляется при его нападении и кровососании или попадании заразного материала от раздавленных клещей на конъюнктиву глаз.

К марсельской лихорадке восприимчивы люди всех возрастов. Но, несмотря на это, болезнь встречается в виде спорадических случаев, не имея склонность к широкому распространению среди населения в пределах эндемичных районов. Последнее связано с редким нападением на человека собачьего клеща, который обычно удовлетворяется кровососанием на собаках. Человек является случайным звеном в цепи обычной циркуляции *R. conorii* в ее очагах.

После перенесения марсельской лихорадки остается стойкий пожизненный иммунитет, который по своему характеру является как антиинфекционным, так и антитоксическим. Иммунитет вырабатывается не только к гомологичной инфекции, но и к остальным риккетсиозам из группы пятнистых лихорадок. В литературе нет сообщений о повторных заболеваниях марсельской лихорадкой.

Патогенез. Проникший в организм человека возбудитель вызывает через несколько часов на месте укуса клеща патологический процесс — первичный аффект. Он появляется за 5–6 дней до лихорадочного периода и представляет собой воспалительный участок с быстро наступающим некрозом в центре. Чаще всего на месте некроза образуется черная корочка, из-за чего первичный аффект называют черным пятном, реже корочка может быть коричневого или темно-серого цвета. Отсюда риккетсии заносятся в регионарную лимфатическую систему, где размножаются, накапливаются, что приводит к регионарному лимфадениту.

Клиника. Течение болезни подразделяется на три периода: начальный (первые 2–4 дня), разгар болезни (от момента появления сыпи на коже до нормализации температуры тела, длится приблизительно 3–7 дней), выздоровление — со времени снижения температуры тела до ее нормализации.

Инкубационный период равен 3–7 дням (максимально — до 16 дней). У 50–70 % больных за 5–7 дней до окончания инкубационного периода на месте укуса клеща появляется первичный аффект. Он может располагаться на животе, груди, спине, ягодицах, нижних конечностях, в паховых областях и др. Появляется красноватый, чуть возвышающийся инфильтрат, в центре темного цвета, диаметром 0,5–1,0 см. Чаще первичный аффект одиночный, но иногда могут быть 2–3 поражения кожи.

Начальный период марсельской лихорадки характеризуется острым, реже постепенным развитием. Сопровождаясь ознобом, температура тела повышается до 38–40 °C и держится на этом уровне постоянно, реже с самого начала наблюдается ремиттирующая лихорадка. Больные жалуются на слабость, упорную головную боль в сочетании

с бессонницей, умеренную боль в мышцах, суставах и по ходу нервных стволов. Из-за развивающейся астении они вынуждены лечь в постель с первых же дней болезни.

В тех случаях, когда инфекция проникает через конъюнктиву, первичный аффе́кт проявляется в виде конъюнктивита с хемозом. Первичный аффе́кт сохраняется на протяжении всей болезни. Иногда он слабо выражен и его легко просмотреть.

С появлением сыпи на коже (с 3–4-го дня болезни) завершается начальный период, который сменяется разгаром болезни. Сыпь сначала высыпает на груди, животе, а затем в течение 2–4 дней распространяется по всему туловищу, на конечности, охватывая лицо, ладони, подошвы. Сначала сыпь макулезная или розеолезная, затем превращается в макулопапулезную, часто с вторичными петехиями в центре. Редко сыпь может быть геморрагической. Папулы в виде мелких красных прыще́видных (пуговчатых) узелков диаметром 2–5 мм. С развитием болезни сыпь становится темно-красного цвета, она более обильна на разгибательных поверхностях конечностей. Экзантема обнаруживается у всех больных, она может быть обильной, умеренной или в виде единичных папул. С 10–12-го дня болезни сыпь начинает бледнеть, постепенно исчезая в период реконвалесценции. Раньше всего сыпь исчезает на лице, затем на туловище и дольше всего держится на конечностях.

У 76 % больных марсельской лихорадкой обнаруживается умеренное расширение границ сердца и приглушение тонов, отмечается относительная брадикардия, реже — тахикардия, нерезкая гипотензия. У некоторых больных при аускультации легких могут прослушиваться рассеянные сухие хрипы. Язык в большинстве случаев обложен серым налетом, аппетит снижен, отмечается склонность к запору, возможны понос, рвота.

Довольно часто увеличивается селезенка и реже печень. Больные отмечают упорную головную боль в сочетании с бессонницей на протяжении всей болезни, иногда бывают явления менингизма, редко — бред (у пожилых лиц и алкоголиков).

В период лихорадки уменьшается суточный диурез. В моче — альбуминурия, лейкоциты, эритроциты, единичные цилиндры. В периферической крови чаще регистрируется нормоцитоз, реже — небольшой нейтрофильный лейкоцитоз.

С нормализацией температуры тела наступает период реконвалесценции. Самочувствие больных быстро улучшается, они становятся активными, исчезают все болезненные симптомы. К 4–5-му дню реконвалесценции в первичном аффе́кте отпадает корочка с образованием поверхностной язвочки, которая эпителизируется, нередко оставляя после себя сильно пигментированное пятно с шелушением кожи. Пигментация после сыпи сохраняется в период реконвалесценции, иногда исчезает только через 3,5 мес. Больные уже на 4–6-й день нормальной температуры тела начинают ходить и вскоре после выписки из стационара могут выполнять привычную работу.

Осложнения при марсельской лихорадке наблюдаются редко, в виде ларинготрахеита (у стариков), пневмонии, тромбофлебита, нефрита и др.

Болезнь характеризуется доброкачественным течением, изредка могут быть и очень тяжелые случаи с длительным выздоровлением или летальным исходом.

Описаны abortивные, атипичные, бессимптомные формы болезни, распознаваемые лабораторными методами исследований.

Диагностика. Для специфической диагностики используются серологические методы исследования. Наиболее надежными являются РНГА, РСК, РНИФ. Диагностические титры невелики и составляют от 1:40 и выше. В последние годы для диагностики стали использовать ИФА, вестерн-блоттинг, ПЦР.

Лечение. Принцип лечения такой же, как и при сыпном тифе (см. табл. 1.66). Применяют антибиотики тетрациклинового ряда или левомицетин в обычных дозах в течение 3—4 дней (до 2—3-го дня нормальной температуры тела). При необходимости проводят симптоматическую и патогенетическую терапию.

Профилактика. Важное значение в профилактике отводится:

- обязательной ежегодной регистрации всех собак в январе и уничтожению бродячих собак;
- выявлению собак, зараженных клещами, и их обработке дезинсектантами;
- обработке инсектицидами мест обитания клещей во дворах (собачьи будки, стены сараев и заборов и др.);
- обработке собак и мест обитания клещей 2 раза в месяц в период с мая по сентябрь.

При укусе собачьим клещом в эндемичном регионе по заболеванию возможна экстренная химиопрофилактика однократным приемом антибиотика (доксциклин, юнидокс-солютаб, азитромицин или спарфлоксацин) в среднетерапевтической дозе.

Специфическая профилактика не разработана.

1.5.2.7. Лихорадка Ку

Определение. Лихорадка Ку (пневмориккетсиоз) — острое инфекционное заболевание из группы природно-очаговых зоонозов, характеризуется общей интоксикацией и поражением органов дыхания.

Этиология. Возбудителем заболевания является *Coxiella burnetii*. До 1990-х годов данный этиологический агент относился к риккетсиям из-за трансмиссивной передачи возбудителя членистоногими и исключительно внутриклеточного размножения в клетках органов-мишеней. В настоящее время *Coxiella burnetii* относится к группе γ -протеобактерий, в которую входят и легионеллы. По биологическим свойствам представляет собой уникальную бактерию, т. к. сочетает облигатный внутриклеточный паразитизм с адаптацией к кислому значению рН в фаголизосомах и размножение путем бипарного деления со спорогенезом. Возбудитель достаточно устойчив во внешней среде, а также к действию дезинфектантов. При нагревании до 90 °С он не погибает в течение 1 ч, следовательно сохраняет свою жизнеспособность при пастеризации молока. В 70% спирте они гибнут через 1 мин, а под действием 3% раствора хлорамина — только через 5 мин. Хлопчатобумажная ткань обеззараживается только после 30-минутного кипячения в 2% содовом растворе.

Эпидемиология. Лихорадка Ку представляет собой зооноз с природной очаговостью. Существует два типа очагов инфекции: первичные природные и вторичные сельскохозяйственные (антропоургические). Резервуаром возбудителя в природе являются более 80 видов мелких млекопитающих (преимущественно, грызунов), около 50 видов птиц и более 77 видов клещей (в основном, гамазовые, аргасовые), причем у 25 из них установлена трансфазовая и трансвариальная передача. В антропоургических очагах источником инфекции являются домашние животные (крупный и мелкий рогатый скот и др.). Их заражение происходит в природных очагах от инфицированных клещей, а в сельскохозяйственных очагах — при совместном содержании с больными животными. Такие животные могут длительно (до 2 лет) выделять возбудителя с испражнениями, молоком, околоплодной жидкостью. Механизм передачи возбудителя

— чаще аэрозольный и фекально-оральный, реже — контактный и трансмиссивный. Наиболее часто инфицирование происходит при вдыхании воздуха, загрязненного высушенными выделениями инфицированных животных и клещей. Передачи инфекции от больного человека здоровому не отмечено.

Патогенез. Воротами инфекции чаще являются слизистые оболочки органов дыхания и пищеварения, иногда — кожный покров. Из мест внедрения по лимфатическим сосудам возбудитель попадает в кровь. Из крови он диссеминирует в паренхиматозные органы, где внедряется в гистиоциты, мононуклеарные фагоциты, купферовские клетки печени, в которых и происходит их размножение. В отличие от других риккетсиозов, при данной инфекции отсутствует первичное поражение эндотелиальных клеток сосудов. Изменения в сосудах могут быть обусловлены хроническим течением заболевания и представляют собой периваскулит, а не панваскулит. После первичного размножения возбудителя в гистиоцитах, мононуклеарах, купферовских клетках печени происходит вторичная диссеминация в новые очаги макрофагальной системы, обуславливая выраженный токсикоз. Длительное течение болезни способствует развитию аллергических реакций как следствие сенсибилизации продуктами метаболизма риккетсий и компонентами их клеточной стенки. В результате формируются иммунные комплексы, способные откладываться в тканях.

У умерших пациентов довольно часто обнаруживается интерстициальная пневмония, миокардит, мутное набухание и увеличение печени, увеличение селезенки, острый нефрит, скопление экссудата в серозных полостях, генерализованная лимфаденопатия.

Клиника. Инкубационный период колеблется от 3 до 39 дней (чаще от 10 до 17 дней). Клиническая картина заболевания характеризуется выраженным полиморфизмом, что обусловлено различными путями инфицирования и состоянием иммунной системы макроорганизма. Выделяют несколько периодов заболевания: начальный период длительностью 3–5 дней, период разгара болезни (4–8 дней) и период реконвалесценции.

В большинстве случаев заболевание начинается остро с внезапного появления потясающего озноба (температура тела достигает 39–40 °С). Появляется сильная диффузная головная боль, гиперемия лица и инъекция сосудов склер, нарушение сна, общая слабость, разбитость, бессонница, кашель, миалгия, артралгия, иногда — профузные поты. Довольно характерным является резко выраженная боль в глазных яблоках, глазницах, ретробульбарная боль.

В период разгара болезни почти у всех больных наблюдается высокая лихорадка (39–40 °С), которая может быть постоянного типа, ремиттирующей или атипичной. При больших суточных размахах температуры тела больных особенно начинают беспокоить ознобы и поты. Продолжительность лихорадки, как правило, составляет 1–2 нед. При затяжном и хроническом течении заболевания лихорадка длится 1–2 мес. У 11 % больных появляется сыпь, как правило, в виде розеолезных, розеолезно-папулезных или петехиальных элементов.

Характерным проявлением лихорадки Ку является поражение органов дыхания. Чаще всего пневмонии возникают при аэрогенном инфицировании (частота до 50 % и более). Единичные случаи пневмоний обусловлены наслоением вторичной бактериальной флоры. Поражение затрагивает не только легочную ткань, но и дыхательные пути (бронхиты, трахеиты). При этом больных беспокоит, как правило, сухой кашель. Аускультативно над легкими выслушивается жесткое дыхание, а иногда — сухие и влажные хрипы. Перкуторно отмечается очаговое укорочение перкуторного звука.

Рентгенологически изменения в легких представлены усилением прикорневого или бронхиального рисунка, инфильтратами в виде отдельных очагов округлой формы с нерезкими контурами. В редких случаях, если развивается плеврит, заболевание принимает затяжное или рецидивирующее течение.

Со стороны органов пищеварения отмечается резкое ухудшение аппетита, иногда тошнота и рвота. Одним из наиболее постоянных симптомов болезни является увеличение печени. Гепатомегалия может сопровождаться субиктеричностью склер или даже выраженной желтухой. В таких случаях речь идет о развитии острого риккетсиозного специфического паренхиматозного поражения печени с возможным летальным исходом.

Иногда может наблюдаться поражение нервной системы в виде менингитов, полиневритов, менингоэнцефалитов.

После нормализации температуры тела признаки интоксикации постепенно исчезают.

Хронические формы заболевания в связи с введением в практику антибиотиков встречаются редко (в основном, у лиц с иммунодефицитами, а также при поздно начатом или неадекватном лечении). Данные формы характеризуются длительным субфебрилитетом, вялотекущими поражениями дыхательных путей, развитием миокардитов, вегетососудистыми нарушениями.

Диагностика. Для подтверждения диагноза используют серологическую реакцию — РСК с антигеном из риккетсий Бернета. Наиболее достоверным подтверждением является выделение возбудителя из крови, мочи, мокроты больных.

Лечение. Из этиотропных препаратов используют антибиотики тетрациклиновой группы и левомицетин. Тетрациклин назначают перорально по 0,4–0,6 г 4 раза в сутки в течение 3 дней (как правило, за этот промежуток времени температура тела нормализуется), затем дозу уменьшают до 0,3–0,4 г 4 раза в сутки и продолжают лечение еще в течение 5–7 дней. Курс антибиотикотерапии составляет 8–10 сут. При уменьшении доз и сокращении длительности курса терапии часто развиваются рецидивы. При тяжелых формах можно сочетать прием тетрациклина (по 0,3 г 4 раза в сутки) с левомицетином (по 0,5 г 4 раза в сутки). При непереносимости препаратов из группы тетрациклинов можно назначить рифампицин и эритромицин. При отсутствии выраженного эффекта от этиотропной терапии дополнительно применяют глюкокортикостероиды: преднизолон (30–60 мг в сутки), дексаметазон (3–4 мг в сутки). При хронических формах лихорадки Ку с развитием эндокардита проводят длительный курс терапии (не менее 2 мес.) тетрациклином (по 0,25 мг 4 раза в сутки) в сочетании с ко-тримоксазолом (2 таб. в день).

Профилактика. Важное значение в профилактике отводится использованию защитной одежды при работе на животноводческих фермах в эндемичных регионах по лихорадке Ку. Однако, учитывая возможность аспирационного механизма передачи, основу профилактики должна составлять специфическая профилактика живой вакциной М-44 контингента из групп риска (работники по обработке сырья животноводства, животноводы, ветеринары и др.).

1.5.2.8. Лихорадка цуцугамуши

Определение. Лихорадка цуцугамуши (краснотелковый риккетсиоз и др.) — острое инфекционное заболевание из группы природно-очаговых зоонозов, вызываемое риккетсиями (*seu Orientia*), характеризуется наличием первичного аффекта, макулопапулезной сыпью, лимфаденопатией.

Этиология. Возбудителем лихорадки цуцугамуши являются риккетсии, которых в настоящее время принято называть двойным видовым термином *Orientia tsutsugamushi* и *R. orientalis*. При микроскопии они выглядят как диплококки или диплобациллы длиной 0,3–1,5 мкм и шириной 0,2–0,5 мкм. При окраске по Романовскому—Гимзе они окрашиваются в темно-пурпурный цвет, однако они являются единственным видом риккетсий, который не окрашивается по Здродовскому и Маккиавелло. Возбудитель быстро погибает под действием факторов внешней среды. При нагревании до 50 °С инактивируется в течение 10 мин, быстро погибает под действием 0,1% раствора формалина и в 0,5% растворе фенола.

Эпидемиология. Лихорадка цуцугамуши является зоонозом с природной очаговостью. Источником инфекции являются личинки краснотелковых клещей родов *Leptotrombidium* и *Neotrombicula*, которые нападают на людей и животных для кровососания. Резервуаром инфекции являются как прокормители личинок клещей (сумчатые, насекомоядные, мелкие грызуны и др.), так и сами клещи. Заболеваемость людей связана с пребыванием в природных очагах, где встречаются клещи. Взрослые клещи живут в почве и питаются соками корней растений, не нападая на теплокровных. После откладывания самкой яиц из них выходят подвижные личинки, которые для продолжения цикла развития должны напиться лимфой теплокровных животных. Следует отметить, что за всю жизнь личинка питается только один раз и только на одном хозяине. После инфицирования личинка передает риккетсии следующим формам развития паразита (нимфы, взрослые клещи). Взрослые клещи передают их новому поколению трансовариально, а уже последующие поколения личинок могут передать инфекцию позвоночным. К группе риска относят сельских жителей, проживающих в затопляемых речных долинах (Австралия), а также лесорубов, геологов, строителей дорог и т. д.

Патогенез. Входными воротами инфекции является кожный покров. На месте внедрения возбудителя образуется первичный аффект в виде очагового поражения кожи. Из первичного аффекта по лимфатическим сосудам возбудитель поступает в регионарные лимфатические узлы, в результате чего развиваются лимфангоиты и лимфадениты. Из пораженных лимфатических узлов возбудитель попадает в кровь и внедряется в эндотелиальные клетки сосудов. В этих клетках происходит активное размножение риккетсий, что приводит к десквамации пораженных эндотелиоцитов и последующей диссеминации возбудителя в паренхиматозные органы. В этих органах развивается деструктивно-пролиферативный процесс с диссеминированным очаговым васкулитом и периваскулитом мелких сосудов и образованием риккетсиозных гранул. Очаговые васкулиты и периваскулиты могут локализоваться в различных органах: головной и спинной мозг, сердце, легкие, почки. Немаловажен и аллергический фактор в патогенезе развития гранул. После заболевания развивается строго специфический иммунитет, однако возможны повторные случаи заболевания.

Клиника. Инкубационный период составляет от 5 до 21 сут (чаще 7–11 дней). До начала выраженных клинических проявлений при тщательном врачебном осмотре можно обнаружить первичный аффект на месте ворот инфекции и увеличение регионарных лимфатических узлов. Болезнь, как правило, начинается внезапно с появления озноба и чувства жара, головной боли, боли в суставах, мышцах, пояснице. В последующие 2–3 дня состояние пациентов значительно ухудшается. Усиливается головная боль, признаки интоксикации нарастают, причем температура тела достигает 40–41 °С и не снимается приемом обычных анальгетиков.

Большое диагностическое значение имеет наличие первичного аффекта. Вначале образуется уплотнение и покраснение кожи размером от 0,3 до 3 см. Затем на его верхушке появляется везикула, которая вскоре вскрывается, и на ее месте образуется язвочка, покрытая струпом. Язвочка окружена участком гиперемии. Несмотря на то что первичный аффект сохраняется довольно долго (около 3 нед.), болезненных ощущений в его области не отмечается.

В первые 3–4 дня болезни у большинства больных появляется гиперемия кожи лица и шеи, отечность век и незначительная одутловатость лица, инъекция сосудов склер, а у некоторых больных — конъюнктивальная сыпь в виде геморрагий. В эти же сроки заболевания наблюдается гепатоспленомегалия. Характерно для данной инфекции наличие генерализованной лимфаденопатии, причем лимфатические узлы увеличиваются до 1,5–2,0 см в диаметре, болезненны при пальпации, с четкими контурами, не спаяны с кожным покровом и друг с другом. Болезненность выявляется, как правило, при пальпации лимфатических узлов, расположенных ближе всего к первичному аффекту, а остальные группы лимфатических узлов могут быть безболезненными.

На 4–7-е сутки заболевания появляется сыпь. Вначале она локализуется на груди и животе и представлена папулами и/или розеолами, а затем распространяется на все туловище, верхние и нижние конечности. На коже стоп и ладоней сыпь, как правило, отсутствует. Геморрагическая сыпь свидетельствует о тяжелом токсико-аллергическом характере поражения сосудов. Экзантема исчезает через 3–6 дней, иногда оставляя после себя шелушение.

Поражения сердечно-сосудистой системы проявляются брадикардией и дикротией пульса в начальный период заболевания, сменяющейся тахикардией (до 140 уд./мин) в разгар болезни. Иногда могут развиваться миокардиты. Со стороны органов дыхания у многих больных наблюдается изнурительный кашель, который является признаком диффузного трахеобронхита. В тяжелых случаях заболевания могут развиваться пневмонии.

Поражения почек представлены острым очаговым или диффузным интерстициальным нефритом.

Крайне редко могут развиваться энцефалиты.

Диагностика. Подтверждение диагноза осуществляется с помощью серологических реакций. В настоящее время по рекомендации исследовательской группы ВОЗ для диагностики лихорадки цуцугамуши должен использоваться непрямой иммунопероксидазный тест и РНИФ. В трудных клинических ситуациях рекомендуются исследования по выделению риккетсий из крови больных в опытах на лабораторных мышах с введением им внутрибрюшинно крови.

Лечение. Из этиотропных препаратов используют антибиотики тетрациклиновой группы и левомицетин. Тетрациклин используется перорально по 0,3–0,4 г 4 раза в сутки в течение 7 дней. Левомицетин назначается по 0,5–0,75 г 4 раза в сутки в течение 7 сут. Из-за вероятности тромбоэмболических осложнений возможно назначение гепарина.

Профилактика. Основное значение в профилактике отводится борьбе с клещами, индивидуальному применению акарицидов и ношению защитной одежды. Прием доксициклина 1 раз в неделю по 200 мг при нахождении в эндемичном очаге инфекции полностью предупреждает от развития заболевания. Протективный эффект наблюдается при профилактическом приеме доксициклина в первые 3 дня и в последующем ежедневно в течение 6 нед. после обнаружения присасывания личинок. Специфическая профилактика не разработана.

1.5.2.9. Пятнистая лихорадка Скалистых гор

Определение. Пятнистая лихорадка Скалистых гор (горная лихорадка) — инфекционное заболевание из группы природно-очаговых зоонозов, передаваемых человеку при укусах иксодовых клещей, характеризуется интоксикацией и обильной макулопапулезной сыпью.

Этиология. Возбудителем заболевания является *Rickettsia rickettsii*, являющаяся внутриклеточным паразитом с возможной локализацией как в цитоплазме, так и в ядре пораженных клеток. В лабораторных условиях культивируют на куриных эмбрионах, в организме кроликов, морских свинок. При окраске по Романовскому—Гимзе возбудитель имеет пурпурный цвет, а по методу Здродовского — красный. Быстро инактивируется под действием дезинфицирующих средств и высоких температур (при температуре 50 °С погибает в течение нескольких минут).

Эпидемиология. Переносчиком заболевания является более 15 видов иксодовых клещей, среди которых доминирующими векторами являются *Dermacentor andersoni*, *Amblyomma americanum*. У клещей развивается генерализованная инфекция с размножением возбудителя во всех органах и гемолимфе. Поэтому для клещей характерна трансфазная и трансвариальная передача риккетсий. Из прокормителей большое значение в распространении заболевания имеют домашние собаки. Пик заболеваемости приходится на май, что полностью совпадает с активацией клещей и длительностью инкубационного периода. Ареал распространения риккетсиоза охватывает практически всю Северную Америку. С 1968 г. пятнистая лихорадка Скалистых гор в США является самым распространенным риккетсиозом (около 90 % всех случаев риккетсиозных инфекций).

Патогенез. После укуса клеща риккетсии проникают в регионарные лимфатические узлы, а затем в кровоток. В кровеносном русле возбудитель фиксируется на эндотелии, а затем проникает в эндотелиоциты кровеносных сосудов. В результате деструкции эндотелия увеличивается синтез медиаторов воспаления, активируются факторы коагуляции-антикоагуляции крови, появляются антитела к клеткам эндотелия. В местах повреждения эндотелия образуются пристеночные тромбы с инфильтрацией иммунокомпетентных клеток вокруг них, которые микроскопически выглядят как гранулемы. Поражение сосудов в дальнейшем затрагивает все слои клеточной стенки (панваскулит). Наиболее выраженные изменения наблюдаются в сосудах головного мозга, надпочечников, сердца, легких, кожи.

Клиника. Инкубационный период от 2 до 12 сут. Заболевание начинается остро, с озноба (температура тела достигает 39–41 °С), сильной головной боли, боли в мышцах, суставах. Первичного аффекта, в отличие от других риккетсиозов, практически никогда не бывает. При тяжелом течении развивается тромбгеморрагический синдром, характеризующийся геморрагической сыпью, кровотечениями, кровоподтеками. На 2–4-е сутки заболевания (иногда на 5–6-е) появляется обильная пятнисто-папулезная экзантема. Вначале сыпь локализуется на конечностях, затем распространяется на все участки тела. В связи с развитием тромбгеморрагического синдрома сыпь может приобретать геморрагический характер. На месте крупных кровоизлияний может развиваться некротизация кожного покрова и слизистых оболочек (в случае возникновения энантемы). Экзантема начинает исчезать через 4–6 сут с момента появления. На месте геморрагических элементов длительно сохраняется пигментация.

Американские ученые классифицируют течение болезни на несколько форм. Амбулаторная форма характеризуется заболеванием с неясной сыпью или без нее, с суб-

фебрилитетом до 2 нед.; абортивная форма имеет внезапный подъем температуры тела до высоких цифр, быстро проходящую экзантему и лихорадку длительностью 7 сут; типичная форма отличается классической клинической картиной и длительностью повышения температуры тела сроком до 3 нед.; молниеносная форма, характеризующаяся тяжелым токсикозом, длительностью болезни 3–4 сут и летальным исходом.

Диагностика. Для подтверждения заболевания используются серологические реакции. Широкое распространение получила РСК со специфическим антигеном из *Rickettsia rickettsii*. Наиболее точная диагностика осуществляется при выделении возбудителя из биоптатов кожи, а также при постановке биологической пробы с заражением морских свинок. Возможна ПЦР-диагностика.

Лечение. Из этиотропных препаратов используют тетрациклин внутрь по 0,5 г каждые 6 ч в течение 7 сут. При тяжелых формах с выраженным тромбгеморрагическим синдромом предпочтительно парентеральное назначение антибактериальных препаратов и необходимо введение гепарина (по 40 000–60 000 ЕД в сутки) под контролем времени свертываемости крови.

Профилактика. Основное значение в профилактике отводится борьбе с клещами, индивидуальному применению акарицидов, а также раннему назначению тетрациклиновых антибиотиков при появлении лихорадки или ухудшении состояния пациентов, подвергшихся нападению клещей. Специфическая профилактика не проводится.

1.5.3. Листериоз

Определение. Листериоз — инфекционное заболевание человека и животных, вызываемое листериями, характеризуется разнообразием источников инфекции, путей и факторов передачи возбудителя, полиморфизмом клинических проявлений, высокой летальностью у новорожденных и лиц с иммунодефицитами.

Этиология. Возбудители листериоза — *Listeria monocytogenes* и *L. ivanovii* — два из шести известных в настоящее время видов бактерий рода *Listeria*. Девятое издание «Определителя бактерий Берджи» относит род *Listeria* к 19-й группе микроорганизмов — «грамположительные неспорообразующие палочки правильной формы».

Внутри рода выделяют две генетически различных группы. К одной из них относят непатогенный для человека и животных вид *L. grayi* (в настоящее время признана ее идентичность с *L. murrayi*). К другой относят три β-гемолитических вида (*L. monocytogenes*, *L. ivanovii* и *L. seeligeri*) и два негемолитических (*L. innocua* и *L. welshimeri*). *L. monocytogenes* патогенна для человека и животных; *L. ivanovii* патогенна для животных, редко — для человека.

Представители этого рода — короткие палочки правильной формы, размером 0,4–0,5×0,5–2,0 мкм с закругленными концами, иногда имеющие почти кокковидную форму; располагаются в мазке одиночно или короткими цепочками, реже — длинными нитями. Грамположительные, спор и капсул не образуют, некислотоустойчивые. Клетки, выращенные при температуре 20–25 °С, но не при 35–37 °С, подвижны за счет перитрихальных жгутиков. Факультативные анаэробы. Хемоорганотрофны, имеют метаболизм бродильного типа: сбраживают глюкозу с образованием в основном L(+)-лактата. Каталазаположительные, оксидазаотрицательные. Образуют цитохромы. Могут превращаться в L-формы и паразитировать внутриклеточно, что в ряде случаев обуславливает недоста-

точную эффективность антибактериальной терапии и объясняет склонность к затяжному и хроническому течению, возможность латентной инфекции и бактерионосительства.

Листерии высокоустойчивы во внешней среде, растут в широком интервале температур (от 3 до 42 °С) и рН среды (от 5,5 до 9,5), хорошо переносят охлаждение и способны размножаться при температуре 4–6 °С в почве, воде, на растениях, в органах трупов. В различных пищевых продуктах (молоко, мясо и др.) размножаются при температуре бытового холодильника. При температуре 70 °С погибают через 20–30 мин, при 100 °С — через 3–5 мин; инактивируются растворами формалина (0,5–1%), фенола (5%), хлорной извести (100 мг активного хлора в 1 л).

К факторам вирулентности *L. monocytogenes* относят листериолизин О (лизис мембран первичной и вторичной вакуоли), фосфатидил-инозин (РІСА; участвует в лизисе мембраны вторичной вакуоли), фосфатидил-холин (РІСВ; участвует в лизисе мембраны вторичной вакуоли), интерналин А (участвует в инвазии эпителиальных клеток), интерналин В (участвует в инвазии гепатоцитов), белок ActA (индуцирует полимеризацию актина), металлопротеиназу (активация фосфатидил-холина), регуляторный белок PrfA (регулирует транскрипцию генов вирулентности).

Листерии чувствительны к пенициллинам, тетрациклинам, аминогликозидам, устойчивы к цефалоспорином. Фторхинолоны нового поколения обладают антибактериальной активностью против *L. monocytogenes*.

Эпидемиология. До недавнего времени листериоз рассматривали как типичный зооноз; источником инфекции считались различные животные и птицы (более 90 видов), в т. ч. мыши и крысы, кролики, свиньи, коровы, овцы, собаки, кошки, куры и др. Сейчас листериоз относят к сапрозоонозам, при которых основным источником и резервуаром возбудителя являются субстраты внешней среды, прежде всего почва. Листерии выделяют также из растений, силоса, пыли, водоемов и сточных вод. Животные заражаются преимущественно через воду и контаминированный листериями корм.

Механизмы инфицирования человека листериями разнообразны. Чаще всего заражение происходит алиментарным путем при употреблении различных пищевых продуктов животного и растительного происхождения. Технология приготовления некоторых продуктов такова, что велика опасность контаминирования их листериями и дальнейшего размножения микробов до высоких концентраций (в т. ч. при хранении в холодильнике). Неоднократно описывались вспышки листериоза, связанные с употреблением мягких сыров, мясных полуфабрикатов, колбасных изделий в вакуумной упаковке, салатов и т. д. Заражение возможно при употреблении некипяченого молока, мороженого, тортов, куриных и рыбных изделий. В настоящее время листериоз рассматривается как инфекция с преимущественно алиментарным путем передачи.

Известен также контактный механизм заражения (от инфицированных животных и грызунов), аэрогенный (в помещениях при обработке шкур, шерсти, а также в больницах), трансмиссивный (при укусах насекомыми, в частности клещами), половой. Особое значение имеет передача листериоза от беременной женщины плоду (трансплацентарно). Листерии могут быть причиной внутрибольничной инфекции, в частности в роддомах.

В человеческой популяции частота носительства листерий составляет 2–20 %, из кала здоровых лиц листерии выделяются в среднем у 5–6 % обследованных.

Клиника. Клинические проявления листериоза многообразны в зависимости от пути проникновения микроба в организм человека, реакции иммунной системы и целого ряда других кофакторов (возраст, пол, сопутствующие заболевания и т. д.).

Основные формы листериоза: железистая, нервная и септическая. Отдельно выделяют листериоз беременных и новорожденных. В зависимости от продолжительности заболевания различают острый, подострый и хронический листериоз.

Железистая форма протекает в двух вариантах: ангинозно-железистом и глазожелезистом. Первый из них характеризуется повышением температуры тела, интоксикацией, ангиной (язвенно-некротической или пленчатой), увеличением и болезненностью подчелюстных, реже шейных и подмышечных лимфатических узлов. Возможно также увеличение печени и селезенки. В гемограмме отмечается моноцитоз. Заболевание напоминает инфекционный мононуклеоз.

В некоторых классификациях отдельно выделяется ангинозно-септическая форма листериоза, при которой сочетается тонзиллит, гепатоспленомегалия, длительная гектическая лихорадка, выраженная интоксикация, генерализованная лимфаденопатия, сыпь на коже.

Для глазожелезистого варианта типичен односторонний гнойный конъюнктивит, возникает выраженный отек век, сужение глазной щели. На переходной складке конъюнктивы выявляются узелковые высыпания. Снижается острота зрения, увеличиваются и становятся болезненными околоушные и подчелюстные лимфатические узлы с соответствующей стороны.

Септическая форма характеризуется повторяющимися ознобами, лихорадкой с большими размахами температуры тела, интоксикацией (головная боль, слабость, снижение аппетита, ломота в мышцах и т. д.), увеличением печени и селезенки. Возможно появление крупнопятнистой сыпи на коже, преимущественно вокруг крупных суставов; на лице сыпь может быть в виде бабочки. Часто возникает гепатит с желтухой, может быть полисерозит, пневмония. В гемограмме выявляется анемия, тромбоцитопения; нарушается свертываемость крови, следствием чего могут быть массивные кровотечения. При эпидемических вспышках листериозного сепсиса в качестве одного из симптомов описан острый гастроэнтерит. При посеве крови выделяется культура патогенных листерий.

Септическая форма листериоза встречается у новорожденных, лиц с выраженными иммунодефицитами, пациентов с циррозом печени, хроническим алкоголизмом; летальность при ней достигает 60 %.

Нервная форма встречается чаще всего у детей до 3 лет и у взрослых старше 45–50 лет, проявляется обычно в виде менингита или менингоэнцефалита. Частота листериозного менингита около 1 % всех бактериальных менингитов, но у некоторых категорий пациентов, в частности больных с онкологическими заболеваниями, это наиболее частая форма менингита.

Диагностика. Листерии могут быть выделены из различных биологических субстратов: кровь больных, СМЖ, мазки с поверхности миндалин, пунктаты лимфатических узлов, мазки из влагалища и цервикального канала, фекалии, гнойное отделяемое из глаз и т. д.

При подозрении на листериозный сепсис проводят посев крови, при менингите и менингоэнцефалите — СМЖ, при заболевании новорожденных — мекония. Исследуют околоплодную жидкость, плаценту, отделяемое родовых путей женщины, родившей мертвого или с признаками листериоза ребенка.

Для выделения клинически значимых видов *Listeria spp.* из стерильных биологических жидкостей (СМЖ, кровь, амниотическая жидкость) и биоптатов тканей не требуется специальных сред или условий культивирования. При первичном посеве *Listeria*

spp. хорошо растут на кровяном агаре (независимо от основы кровяного агара и используемой крови), шоколадном агаре, рекомендованном для бактериологического анализа СМЖ, в бульоне на основе сердечно-мозгового настоя, тиогликолевом бульоне, в коммерческих флаконах для гемокультур, триптозном бульоне с глюкозой. Засеянные жидкие питательные среды инкубируют при температуре 35 °С в течение 5–7 дней; высева на кровяной агар необходимы в случае видимого роста. При бактериологическом анализе крови проводят слепые высева на кровяной агар. На кровяном агаре колонии клинически значимых видов *Listeria spp.* вырастают в течение 1–2 дней инкубации при температуре 35 °С.

Может быть проведено холодное обогащение при температуре 4 °С в триптозном бульоне с глюкозой или таком же бульоне с тиоцианатом калия (конечная концентрация 3,75 %), но, поскольку холодное обогащение продолжается от 2 до 6 мес., не всегда результаты такого исследования могут иметь клиническое значение.

Бактериологическая лаборатория многопрофильной больницы должна ожидать, что культуры клинически значимых видов *Listeria spp.* составят менее 2–4 % всех выделенных культур возбудителей.

В качестве ускоренных методов обнаружения в клиническом материале *Listeria spp.* могут быть рекомендованы различные иммунохимические методы (РИФ, ИФА) со специфическими моноклональными антителами и методы обнаружения специфических последовательностей нуклеиновых кислот (ДНК-гибридизация, ПЦР).

Лечение. При листериозе необходимо как можно более раннее назначение антибактериальной терапии. При локализованной (железистой) форме используется один из следующих препаратов: пенициллин, ампициллин (амоксциллин), ко-тримоксазол, эритромицин, тетрациклин (доксциклин), левомицетин в среднетерапевтических дозах. При генерализованных формах (нервная, септическая), листериозе новорожденных рекомендуется сочетание ампициллина (взрослым — 8–12 г/сут, детям — 200 мг/кг/сут) или амоксциллина с гентамицином (5 мг/кг/сут) в течение всего лихорадочного периода плюс 3–5 дней сверх того, а в тяжелых случаях — до 2–3 нед. с момента нормализации температуры тела.

В случае неэффективности антибиотикотерапии необходима смена антибиотика с учетом чувствительности штамма листерий, выделенного от больного.

При необходимости проводится инфузионная, дезинтоксикационная, а также десенсибилизирующая и симптоматическая терапия, лечение сопутствующих заболеваний.

Обследование, лечение, ведение беременности и родов, периода новорожденности у детей при листериозе

1. Выявлять и лечить листериоз лучше до беременности; обследовать на листериоз необходимо женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (привычные выкидыши, мертворождения, урогенитальные заболевания и др.), а также женщин, имеющих постоянный контакт с животными.
2. Контроль за результатами проведенного лечения должен быть не только микробиологическим, но и иммунологическим (определение титра антител в парных сыворотках и др.).
3. Лечение листериоза препаратами пенициллинового ряда может проводиться в любые сроки беременности, от использования антибиотиков тетрациклинового ряда во время беременности лучше воздержаться; специфическая терапия должна начинаться с момента выявления листериозной инфекции.

4. Женщине, родившей больного листериозом ребенка, проводится курс антибактериальной терапии ампициллином или доксициклином двумя циклами по 7–10 дней с интервалом 1,5 мес.
5. При остром и хроническом листериозе, диагностированном в I и II триместрах беременности, вопрос о сохранении беременности должен решаться в каждом отдельном случае индивидуально, на консультативной основе в зависимости от тяжести заболевания и желания женщины; для решения вопроса о продолжении беременности должны быть использованы все доступные средства пренатальной диагностики.
6. Досрочное прерывание беременности при листериозе может быть осуществлено только в период реконвалесценции инфекции.
7. Роды в острый период листериоза в любом сроке должны проводиться как преждевременные, риск родовой травмы должен быть сведен к минимуму.
8. Лечение новорожденного, мать которого больна листериозом, должно начинаться с момента рождения в полном объеме.
9. Следует исключить из рациона беременных продукты пищевой индустрии быстрого питания, не прошедшие длительной термообработки (например, гамбургеры), а также брынзу, мягкие сыры и сырое молоко.
10. Необходим мониторинг за листериями в акушерских стационарах для профилактики внутрибольничного листериоза.

Профилактика. Основное значение в профилактике отводится борьбе с листериозом домашних животных, запрещению употребления непастеризованного молока и недостаточно термически обработанного мяса. Женщин, работающих в животноводстве и планирующих беременность, необходимо временно перевести на работу, не связанную с постоянным контактом с животными. Специфическая профилактика не разработана.

1.5.4. Лептоспироз

Определение. Лептоспироз — зоонозное инфекционное заболевание, протекающее с лихорадкой, интоксикацией. Наиболее часто поражаются почки, печень, нервная система с развитием острой почечной недостаточности, желтухи, менингита. Нередок геморрагический синдром.

Этиология. Возбудитель лептоспироза относится к семейству *Spirochaetaceae*, роду *Leptospira*, который включает в себя два вида лептоспир: сапрофитов *L. biflexa* и паразитический вид *L. interrogans*. Среди лептоспир-паразитов выделяют 23 серологические группы и более 200 серологических типов возбудителя лептоспироза. Основные серогруппы лептоспир: *pomona*, *hebdomadis*, *canicola*, *hardgo*, *grippotyphosa*, *tarasovi*, *australis*, *icterohaemorrhagiae*. Имеют вид спирали длиной 7–14 нм, шириной 0,3–0,5 нм с загнутыми в виде крючков концами, подвижны, грамотрицательны. Оптимальными условиями для роста является температура 28–30 °С, pH 7,2–7,6. Лептоспиры хорошо растут при пониженном содержании кислорода (микроаэрофилы).

Устойчивость лептоспиры во внешней среде достаточно высокая. Лептоспира сохраняет жизнеспособность в водопроводной воде 7–30 дней, в воде рек и озер 2–200 дней, во влажной почве до 279 дней, но при высушивании гибнет в течение 0,5–12 ч. Прямые солнечные лучи убивают микроб за 2 ч. Длительно сохраняется в пищевых продуктах — несколько дней (например, в соленом мясе — около 10 дней). При

температуре 56 °С лептоспиры быстро погибают, но могут длительно сохранять жизнеспособность при замораживании при –70 °С. Обычные дезинфектанты разрушают лептоспиры в течение нескольких минут.

Выделяют два антигена лептоспир: вариантспецифический агглютиноген и общеродовой для всех лептоспир гемолитический антиген. Гемолитический антиген состоит из трех фракций: белковой (обеспечивает специфичность), полисахаридной, липидной. Вариантспецифический агглютиноген является липополисахаридом. Лептоспиры содержат эндотоксин. Возможно образование экзотоксина.

Эпидемиология. Лептоспироз на сегодняшний день распространен на всех континентах, исключение составляет Антарктида.

Резервуаром инфекции могут быть около 100 видов млекопитающих, несколько видов птиц, в т. ч. и сельскохозяйственные, и даже некоторые пресмыкающиеся. С эпидемиологической точки зрения животные, которые могут заражаться лептоспирозом, делятся на три группы: дикие, синантропные, домашние. Человек источником инфекции не является. Среди диких животных основным резервуаром лептоспироза являются грызуны. Лептоспиры разных серогрупп могут поражать различные виды грызунов, но существуют наиболее частые носители той или иной серогруппы лептоспир. Например, лептоспира *pomona* наиболее часто обнаруживается у полевых мышей, а *grippytyphosa* — у серых полевых. Значительную роль в носительстве лептоспир играют сумчатые животные. Животные выделяют лептоспир с мочой задолго до появления изменений в их почках. Второстепенным источником лептоспир среди диких животных являются лисы, шакалы, барсуки, хорьки, ласки, рыси, тигры, северные олени, лоси.

Синантропные грызуны, инфицируясь от диких животных, могут заражать человека и домашних животных. Основная роль в этой группе принадлежит домовым мышам, серой и черной крысе. Из домашних животных источником лептоспироза могут быть собаки, кошки, крупный рогатый скот, свиньи; второстепенное значение имеют мелкий рогатый скот, лошади, домашняя птица. Животные выделяют лептоспир с мочой и фекалиями, а рогатый скот — с молоком. Передача инфекции среди животных осуществляется через загрязненные корм и воду, а также половым путем.

Различают природные и антропоургические очаги лептоспироза. В природных очагах источником инфекции являются дикие животные, в антропоургических — домашние и синантропные.

Наибольшее значение в передаче лептоспироза человеку имеет контактный путь передачи. Человек может инфицироваться в процессе своей профессиональной деятельности. Чаще всего заражаются работники сельского хозяйства на сеноуборочных работах, особенно на заболоченных лугах, животноводы и служащие зоопарков при непосредственном контакте с больным животным, работники мясокомбинатов при контакте с органами больных животных, рабочие пищевых предприятий (что связано с большим количеством грызунов), лица, занимающиеся сбором и вывозом мусора, канализационными работами. Контактный путь инфицирования вне профессиональной деятельности реализуется при купании в стоячих водоемах, ловле рыбы в пресных водоемах.

Меньшее значение в передаче лептоспироза имеют водный и пищевой пути при употреблении в пищу инфицированных продуктов, воды для питья из открытых водоемов.

Трансмиссивный путь передачи при лептоспирозе не реализуется. Лептоспирозу свойственна летне-осенняя сезонность с пиком заболеваемости в августе. Такая сезонность напрямую связана с наибольшей интенсивностью сельскохозяйственных работ и купанием в открытых водоемах в летние месяцы.

Патогенез. Входными воротами при лептоспирозе являются поврежденная кожа и слизистые оболочки (ЖКТ, конъюнктивы), причем для проникновения лептоспир достаточно микротравм кожи. В месте внедрения возбудителя первичного аффекта не возникает. Далее лептоспир по лимфатическим сосудам достигает лимфатических узлов, не вызывая на своем пути воспалительных изменений. Прорывая защитный барьер лимфатических узлов, лептоспир попадает в кровь, где они частично гибнут, вызывая появление интоксикации. С током крови микробы заносятся в различные органы, поражая печень, почки, легкие, ЦНС, скелетные мышцы.

В патогенезе лептоспироза принято различать пять фаз.

На *первой фазе* происходит внедрение возбудителя в организм и гематогенная его диссеминация. Продолжительность этой фазы от 1 до 3 нед. Она соответствует инкубационному периоду. Антитела в этой фазе не выявляются.

Вторая фаза характеризуется вторичной диссеминацией возбудителя, появлением в крови токсинов и продуктов метаболизма лептоспир. Гематогенно лептоспир заносятся в различные органы и ткани. В крови появляются антитела. Эта фаза соответствует 1-й неделе заболевания и проявляется неспецифическими клиническими проявлениями.

Третья фаза называется фаза токсемии и соответствует клинически периоду разгара заболевания. В этот период развивается генерализованный капилляротоксикоз с геморрагическими проявлениями, повышение проницаемости сосудов в этот период способствует выходу лептоспир и их токсинов в различные органы и ткани. Другими механизмами повреждения сосудов являются некрозы эндотелия, парезы сосудистой стенки, тромбозы капилляров, изменениями свертываемости крови за счет выработки лептоспирами фибринолизина. Кровоизлияния наблюдаются на коже, внутренних органах, серозных полостях, веществе головного мозга.

Токсическое действие на почки приводит к повреждению эпителия почечных канальцев, что вместе со снижением почечного кровотока приводит к нарушению мочеобразования до развития острой почечной недостаточности. Некротические процессы и кровоизлияния в надпочечники, нарушения кровотока приводят к недостаточности их функции.

В поперечнополосатой мускулатуре обнаруживаются участки некроза, воспалительная реакция, что приводит к боли в мышцах. Особенно поражаются икроножные мышцы, обуславливая такой характерный для лептоспироза симптом, как интенсивная боль в икроножных мышцах.

Значительные изменения вызывают лептоспир в печени. Гистологически выявляется отек и дистрофия гепатоцитов, некрозы, инфильтрация портальных трактов, внутрипеченочный холестаз с образованием желчных тромбов. При этом характер желтухи, возникающей при лептоспирозе, смешанный. Раньше появляется желтуха, связанная с гемолизом эритроцитов, позднее присоединяется обусловленная поражением печени. Но следует отметить, что при лептоспирозе преобладают явления холестаза и мезенхимально-воспалительных нарушениями над печеночно-клеточными в отличие от вирусных гепатитов.

Селезенка увеличивается не всегда. Гистологически в ткани селезенки обнаруживаются нарушения кровообращения с отеком, кровоизлияниями, участками некроза.

Преодоление лептоспирами ГЭБ приводит к развитию специфического менингита. Этому способствует увеличение проницаемости капилляров. В головном мозге появляются отек, кровоизлияния, воспалительные изменения. Могут поражаться раз-

личные отделы ЦНС, но более характерны изменения в коре головного мозга, подкорковых образований, мозговых оболочек. Возможно также поражение спинного мозга, чаще передних рогов.

При заносе лептоспир в глаз развиваются ириты и иридоциклиты, последствиями которых может быть снижение зрения.

При попадании лептоспир в легкие возможна пневмония. Со стороны сердца нарушения нехарактерны, хотя иногда выявляются дистрофические изменения миокарда.

Четвертая фаза заболевания соответствует периоду ранней реконвалесценции на 3–4-й неделе заболевания. В крови нарастают титры антител, формируется нестерильный иммунитет.

В пятой фазе организм освобождается от лептоспир, формируется стерильный иммунный ответ. Соответствует 5–6-й неделе заболевания. Заканчивается выздоровлением, возможно со стойкими резидуальными явлениями.

После перенесенного заболевания остается стойкий, типоспецифический стерильный иммунитет, поэтому возможны случаи повторного заболевания при инфицировании другим серотипом лептоспир.

К л и н и к а . Клинические проявления заболевания отличаются значительным полиморфизмом. При инфицировании различными серогруппами лептоспир в клинике заболевания преобладает поражение тех или иных органов и систем, но наиболее часто вовлекаются сосуды, почки, печень, скелетные мышцы.

В соответствии с фазами патогенеза в течении заболевания выделяют следующие периоды: инкубационный, период генерализации инфекции, характеризующийся общеинтоксикационными проявлениями, период органических проявлений, реконвалесценции, период остаточных явлений. В отсутствие лечения у 50 % больных возникают рецидивы заболевания. Рецидивы характеризуются повторной генерализацией инфекции и протекают, как правило, в более легкой форме, чем при первичном заболевании. Таких рецидивов может наблюдаться до 4–5. Различают две формы заболевания: желтушная и безжелтушная.

Инкубационный период при лептоспирозе составляет в среднем 7–10 дней, но может колебаться от 3 до 30.

Начало заболевания, как правило, без продрома, острое с озноба, повышения температуры тела до 39–40 °С, которое сопровождается головной болью, артралгией, бессонницей. Наиболее часто при лептоспирозе бывает миалгия, особенно выражена боль в икроножных мышцах, пальпация мышц болезненная, интенсивность боли может быть настолько выраженной, что больной не может передвигаться. В начале заболевания может быть повторная рвота. При осмотре обращает на себя внимание гиперемия и одутловатость лица, конъюнктивит, инъекция сосудов склер. Кожа сухая, горячая на ощупь. Характерны признаки нейротоксикоза: чаще заторможенность больного, но иногда может быть и возбуждение.

Температурная кривая при лептоспирозе постоянная или ремиттирующая в течение 5–8 дней, причем снижение температуры тела не совпадает с улучшением общего состояния больного. С 4–5-го дня заболевания у пациента начинает нарастать органическая симптоматика, которая характеризуется поражением тех или иных органов. При рецидивирующем течении заболевания продолжительность нормальной температуры тела продолжается 7–12 дней, длительность лихорадочного периода при рецидивах — 3–7 дней.

Поражение кожи появляется на 4–5-й день заболевания. Типичной локализацией высыпаний являются грудь, живот, конечности. На лице высыпаний обычно не бывает.

ет. Сыпь носит пятнистый, пятнисто-папулезный, петехиальный характер, появляется одномоментно и существует от нескольких часов до нескольких дней. Часто наблюдаются герпетические высыпания, причем герпетические везикулы могут приобретать геморрагический характер. Нередки проявления геморрагического синдрома: кровоизлияния под конъюнктиву (симптом спелой вишни, рис. 1.16 — см. цветную вклейку), петехиальная сыпь на коже, обычно в местах приложения внешней силы (симптомы щипка, жгута, манжетки, рис. 1.17 — см. цветную вклейку).

Поражение почек отмечается у подавляющего большинства больных. В моче протеинурия, цилиндрурия, микрогематурия. Определяется положительный симптом Пастернацкого. Отеков при лептоспирозе не бывает. Количество мочи уменьшается до анурии. Развивается острая почечная недостаточность, нарастает азотемия, которая может привести к смерти больного.

Другим из наиболее частых при лептоспирозе является поражение печени. Определяется небольшое увеличение печени с 3-го по 10-й день заболевания. Край печени острый, умеренно болезненный. При желтушной форме на 4–6-й день заболевания появляется желтушное окрашивание кожных покровов различной интенсивности, которая, как правило, коррелирует с тяжестью течения заболевания и может сопровождаться кожным зудом.

При вовлечении в процесс ЦНС чаще всего развивается клиника серозного менингита, реже менингоэнцефалита, которые возникают к концу 1-й, началу 2-й недели заболевания. На фоне повторной волны лихорадки ухудшается общее состояние больного, появляется выраженная головная боль, рвота, боль в глазных яблоках. Определяются менингеальные симптомы: ригидность мышц затылка, Кернига, Брудзинского. В СМЖ выявляются лимфоцитарный плеоцитоз с нормальным или незначительно повышенным количеством белка. Содержание сахара и хлоридов в пределах нормы. Лептоспирозные менингиты, как правило, протекают благоприятно, последствий не оставляют.

Со стороны органов дыхания наблюдаются гиперемия зева, трахеиты, бронхиты, пневмонии. Пневмонии при лептоспирозе мелкоочаговые, протекают благоприятно, наблюдаются редко.

На протяжении всей болезни определяется выраженная гипотония, возможен коллапс. Появляется глухость сердечных тонов. Сердце поражается редко, в виде инфекционного миокардита. Поражение сосудов может приводить к кровотечению (носовому, кишечному, почечному и др.).

ЖКТ поражается с начала заболевания. Появляется рвота, иногда может быть жидкий стул или же, наоборот, его задержка. Боль в животе локализуется в эпигастрии и правом подреберье. Аппетит отсутствует. Язык сухой, обложен.

В крови выявляются анемия, тромбоцитопения, нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, лимфопения, анэозинофилия, повышение СОЭ, уровня билирубина, мочевины, креатинина, калия. В моче — протеинурия, лейкоциты, микрогематурия, цилиндры, снижение плотности мочи.

Осложнениями лептоспироза могут быть острая почечная, печеночно-почечная недостаточность, менингит, шок, ирит, иридоциклит, пневмония, миокардит.

Прогноз при отсутствии лечения серьезный, летальность достигает 30 %. При адекватной терапии — 1–3 %.

Диагностика. Для подтверждения диагноза можно определять возбудителя или антитела. Лептоспиры можно обнаружить методом прямой микроскопии в мазках

крови, мочи, ликвора в темном поле. Эти же жидкости используются для выделения культуры возбудителя.

Из серологических методов исследования применяются реакция микроагглютинации, РСК, РНГА. Достоверным является нарастание титров антител в 4 раза в парных сыворотках, взятых с интервалом 10–14 дней.

Лечение. Госпитализация больных обязательна.

Антибактериальные препараты (табл. 1.68) должны назначаться как можно раньше. Прогностически благоприятно применение антибиотиков в первые 4 дня заболевания.

Длительность терапии 7 дней. При тяжелом течении заболевания внутримышечно вводится специфический противолептоспирозный γ -глобулин по 5–15 мл в течение 3 сут. Назначается преднизолон в дозе 40–60 мг в сутки.

Таблица 1.68

Применение антибактериальной терапии при лептоспирозе

Антибактери- альное средство	Суточная доза		Способ и крат- ность введения
	для взрослых	для детей	
Препараты выбора при безжелтушной форме			
Амоксициллин	1,5 г/сут	50 мг/кг/сут	Внутрь в 3 приема
Доксициклин	0,2 г/сут	5 мг/кг/сут, но не более 2 г/сут (старше 8 лет)	Внутрь в 2 приема
Препараты выбора при желтушной форме			
Бензил- пенициллин	6 000 000–12 000 000 ЕД/сут При менингите: 20 000 000– 24 000 000 ЕД/сут	250 000 ЕД/кг/сут	В/в, в/м в 4 вве- дения
Амоксициллин	1,5 г/сут	50 мг/кг/сут	Внутрь в 3 приема
Альтернативные препараты			
Тетрациклин	2 г/сут	—	Внутрь в 4 приема

Профилактика. Основными профилактическими мероприятиями являются:

- дератизационные;
- недопущение животных к водоемам, используемым для бытовых нужд;
- купание в чистых водоемах;
- ношение резиновых сапог при работе на заболоченной местности;
- отказ от употребления воды из открытых водоемов.

Специфическая профилактика заключается в проведении вакцинации взрослым и детям (с 7-летнего возраста) в неблагополучных по лептоспирозу регионах. Вакцинировать следует и охотничьих собак в первые месяцы жизни.

1.5.5. Боррелиоз системный клещевой (болезнь Лайма)

Определение. Боррелиоз системный клещевой (болезнь Лайма) — зоонозное природно-очаговое заболевание, характеризующееся большим разнообразием клини-

ческих проявлений, протекающее с эритемой, интоксикацией, регионарным лимфаденитом, признаками поражения центральной и периферической нервной системы, сердца, крупных суставов, глаз, мочеполовых и других органов. Лайм-боррелиозы сегодня имеют широкое распространение и высокую заболеваемость, регистрируются на территории большинства стран Северной Америки, Европы, Азии и в Австралии.

Этиология. Возбудитель болезни Лайма относится к роду *Borrelia*, входящему в семейство *Spirochaetaceae*. Известно более 20 родственных видов боррелий, которые вызывают заболевания человека и животных. *B. burgdorferi* — микрофилы, чрезвычайно требовательны к условиям культивирования. Относятся к грамотрицательным бактериям. Оптимальная температура роста — 33–37 °С, время генерации — 12 ч в среде Kelly (среда BSK, селективная среда BSK-K5). Микробная клетка *B. burgdorferi* представляет собой спираль, способную к активным поступательным и вращательным движениям. Для возбудителя болезни Лайма характерен значительный антигенный и серологический полиморфизм. Они имеют группы поверхностных антигенов OspA, OspB и OspC, которые и определяют различия между отдельными штаммами. Установлен ряд разновидностей возбудителя: *B. garini*, *B. tropica*, *B. afzelli* и др. Определена их значительная гетерогенность в Европе и Азии и однородность в США.

Эпидемиология. Важная роль как источника боррелий принадлежит диким животным, обеспечивающим существование популяций иксодовых клещей в природе. Прокормителями членистоногих могут быть различные виды позвоночных животных (от мелких млекопитающих до копытных) и птицы. Возбудитель болезни в природных очагах циркулирует по схеме «клещи — дикие животные». Клещи заражаются при кровососании инфицированных животных, которые, в свою очередь, заражают здоровых животных. При этом основными переносчиками являются два вида иксодовых клещей: *I. persulcatus* (таежный) и *I. ricinus* (лесной).

Естественная зараженность клещей боррелиями на территории Восточной Европы составляет в среднем около 30 %. Клещи являются переносчиками в трансмиссивном механизме передачи возбудителя человеку. У большинства инфицированных клещей возбудитель находится в кишечнике и лишь у некоторой части особей проникает в слюнные железы, гонады. Такие членистоногие способны при сосании передавать человеку боррелии со слюной. Специфическая инокуляция происходит при нападении на людей клещей всех фаз развития, но особенно активны нимфы и взрослые особи *I. ricinus* и имаго у *I. persulcatus*.

Известен ряд особенностей в передаче возбудителей разными видами клещей. Так, в слюнных железах *I. dammini*, циркулирующих в Америке, возбудитель находится редко. Обычно он поступает из кишечника в слюнные железы не ранее чем через 48 ч от начала питания. В то же время у голодных клещей *I. persulcatus*, распространенных в Европе, боррелии находятся в слюнных железах и передача возбудителя происходит с первых часов от начала кровососания. Это имеет большое значение для решения вопроса о профилактическом назначении антибиотиков при укусах клещей.

Восприимчивость людей к болезни Лайма очень высокая. Иммуитет нестерилен, возбудитель способен длительно персистировать в организме. Возможна хронизация инфекционного процесса. В эндемичных районах до 40 % лиц являются серопозитивными. Возможна реинфекция.

Патогенез. В патогенезе развития заболевания можно выделить несколько фаз.

1. *Кожная фаза* — внедрение и размножение возбудителя в коже на месте присасывания клеща; обычно здесь развивается комплекс воспалительно-аллергических из-

менений кожи, проявляющихся в виде специфической, характерной для болезни Лайма эритемы. Локальная персистенция возбудителя на протяжении определенного периода времени обуславливает особенности клиники: относительно удовлетворительное самочувствие, слабо выраженный синдром общей интоксикации, отсутствие других, характерных для болезни Лайма проявлений.

2. *Лимфогенная фаза* — проникновение возбудителя в регионарные лимфатические узлы к месту присасывания клеща.
3. *Гематогенная фаза* — проникновение возбудителя из лимфатических узлов в кровь (боррелиемия), первичная генерализация.
4. *Фаза полиочаговых локализаций* — из крови боррелии захватываются клетками системы мононуклеарных фагоцитов различных органов (костный мозг, печень, селезенка, нервная система и др.) с формированием в этих органах метастатических очагов инфекции. При попадании боррелий в различные органы и ткани активируется иммунная система, что приводит к генерализованному и местному гуморальному и клеточному гипериммунному ответу.
5. *Фаза экзочаговых обсеменений и реактивно-аллергических изменений*. Болезнь Лайма относится к инфекциям, при которых иммунный ответ у значительной части больных не обеспечивает эрадикацию возбудителя. Боррелии длительно сохраняются в метастатических очагах, из которых происходит повторная многократная диссеминация возбудителя с развитием реактивно-аллергических изменений и хронизацией процесса.
6. *Фаза фиксированной органной локализации возбудителя с выраженным аутоиммунным механизмом развития патологического процесса в пораженных органах*. Эта фаза характерна для II, а чаще III стадии развития болезни Лайма и характеризуется преимущественным поражением какой-либо одной или двух систем (суставы, нервная система, сердце).
7. *Фаза резидуального метаморфоза*. Она соответствует исходам болезни Лайма, завершающейся либо полным рассасыванием воспалительных образований (особенно при применении своевременной и адекватной терапии), либо формированием стойких необратимых изменений в пораженных органах и тканях.

Клиника. Длительность инкубационного периода при Лайм-боррелиозе колеблется от 1 до 40 дней (чаще 7–12).

Чаще всего заболевание начинается подостро. Пациентов беспокоят неприятные ощущения в области укуса клеща (чувство стягивания и нарушение чувствительности), умеренная головная боль, недомогание, общая слабость, тошнота. У 50 % больных на месте присасывания клеща появляется характерная эритема кожи (рис. 1.18 — см. цветную вклейку), развивается регионарная лимфаденопатия. Повышается температура тела до 37,5–38 °С, иногда она сопровождается ознобом. Лихорадочный период может продолжаться от 2 до 7 дней, после которого на протяжении нескольких дней может сохраняться субфебрилитет.

Дальнейший ход развития клинической симптоматики напрямую зависит от стадий развития инфекционного процесса и его длительности (табл. 1.69).

I стадия — ранняя локализованная инфекция, развивается в срок от 3 до 35 дней.

II стадия — ранняя диссеминированная инфекция, развивается в срок от 5 до 21 нед. (5–6 мес.).

III стадия — поздняя диссеминированная инфекция или хроническая инфекция, развивается в срок от 5 мес. до нескольких лет.

На I стадии развития заболевания у 50 % пациентов на коже появляется небольшое эритематозное пятно. Оно быстро увеличивается, приобретая цианотичный оттенок с ярко-красным валиком по периферии.

Таблица 1.69

Проявления болезни Лайма на разных стадиях

Системы, органы	Ранняя инфекция		Поздняя инфекция
	Локализованная (I стадия)	Диссеминированная (II стадия)	Хроническая (III стадия)
Кожа	Мигрирующая эритема	Вторичные эритемы, ладонная сыпь (капилляриты), диффузная эритема, уртикарии, лимфоцитомы	Хронический атрофический дерматит, очаговые склеродермоподобные поражения
Опорно-двигательный аппарат	—	Мигрирующая артралгия, тендиниты, бурситы, миалгия, оссалгия. Короткие атаки обратимого артрита. Миозит, остеомиелит. Панникулит	Интермиттирующий олигоартрит. Хронический артрит. Периферические энтезопатии. Периостит или подвывихи на фоне акродерматита. Миозит
Нервная система	—	Менингит, черепно-мозговые невриты, неврит лицевого нерва, двигательные или чувствительные радикулоневриты, множественные моновриты, неярко выраженный энцефалит, миелит, хорея, церебральная атаксия, эпилепсия	Хронический энцефаломиелит, спастический парез, атаксия, стертые расстройства памяти, хроническая аксональная радикулопатия, деменция
Лимфатическая система	Регионарная лимфаденопатия	Регионарная и генерализованная лимфаденопатия, спленомегалия	—
Сердце	—	Атриовентрикулярные блокады, миоперикардит, панкардит	—
Глаза	—	Конъюнктивит, ирит, хориоидит, геморрагии в сетчатке, панофтальмит	Кератит
Печень	—	«Мягкий» или рецидивирующий гепатит	—
Респираторная система	—	Фарингит (неэкссудативный, непродуктивный кашель)	—
Урогенитальный тракт	—	Микрогематурия или протеинурия. Орхит	—
Общие симптомы	Минимальные	Выраженная утомляемость и слабость	Утомляемость

Диаметр кольцевидной мигрирующей эритемы (КМЭ) может колебаться от 5 до 60 см. Около 50 % больных отмечают зуд и жжение в зоне поражения. В отсутствие лечения КМЭ сохраняется на протяжении 4–10 нед. Помимо типичной КМЭ могут быть высыпания в виде гомогенного пятна неправильной формы, но, как правило, они имеют связь с местом присасывания клеща и регионарным лимфаденитом. Эритема обычно исчезает бесследно. Иногда отмечается легкое шелушение и гиперпигментация.

Во II стадии болезни в результате гематогенного разноса возбудителя могут появляться вторичные КМЭ, не связанные с местом присасывания клеща. Они меньше по диаметру (4–6 см). В ряде случаев вместо типичных вторичных КМЭ кожные симптомы этого периода могут характеризоваться появлением ладонной сыпи (капилляриты), диффузной эритемы, узловой эритемы или в виде лимфоцитомы кожи. Доброкачественная лимфоцитомы кожи характеризуется широким диапазоном кожных изменений — от единичного инфильтрата или узелка до диссеминированных бляшек. Наиболее типично поражение мочки уха или соска ареолы молочной железы. Они выглядят отечными, ярко-малинового цвета, слегка болезненны при пальпации. Длительность доброкачественной лимфоцитомы кожи в отсутствие лечения — от нескольких недель до нескольких лет.

При переходе болезни в III стадию развивается хронический атрофический акродерматит. Болезнь начинается постепенно с появления цианотично-красных пятен на разгибательных поверхностях конечностей, реже на лице и туловище. Процесс почти всегда симметричный, но может быть и односторонним. Пятна имеют тенденцию к периферическому росту и слиянию. Со временем кожа на месте пятен атрофируется и приобретает вид папиросной бумаги, через нее просвечивают вены и сухожилия. Обычно на участках поражения кожи развивается гиперпигментация.

Во II и III стадиях Лайм-боррелиоза могут наблюдаться различные поражения суставов (артралгия, артриты), поражение периартикулярных тканей (энтезопатии, лигаментиты, бурситы, дактилиты, ахилодении), миозиты, фибромиалгия. Артралгия (в основном, мигрирующая) встречается у 20–25 % пациентов, сопровождается миалгией и тендовагинитом. Объективные признаки воспаления при этом не определяются, хотя пациент может быть даже обездвижен в результате болевого синдрома. Боль носит интермиттирующий характер, длится в течение нескольких дней и сопровождается слабостью, головной болью, утомляемостью. Далее развивается доброкачественный рецидивирующий артрит, одновременно с ним возобновляется лихорадка, рецидивирует КМЭ, появляются полиадения, абдоминальная боль и другие симптомы интоксикации. Этот вариант поражения суставов протекает по реактивному типу и развивается в сроки от нескольких дней до нескольких месяцев после возникновения КМЭ.

У 10 % больных Лайм-боррелиозом артрит приобретает хронический характер. Хронические артриты сопровождаются образованием пануса и эрозий хряща; нередки бурситы, лигаментиты. Далее в суставах развивается остеопороз, происходит истончение и утрата хряща, образуются кортикальные и краевые узуры, оссификация периартикулярных тканей. У детей Лайм-артриты развиваются чаще, чем у взрослых. Нередко именно они являются первыми признаками болезни и по клинике сходны с ювенильным ревматоидным артритом, острым ревматизмом и реактивными артритами, поэтому обычно не диагностируются и трактуются как проявление одного из данных заболеваний. В 3 % случаев Лайм-артрит у детей переходит в хроническую форму.

B. burgdorferi отличаются особым тропизмом к нервной системе, в результате чего развиваются нейропатия (преимущественно, аксональная), менингополирадикулонев-

риты, церебральный васкулит, вызывающий явления дисциркуляторной энцефалопатии. Уже на I стадии заболевания могут наблюдаться признаки поражения нервной системы в виде умеренной энцефалопатии (нарушение сна, головокружения, головная боль, вегетососудистые нарушения, эмоционально-волевые расстройства, астенизация), иногда — явления раздражения менингеальных оболочек (головная боль, тошнота, светобоязнь, непереносимость шума, ригидность затылочных мышц). Подобно другим спирохетозам (например, при сифилисе) эти проявления могут исчезать без всякого лечения, создавая ложное впечатление благополучия. На II стадии, спустя несколько недель или месяцев возникает менингоградикулоневрит с волнообразным течением. Он проявляется усилением описанных выше симптомов и поражением черепно-мозговых нервов (преимущественно, лицевого нерва) или спинномозговых корешков различной степени выраженности. При этом клинически радикулиты, явления миелорадикулоишемии практически неотличимы от таковых при компрессионных синдромах остеохондроза позвоночника.

Довольно часто встречается так называемый синдром Гарина—Бужаду—Баннварта (Garin—Bujadoux—Bannwarth), или лимфоцитарный менингополирадикулоневрит, характеризующийся сильной болью в пояснице и/или шее с сенсорными и моторными нарушениями, парезом (параличом) лицевого нерва, явлениями демиелинизирующей энцефалопатии. Наряду с этим у некоторых пациентов поражения нервной системы проявляются в виде умеренных симптомов менингизма и энцефалопатии, поэтому в ряде случаев больной за медицинской помощью не обращается либо симптоматика нейроборрелиоза проходит под другими диагнозами. Неврологические осложнения могут появляться спустя несколько месяцев или лет после инфицирования и включают эпилептические припадки, психоорганические проявления энцефалопатии (изменения личности, деменция, мозжечковая атаксия, пирамидные нарушения, парезы мышц конечностей, чувствительные расстройства), демиелинизирующий синдром, сходный с рассеянным склерозом. Изменения психики могут доминировать над неврологическими синдромами.

В ранней локализованной стадии сердце не поражается. Значительные изменения сердца имеют место только во II стадии болезни (нарушения проводимости сердца, которые приводят к транзиторным атриовентрикулярным блокадам I–II степени; нарушение внутрижелудочковой проводимости; нарушения ритма, миоперикардит с развитием недостаточности кровообращения; в меньшем проценте случаев регистрируется эндокардит и дилатационная миокардиопатия). В целом при своевременной диагностике и полноценной терапии прогноз миокардита хороший. У подавляющего большинства больных (92 %) наступает полное излечение.

Диагностика. Выделение боррелий из СМЖ или синовиальной жидкости проводится на среде Kelly. Высокочувствительными методами являются ИФА и ПЦР. Ведущим методом лабораторной диагностики боррелиоза, учитывая трудность их выделения от человека, является РНИФ, проведенная методом парных сывороток. Диагностическим считается нарастание титров антител в 4 раза и более по сравнению с первой сывороткой (IgM-антитела — не менее 1:16, IgG-антитела — не менее 1:64).

Лечение. В настоящее время не существует универсального эффективного антибактериального средства для лечения болезни Лайма (табл. 1.70). Выбор препарата и дозы у различных пациентов варьируют в зависимости от разных факторов: возраст, масса тела, функциональное состояние ЖКТ, концентрация антибиотика в крови и его переносимость, а также стадия и выраженность заболевания.

Таблица 1.70

Дозы антибактериальных средств при болезни Лайма

Антибактериальное средство	Суточные дозы		Способ назначения и интервалы
	для взрослых	для детей	
Доксициклин	200 мг (до 600 мг) 400 мг	—	Внутрь во время еды через 12 ч В/в через 24 ч
Амоксициллин	1 г (до 6 г)	50 мг/кг	Внутрь во время еды через 8 ч
Азитромицин	500–1200 мг	—	Внутрь натошак через 24 ч
Кларитромицин	250–500 мг	—	Внутрь во время еды через 12 ч
Цефотаксим	2 г (до 12 г)	100–200 мг/кг	В/м и в/в через 8–12 ч
Цефтриаксон	2 г (до 4 г)	75 мг/кг (до 2 г)	В/м и в/в через 24 ч

Используют четыре вида антибактериальных средств: тетрациклины, пенициллины, макролиды, цефалоспорины III поколения.

Тетрациклины не назначаются беременным и детям вследствие высокой токсичности. Пенициллины: наиболее эффективны аминопенициллины, в частности амоксициллин. Используются макролиды (азитромицин и кларитромицин).

Эффективны цефалоспорины III поколения: цефотаксим и цефтриаксон. Цефтриаксон является препаратом выбора при развитии менингита, энцефалита, артритов, выраженного кардита.

Длительность антибактериальной терапии зависит от стадии болезни.

При укусе иксодового клеща в эндемичном регионе при высоком риске заражения показаны пероральные антибактериальные средства в течение 21 дня. В стадии ранней локализации пероральная терапия проводится в течение 6 нед.

В стадии ранней диссеминации рекомендуется как пероральная, так и парентеральная терапия до исчезновения активных проявлений болезни (общая продолжительность лечения — от 4 нед. до 4–6 мес.).

В стадии поздней диссеминации проводится внутривенная терапия в течение 6–10 нед. и более, а затем — пероральная или внутримышечная терапия до явного клинического улучшения.

В процессе лечения антибиотиками в первые дни (обычно через 2 ч после первого введения антибиотиков) возможна реакция Яриша—Герксгеймера, обусловленная, по-видимому, поступлением в кровоток большого количества продуктов распада боррелий. Она проявляется лихорадкой, ознобом, миалгией, головной болью, тахикардией, учащением дыхания, снижением АД и лейкоцитозом. Подобные реакции Герксгеймера могут возникать также и на 4-й неделе специфической терапии по необъяснимым причинам. В этом случае можно уменьшить дозу препарата или прервать лечение на несколько дней, а затем возобновить его с низкой дозы на фоне инфузионной и симптоматической терапии.

Разработаны альтернативные программы антибактериальной терапии.

1. Пульс-терапия — парентеральное назначение высоких доз антибиотика в течение 2–3 дней в неделю.
2. Комбинированная терапия — одновременное назначение двух антибиотиков и более.

При персистирующей инфекции показаны:

- длительная антибактериальная терапия;
- высокие дозы, использование различных антибактериальных средств и методов их назначения;
- применение комбинированной или пульс-терапии;
- синовэктомия;
- обнаружение и лечение сопутствующих заболеваний;
- психиатрическая и психометрическая экспертиза;
- использование антидепрессантов, анальгетиков, миорелаксантов, иммуномодуляторов (йодантипирин по 0,2 г 2 раза в сутки в течение 10 дней).

В качестве вспомогательной реабилитационной терапии всем больным рекомендуются:

- ежедневный прием ацидофильных препаратов;
- мультивитамины;
- исключение алкоголя, кофе;
- физиотерапевтические методы (массаж, индивидуальные программы физической нагрузки с использованием тренажеров, мероприятия по коррекции массы тела и т. д.).

Больные с признаками поражения нервной системы при болезни Лайма как в I, так и во II стадии подлежат обязательной госпитализации, которая необходима для правильной диагностики (требующей в ряде случаев люмбальной пункции и исследования состава СМЖ), обеспечения соответствующего режима и лечения.

Антибиотикотерапия на ранних стадиях заболевания позволяет предотвратить или значительно ослабить развитие неврологических осложнений.

При изолированном поражении лицевого нерва и нормальной СМЖ рекомендуется: тетрациклин по 500 мг внутрь 4 раза в сутки, или доксициклин по 100 мг внутрь 2 раза в сутки, или миноциклин по 100 мг внутрь 2 раза в сутки; курс 21–30 дней. Беременным и кормящим, детям до 8 лет и при аллергии к тетрациклинам — амоксициллин по 500 мг внутрь 3 раза в сутки (детям 20 мг/кг/сут), пробеницид (ингибирует почечную экскрецию пенициллинов) по 500 мг внутрь до 3 раза в сутки в течение 21–30 дней.

При аллергии к пенициллинам применяют эритромицин по 250 мг внутрь 4 раза в сутки (детям — 30 мг/кг/сут) в течение 21–30 дней.

При изменениях в СМЖ, полирадикулопатии, менингитах или паренхиматозном поражении ЦНС вводят большие дозы пенициллинов парентерально: бензилпенициллин 20 000 000–24 000 000 ЕД/сут внутривенно (дозу разделяют, вводят каждые 4 ч) в течение 2–3 нед.; цефтриаксон 2 г внутривенно 1 раз в сутки (детям — 75–100 мг/кг/сут) или цефотаксим по 2 г внутривенно 3 раза в сутки в течение 14 дней.

При аллергии к пенициллинам — хлорамфеникол (левомицетин) по 250 мг внутривенно 4 раза в сутки в течение 14 дней.

Профилактика. Профилактика включает в себя неспецифические (борьба с клещами, индивидуальное применение акарицидов, ношение защитной одежды) и специфические (вакцинопрофилактика) методы. Не менее важным является проведение постконтактной экстренной антибиотикопрофилактики.

Для активной иммунизации в США используются две моновалентные рекомбинантные вакцины фирм Smith Kline Beecham и Pasteur Merieux Connaught. В ряде стран Европы проходит клиническое испытание пентавалентная вакцина на основе рекомбинантного поверхностного белка OspC.

Антибиотикопрофилактика в странах Северной Америки считается неоправданной в связи с тем, что риск заражения при присасывании клещей *I. damini* сравнительно мал в первые 48 ч, т. к. возбудитель не присутствует в слюнных железах клещей.

В странах Европы и Азии наблюдается совершенно иная ситуация: в зоне циркуляции клещей *I. persulcatus* заражение происходит у 80–90 % пострадавших в первые сутки присасывания клеща. Антибиотики для профилактики клещевого боррелиоза назначаются в возможно более ранние сроки, но только при положительном результате исследования на боррелий, т. к. только 20 % клещей являются переносчиками заболевания.

Профилактическое назначение антибиотиков проводится до 5-го дня от момента присасывания клеща по одной из следующих схем:

- ретарпен 2 400 000 ЕД внутримышечно однократно;
- амоксиклав по 0,375 г 4 раза в сутки в течение 5 дней;
- Доксициклин по 0,1 г 2 раза в сутки в течение 10 дней.

Проведение антибиотикопрофилактики позволяет предупредить развитие острых манифестных форм. Только у 5 % лиц применение антибиотиков оказывается неэффективным.

1.5.6. Мелиоидоз

Определение. Мелиоидоз (ложный сеп) — острая инфекционная болезнь, протекающая в виде септикопиемии с образованием множественных абсцессов в различных органах, или в виде относительно доброкачественных легочных форм.

Этиология. Возбудитель — *Pseudomonas pсеiidomallei* (бацилла Уитмора). Представляет собой грамотрицательную, биполярно окрашивающуюся палочку длиной 2–6 мкм и шириной 0,5–1,0 мкм. Аэроб имеет жгутики, подвижен, хорошо растет на питательных средах. Возбудитель длительно сохраняется во внешней среде. Во влажной среде выживает до 30 дней, в гниющих материалах — 24 дня, в воде — до месяца и более. Погибает при нагревании и под воздействием дезинфицирующих средств.

В зависимости от РА с сыворотками выделяют два антигенных типа возбудителя: тип I (азиатский), распространенный повсеместно, включая Австралию, и тип II (австралийский), распространенный преимущественно в Австралии. Оба антигенных варианта являются патогенными для человека.

Эпидемиология. Мелиоидоз эндемичен для стран Юго-Восточной Азии и Северной Австралии, где он наблюдается у человека и животных. У 7–10 % взрослого населения этих районов обнаруживают антитела к возбудителю мелиоидоза. В эндемичных по мелиоидозу регионах основным резервуаром возбудителя в природе является почва и вода, загрязненные выделениями инфицированных животных. Мелиоидозная инфекция регистрируется у многих грызунов, а также у ряда домашних животных, среди которых встречаются крупные эпизоотии.

Чаще всего инфицирование *Pseudomonas pсеiidomallei* происходит контактным путем при повреждении кожных покровов. Меньшее эпидемиологическое значение имеет пищевой и воздушно-пылевой пути инфицирования. Трансмиссивная передача доказана в эксперименте при укусах блох и комаров.

Патогенез. Попадая через микротравмы кожи, слизистых оболочек ЖКТ или респираторного тракта, возбудитель лимфогенно заносится в регионарные лимфатические узлы, где происходит его размножение. Далее бактерии попадают в кровь и ге-

матогенно разносятся по всему организму, оседая в различных органах и тканях. В пораженных органах формируется множество вторичных очагов с казеозным распадом в центре и последующим абсцедированием.

Следует отметить, что тяжелое течение заболевания септического характера бывает, как правило, лишь у резко ослабленных лиц. При хорошей реактивности макроорганизма патологический процесс ограничивается поражением только легочной ткани, без формирования вторичных очагов инфекции.

Клиника. Выделяют следующие основные клинические формы: 1) септическая (острая, подострая, хроническая); 2) легочная (инфильтративная, абсцедирующая); 3) рецидивирующая; 4) латентная. Септическая форма начинается внезапно с высокой лихорадки, сопровождающейся ознобом, головной болью, появления одышки. Возможно течение данной формы, как правило у иммуноскомпрометированных лиц, в виде ИТШ. Одновременно с клиникой шока возможны фарингит, пустулезная экзантема, жидкий водянистый стул, гнойные артриты, менингит. В легких на рентгенограмме выявляются узелковые затенения диаметром около 10 мм, склонные к образованию крупных инфильтративных теней. Приведенные клинические проявления болезни практически не поддаются лечению.

Иногда первичный очаг инфекции возникает в легких, из которых возбудитель гематогенно распространяется по всему организму. При этом больных беспокоит озноб, кашель, боль в груди плеврального характера. В легких процесс чаще локализуется в верхних долях, причем при объективном осмотре выявляется притупление перкуторного звука, над пораженными отделами выслушиваются разнокалиберные влажные хрипы.

При подострых и хронических формах заболевания отмечается длительное течение, сопровождающееся абсцессами в различных органах и тканях. При этих формах могут наблюдаются ремиссии, но без этиотропного лечения болезнь заканчивается летальным исходом в течение одного (подострые формы) или нескольких месяцев (хронические формы).

Диагностика. При лабораторной диагностике применяют бактериологические методы выделения возбудителя из крови, гноя абсцессов, мокроты. Кроме того, используют серологические реакции. Наиболее часто применяется РСК со специфическим антигеном. Диагностическим считается титр 1:8 и более. При отрицательной РСК также возможен мелиоидоз, поэтому необходима постановка РА, которая довольно рано становится положительной в титрах 1:16–1:64.

Лечение. Используется длительная этиотропная терапия. Наиболее эффективными являются цефтазидим, тетрациклины, хлорамфеникол и триметоприм/сульфаметоксазол (табл. 1.71). Антибиотики следует вводить парентерально.

До разработки методов этиотропной терапии смертность при септических формах была около 100 %. В настоящее время при проведении лечения летальность снизилась до 50 %. Другие формы мелиоидоза более благоприятны по исходу. Отдаленные рецидивы наблюдаются приблизительно у каждого пятого, перенесшего мелиоидоз.

Профилактика. Основное значение в профилактике отводится борьбе с мелиоидозом животных, употреблению термически обработанной пищи и воды из централизованных водоемисточников. Специфическая профилактика не разработана.

Таблица 1.71

Антибиотикотерапия при мелиоидозе

Заболевание, возбудитель	Рекомендуемые препараты	Препараты резерва
Мелиоидоз <i>Pseudomonas pseudomallei</i>	Септическая форма Цефтазидим по 2 г внутримышечно 3 раза в сутки в сочетании с триметоприм/сульфаметоксазолом по 2 таб. 4 раза в сутки. Полный курс использования антибиотиков составляет 6–12 мес. В процессе лечения возможна смена комбинации антибиотиков: замена триметоприм/сульфаметоксазола на канамицин или новобиоцин, а также применение меропенема	Тетрациклин по 1 г внутрь 4 раза в сутки в сочетании с хлорамфениколом по 1 г внутримышечно 4–6 раз в сутки и триметоприм/сульфаметоксазолом по 2 таб. 4 раза в сутки
	Легочная форма <i>Тяжелое течение</i> Тетрациклин по 0,5 г внутрь 4 раза в сутки в сочетании с хлорамфениколом по 1 г внутримышечно 3 раза в сутки в течение 30 дней. Затем назначается триметоприм/сульфаметоксазол по 2 таб. 2 раза в сутки в течение 30–120 дней. Можно использовать тетрациклин по 0,5 г внутрь 4 раза в сутки в сочетании с цефтазидимом по 2 г внутримышечно 3 раза в сутки в течение 30 дней. Затем назначается триметоприм/сульфаметоксазол по 2 таб. 2 раза в сутки в течение 30–120 дней. <i>Среднетяжелое течение</i> Тетрациклин по 0,5 г внутрь 4 раза в сутки, или триметоприм/сульфаметоксазол по 2 таб. 2 раза в сутки, или цефтазидим по 2 г внутримышечно 3 раза в сутки в течение 30–60 дней	Тетрациклин по 0,5 г внутрь 4 раза в сутки в сочетании с триметоприм/сульфаметоксазолом по 2 таб. 2 раза в сутки в течение 30 дней. Затем назначается триметоприм/сульфаметоксазол по 2 таб. 2 раза в сутки в течение 30–120 дней

1.5.7. Клещевой возвратный тиф

Определение. Клещевой возвратный тиф — острое инфекционное заболевание из группы природно-антропоургических зоонозов с трансмиссивным механизмом передачи, проявляющееся лихорадочными приступами.

Этиология. Возбудители клещевого возвратного тифа относятся к роду *Borrelia*. Известно около 30 видов боррелий, причем большая часть из них патогенна для человека. Размер боррелий вариабелен: длина колеблется от 8 до 50 мкм, толщина — от 0,25 до 0,4 мкм. Характерной морфологической особенностью является наличие крупных завитков, как правило, от 4 до 12 с глубиной завитка до 1,5 мкм. При окраске по Романовскому—Гимзе возбудитель приобретает фиолетовый цвет. Размножение боррелий происходит путем поперечного деления. На питательных средах возбудитель практически не культивируется, во внешней среде неустойчив.

Эпидемиология. Клещевой возвратный тиф является эндемической инфекцией для большинства районов с умеренным, субтропическим и тропическим климатом. Инфекция распространена на всех континентах, кроме Австралии и Антарктиды.

Патогенез. С места внедрения в макроорганизм боррелии разносятся с кровью в различные органы, где происходит их размножение. При повторном выходе в кровь большого количества микроорганизмов происходит их массовая гибель, что сопровождается клинически волной лихорадки. Боррелии, ускользнувшие от действия специфических антител, вновь могут вызвать приступ повышения температуры тела. По мере увеличения выработки антител каждый последующий приступ укорачивается по времени, а период апирексии, наоборот, удлиняется.

Клиника. Болезнь начинается, как правило, остро и сопровождается повышением температуры тела более 38°C с чувством озноба. При этом возникает сильная головная боль, жажда, артралгия. На высоте лихорадки у некоторых больных может возникнуть гиперестезия и гиперакузия. Наблюдается бред и даже кратковременная потеря сознания. Вначале больные возбуждены, часто меняют положение в кровати, нарушается сон; больной как бы погружается в глубокую дремоту, нередко разговаривает во сне. Иногда подъем температуры тела сопровождается тошнотой и рвотой.

На месте укуса клеща возникает участок гиперемии с багровым оттенком и нодулярный элемент диаметром до 1 мм. Узелок в течение последующих суток превращается в папулу вишневого цвета, окруженную красно-синим геморрагическим кольцом, которое исчезает через 2–4 сут. Папула постепенно бледнеет и полностью исчезает к 4-й неделе от момента появления. Патологические изменения, возникающие в местах укуса клеща, сопровождаются зудом, который может беспокоить до 2 мес.

Заболеванию характерно течение, сопровождающееся несколькими лихорадочными приступами. Первый приступ лихорадки, как правило, длится от 1 до 3 сут (редко 4 сут). Следующий приступ продолжительностью около недели возникает после короткого периода апирексии (до 24 ч) и заканчивается ремиссией с длительностью до 3 дней.

Последующие приступы становятся короче, а периоды апирексии — длиннее. Число лихорадочных приступов составляет от 10 до 20. На высоте лихорадки больные неоднократно ощущают чувство озноба, сменяющееся жаром, а затем потоотделением, что сопровождается снижением температуры тела на $0,5\text{--}1,5^{\circ}\text{C}$. Полная нормализация температуры тела происходит в конце лихорадочного пароксизма. Продолжительность фаз приступа всегда непостоянна и колеблется от 5 мин до 2 ч.

Диагностика. Основным лабораторным методом исследования, подтверждающим диагноз клещевого возвратного тифа, является микроскопическое изучение окрашенных по Романовскому—Гимзе мазков и толстой капли крови больных. Поскольку зависимости присутствия возбудителя в крови от температуры тела больного при данной инфекции не существует, кровь можно забирать каждые 4–6 ч. Если данный метод дает отрицательный результат, то рекомендуется $0,1\text{--}1$ мл крови больного ввести подкожно или внутривенно лабораторному животному (например, морской свинке). Через 1–5 дней в крови лабораторного животного появится большое количество боррелий, которых можно будет обнаружить путем окраски биоматериала по Романовскому—Гимзе. Возможна постановка серологических реакций в парных сыворотках (РНИФ, ИФА).

Лечение. Боррелии чувствительны к широкому спектру антибактериальных препаратов. Чаще всего в лечении больных клещевым возвратным тифом применяют

препараты тетрациклинового ряда и пенициллины (табл. 1.72). Необходимо отметить, что заболевание хорошо поддается антибактериальной терапии.

Таблица 1.72

Антибиотикотерапия при клещевом возвратном тифе

Заболевание, возбудитель	Рекомендуемые препараты	Препараты резерва
Клещевой возвратный тиф <i>Borrelia</i> (около 30 видов, из которых более 50 % патогенны для человека)	Доксициклин по 0,1 г внутрь 2 раза в сутки или тетрациклин по 0,5 г внутрь 4 раза в сутки в течение 5 дней	Эритромицин по 0,25 г 4 раза в сутки в течение 5 дней. Пенициллин по 500 000 ЕД внутримышечно 4 раза в сутки в течение 5 дней

Профилактика. Основное значение в профилактике отводится борьбе с клещами, индивидуальному применению акарицидов и ношению защитной одежды. Специфическая профилактика не разработана.

1.5.8. Тиф возвратный вшиный

Определение. Тиф возвратный вшиный — острая инфекционная болезнь, вызываемая спирохетами; характеризуется приступообразной лихорадкой, общеинтоксикационным синдромом, увеличением печени и селезенки.

Этиология. Возбудителем вшиного (европейского) возвратного тифа является спирохета *Borrelia recurrentis Obermeieri*. В последние годы были открыты другие виды боррелий (*B. Berbera*, *B. Carteri*), которые передаются вшами и вызывают аналогичные заболевания.

Borrelia recurrentis Obermeieri представляет собой подвижный микроорганизм с 4–6 завитками, длиной 10–20 мкм. Для обнаружения возбудителя используют окраску по Романовскому—Гимзе. Он неплохо растет на питательных средах, хорошо размножается в культуре тканей ряда лабораторных животных и на развивающихся куриных эмбрионах. Боррелия чувствительна к пенициллину, тетрациклину, левомицетину и макролидам.

Эпидемиология. Резервуаром и источником инфекции является больной человек. Переносчиками служат платяные вши, которые могут передавать инфекцию через 5 дней после заражения.

Патогенез. После попадания возбудителя в организм человека происходит его поглощение макрофагами, в которых он способен не только выживать, но и размножаться. После выхода боррелий из клеток системы иммунитета происходит их разрушение с образованием ряда токсических соединений, которые обуславливают такие патологические процессы в макроорганизме, как некротические, а также эмболии и кровоизлияния, сопровождающиеся интоксикационным синдромом.

Клиника. Продолжительность инкубационного периода составляет 5–15 дней (чаще около 7 дней).

Заболевание, как правило, начинается остро с потрясающего озноба, сменяющегося чувством жара, обычно в первую половину дня. Лихорадка уже с 1-го дня болезни до-

стигает 39 °С и более. У некоторых больных на высоте лихорадочной волны появляются менингеальные симптомы (ригидность мышц шеи, симптомы Кернига и другие) и/или экзантема (розеолезная, папулезная, петехиальная, коре- или скарлатиноподобная). Если сыпь возникает в безлихорадочный период, то она имеет уртикарный характер. Довольно часто развивается тромбгеморрагический синдром, проявляющийся носовыми и маточными кровотечениями, кровоизлияниями в кожу и слизистые оболочки, кровохарканьем, микро- и макрогематурией, что связано с тромбоцитопенией, поражением печени и эндотелиальной выстилки сосудов. При этом начинает увеличиваться селезенка. Возникающая болезненность в области селезенки обусловлена ее инфарктами или периспленитом.

Заболевание проходит с несколькими лихорадочными волнами. Длительность первого приступа лихорадки составляет 4–6 дней. Период апиреksии продолжается около недели, после чего, как правило, возникает новая лихорадочная волна.

Диагностика. Лабораторно диагноз подтверждается обнаружением спирохет Обермейера в крови (окраска по Романовскому—Гимзе).

Лечение. Так же как и при клещевом возвратном тифе, в лечении больных основными препаратами являются тетрациклины и пенициллин (табл. 1.73). Эффективность антибактериальной терапии высокая.

Таблица 1.73

Антибиотикотерапия при вшивом возвратном тифе

Заболевание, возбудитель	Рекомендуемые препараты	Препараты резерва
Тиф возвратный вшивый <i>Borrelia recurrentis</i> <i>Obermeieri</i>	Доксициклин по 0,1 г внутри 2 раза в сутки или тетрациклин по 0,5 г внутри 4 раза в сутки в течение 5–7 дней	Пенициллин по 1 000 000 ЕД внутримышечно 4 раза в сутки в течение 5–7 дней. Возможно использование хло- рамфеникола по 0,5 г внутри 4 раза в сутки в течение 5–7 дней

Профилактика. Основой профилактики является борьба с завшивленностью населения, ранняя изоляция и госпитализация больных. Специфическая профилактика не разработана.

1.5.9. Сап

Определение. Сап — острое инфекционное заболевание из группы антропоу-
ргических зоонозов, характеризующееся септическим течением.

Этиология. Возбудителем заболевания является грамотрицательная бескап-
сульная палочка *Burkholderia mallei*, длиной 2–4 мкм, шириной 0,5–1,0 мкм. *Burkhold-
eria mallei* спор не образует, жгутиков не имеет, довольно хорошо растет даже на обед-
ненных питательных средах. Возбудитель относительно долго сохраняется во внешней
среде (вода, почва) — до 1–1,5 мес.

При нагревании и воздействии различных дезинфицирующих средств погибает в течение 10–20 мин. *Burkholderia mallei* чувствителен к стрептомицину, антибиотикам тетрациклиновой группы и некоторым сульфаниламидам (норсульфазол).

Эпидемиология. Инфекция встречается в некоторых странах Африки, Азии и Южной Америки. Источником инфекции являются домашние животные (лошадь, мул, верблюд и др.). Механизм передачи — аэрогенный, контактный.

Патогенез. Возбудитель сапа попадает в организм человека через поврежденные кожные покровы и слизистые оболочки. На месте внедрения *Burkholderia mallei* обычно образуется гранулема (сапный узелок), подвергающаяся с течением времени распаду (возникает сапная язва с гнойно-слизистым отделяемым). Палочки по лимфатическим сосудам достигают регионарных лимфатических узлов, в результате чего развивается лимфангит и лимфаденит с гнойным распадом. Далее возбудитель инфекции гематогенно разносится по всему организму, приводя к развитию вторичных септических очагов в различных органах и тканях. Наиболее часто при сапе поражаются легкие, реже — ЦНС, мышцы и другие органы и ткани.

Клиника. Инкубационный период при сапе составляет 1–5 сут. Как правило, заболевание начинается остро с повышения температуры тела до высоких цифр и проявляется выраженным интоксикационным синдромом. В месте внедрения возбудителя образуется темно-красная папула, которая быстро превращается в пустулу. При генерализации инфекции появляются множественные пустулы, большая часть которых изъязвляется, а общее состояние больных резко ухудшается: лихорадка приобретает гектический характер, падает АД, возникает пневмония.

Хронический сап развивается постепенно, протекает в виде обострений и ремиссий. У больных отмечаются лихорадка неправильного типа с выраженной интоксикацией, множественные пустулы, язвы, абсцессы в мышцах с образованием свищей, абсцедирующая пневмония. В некоторых случаях развивается кахексия и общий амилоидоз.

Диагностика. В лабораторной диагностике применяют выделение возбудителя и серологические реакции (РСК, РПГА). Для выделения возбудителя исследуют гнойное отделяемое язв, пунктат абсцессов, мокроту. Возможна постановка аллергической пробы с маллеином на 2–3-й неделе заболевания.

Лечение. В лечении больных сапом применяют сульфаниламидные препараты, в частности сульфатиазол по 1 г внутрь 6 раз в сутки в течение 25–30 дней.

Профилактика. Основой профилактики является выявление и уничтожение животных, больных сапом, наблюдение за положительно реагирующими на маллеин. Больные люди подлежат обязательной госпитализации в инфекционный стационар, причем необходимо соблюдение всех мер безопасности, как при особо опасных инфекциях. Предположительно инфицированным пациентам проводится экстренная профилактика сульфатиазолом (0,1 г/кг в сутки в течение 5 дней). При аварии в лаборатории, занимающейся изучением сапа, все лица, там работавшие, нуждаются в наблюдении в течение 21 сут. Специфическая профилактика не разработана.

1.5.10. Псевдотуберкулез

Определение. Псевдотуберкулез — острая инфекционная болезнь, характеризующаяся полиморфизмом клинических проявлений, общей интоксикацией, поражением ЖКТ, опорно-двигательного аппарата, печени и других органов, экзантемой, часто рецидивирующим и затяжным течением.

Этиология. Возбудитель псевдотуберкулеза — *Yersinia pseudotuberculosis*, относится к семейству *Enterobacteriaceae*, роду *Yersinia*. Псевдотуберкулезный микроб

представляет собой полиморфную, не образующую спор граммотрицательную палочку, имеющую чаще овоидную форму. Факультативный анаэроб. Псевдотуберкулезный микроб растет на обычных и обедненных питательными веществами средах. Содержит соматический О- и жгутиковый Н-антиген. По различию в О-антигене выделяют 6 серологических вариантов псевдотуберкулезного микроба. Заболевание у человека чаще всего вызывают 1-й, реже 3-й и 4-й варианты. При разрушении микробных клеток выделяется эндотоксин. У некоторых штаммов 1-го и 3-го вариантов обнаружена способность к продукции экзотоксинов.

Одним из наиболее важных для эпидемиологии заболевания свойств возбудителя является его психрофильность, т. е. способность расти при низких температурах. Достаточно 2–3 ч инкубации покоящихся клеток при температуре 2–4 °С, чтобы после перенесения их в условия комнатной температуры (20–23 °С) началось бурное размножение бактерий с максимальным накоплением уже через 48 ч роста иерсиний в S-форме с сохранением всех характерных для этого вида культурных и биологических свойств. Псевдотуберкулезные бактерии могут хорошо размножаться при температуре 4–8 °С. Они весьма устойчивы к повторному замораживанию и оттаиванию, способны длительно существовать в почве, воде, на различных пищевых продуктах, а в благоприятных условиях (при низкой температуре и повышенной влажности) и размножаться. Возбудитель псевдотуберкулеза чувствителен к высыханию, воздействию солнечного света. При кипячении погибает через 10–30 с. Растворы дезинфицирующих веществ (хлорамин, гипохлорид кальция и др.) убивают его в течение нескольких минут.

Эпидемиология. В естественных условиях псевдотуберкулезом болеют более 60 видов млекопитающих и 27 видов птиц. Основными носителями возбудителей в природе являются дикие грызуны, в частности полевые мыши, и, возможно, птицы. Выделяя *Yersinia pseudotuberculosis* во внешнюю среду с испражнениями и мочой, животные заражают при этом различные объекты внешней среды, в т. ч. пищевые продукты и воду. Более того, дикие грызуны, вступая в контакт с синантропными грызунами, особенно на окраинах населенных пунктов, заражают последних, в результате чего формируются антропоургические очаги, наиболее опасные в эпидемиологическом отношении.

Заражение человека чаще всего происходит через пищевые продукты, главным образом употребляемые без термической обработки, например овощные салаты. Не исключен и водный путь передачи, особенно там, где для питья используют стоячую и талую воду, в которой создается достаточная концентрация возбудителя. Заражение человека также может происходить при непосредственном контакте с дикими животными (зайцы, крысы), при снятии шкурки, разделке туши, употреблении в пищу недостаточно термически обработанного мяса.

Роль человека как источника инфекции окончательно не определена. Отсутствие внутрибольничных заболеваний, а также последующих заболеваний в очагах, связанных с первым эпизодом, в результате бытового общения позволяет считать, что если контактное заражение и существует, то его роль в общей заболеваемости незначительна. Имеются сведения о передаче возбудителя в детских коллективах.

Чаще всего болеют лица в возрасте от 15 до 40 лет. Заболеваемость мужчин и женщин примерно одинакова.

Из эпидемиологических особенностей необходимо отметить, что заболеваемость в крупных городах и поселках городского типа в 3 раза и более выше, чем в сельской местности. Это объясняется, с одной стороны, более активным выявлением и лучшим

качеством диагностики, а с другой — наличием в городах больших возможностей для возникновения вспышки среди групп населения с общим питанием.

Заболеваемость псевдотуберкулезом проявляется в виде эпидемических вспышек и спорадических случаев. Распространенные вспышки могут охватывать большое количество населения. Известны вспышки, во время которых болело 750—1000 человек. При локальных вспышках обычно поражается от нескольких десятков до 200—300 человек, причем могут заболеть до 30—50 % членов того или иного коллектива, в котором имелаась вспышка инфекции. Вспышки могут быть обусловлены пищевым и водным факторами передачи инфекции.

Патогенез. Микробы, проникающие в организм человека через рот, преодолевают желудочный барьер, попадают в тонкую кишку. Энтеральная фаза характеризуется воспалением слизистой оболочки кишки. Микробы проникают в лимфатические узлы тонкой и толстой кишки, обуславливают фазы лимфогенного заноса и регионарного лимфаденита. Возбудитель размножается и накапливается в лимфатических узлах, после чего развивается бактериемия и паренхиматозная диффузия с заносом псевдотуберкулезных микробов в различные органы: печень, селезенка, лимфатические узлы, легкие, сердце и др. Токсины и продукты метаболизма микробов действуют на ЦНС, вызывая функциональные изменения (повышается температура тела, возникает головная боль, миалгия, нарушение сна, аппетита и др.). Определенное значение имеет аллергический компонент. В фазе максимального иммунного напряжения происходит освобождение организма от возбудителя.

Клиника. Псевдотуберкулез человека характеризуется полиморфизмом клинических признаков и выраженной цикличностью с преимущественным поражением ЖКТ, печени, опорно-двигательного аппарата.

В течении заболевания выделяют следующие периоды: инкубационный, начальный, высыпаний, ремиссии, рецидивов и обострений, реконвалесценции. В типичных случаях проявляются все периоды заболевания, однако нередко некоторые из них могут выпадать или протекать стерто.

Инкубационный период при псевдотуберкулезе продолжается от 3 до 18 дней, в среднем 8—10 дней. Проромальные симптомы, как правило, отсутствуют, иногда за 1—2 дня до начала болезни отмечается недомогание, понижение аппетита, озноб, головная боль.

Заболевание чаще всего начинается остро (87 %), реже подостро (11 %) и постепенно (2 %). Появляются озноб, головная боль, недомогание, боль в мышцах и суставах, бессонница, першение в горле, кашель, катаральные явления, повышение температуры тела. Вышеуказанная симптоматика является общеинфекционным признаком, свидетельствующим об интоксикации организма. Вместе с тем уже и в этот период у некоторых больных могут быть симптомы локальных поражений, которые проявляются вовлечением в патологический процесс ЖКТ и опорно-двигательного аппарата (боль в животе различной локализации, тошнота, рвота, понос, боль в суставах рук и ног). Средняя продолжительность начального периода 1—3 дня.

Период высыпаний (разгара) болезни характеризуется максимальным развитием симптомов начального периода и появлением новых признаков органного поражения. Лихорадка чаще носит ремиттирующий или волнообразный характер. У 8—12 % больных температура может быть субфебрильной. Продолжительность лихорадочного периода в среднем 5—8 дней.

Важнейшим симптомом этого периода является сыпь, встречающаяся в 80—85 % случаев. Она появляется на гиперемизированном или нормальном фоне кожи, чаще все-

го на 2–3-й день болезни, в единичных случаях после 4-го дня. Сыпь располагается на боковых поверхностях грудной клетки, в области плечевого пояса, на шее, сгибательных поверхностях рук, животе, бедрах, ступаясь в естественных складках кожи, вокруг крупных суставов. Часто наблюдается гиперемия и отечность кистей и стоп — симптомы перчаток и носков, в области шеи — капюшона (рис. 1.19 — см. цветную вклейку).

У большинства больных сыпь обильная, розовая, мелкоточечная, реже она носит характер папулезной, пятнистой и эритематозной, иногда — геморрагической, свидетельствуя о поражении капиллярной стенки. Мелкоточечная сыпь исчезает через 2–3 дня, геморрагическая — через 5–6 дней. В 22–26 % случаев псевдотуберкулеза после исчезновения сыпи появляется шелушение кожи. Оно бывает крупнопластинчатым, реже отрубевидным или мелкопластинчатым, локализуется на коже ладоней, подошв, груди, живота (рис. 1.20 — см. цветную вклейку).

При осмотре больных обращает на себя внимание гиперемия лица, шеи, конъюнктив, инъекция сосудов склер, гиперемия зева. Характерен белый дермографизм. На слизистой оболочке мягкого нёба появляется точечная или пятнистая энантема иногда с геморрагическими элементами. Симптомы катара верхних дыхательных путей (кашель, боль и неприятные ощущения в носоглотке, гиперемия слизистой оболочки зева) исчезают через 4–6 дней.

Поражение ЖКТ в период разгара болезни является ведущим симптомом и может проявиться клинически в виде острого гастрита, энтерита, гастроэнтерита; однако чаще всего в виде терминального илеита, основным ведущим признаком которого является боль ноющего характера в илеоцекальной области.

При пальпации живота в илеоцекальной области отмечается болезненность и урчание. В тяжелых случаях могут пальпироваться мезентериальные лимфатические узлы, определяться напряжение мышц брюшной стенки и симптомы раздражения брюшины. У этих больных нередко диагностируется острый аппендицит.

Поражение суставов отмечается более чем у 50 % больных. В 55–60 % случаев наблюдается артралгия, имеющая мигрирующий характер, возникает то в одном, то в другом суставе. Кроме артралгии у 5–12 % больных может развиваться острый полиартрит (резкая болезненность и сглаженность конфигураций, ограничение подвижности суставов верхних и нижних конечностей). В этот период почти у 50 % больных отмечается поражение печени. Больные жалуются на боль в правом подреберье и в эпигастральной области, потерю аппетита, желтушное окрашивание кожи и склер, иногда — рвоту. Появляется потемнение мочи, ахолический кал, уробилинурия, гипербилирубинемия, повышенная активность аминотрансфераз, увеличение печени. Желтуха длится 7–10 дней и с улучшением общего состояния больных постепенно проходит.

Вследствие интоксикации имеет место и поражение сердечно-сосудистой системы. Больные жалуются на неприятные ощущения в области сердца, сердцебиение. Отмечается относительная брадикардия, приглушение сердечных тонов, гипотония, реже — нарушение ритма и систолический шум на верхушке.

Периферическая кровь характеризуется умеренным лейкоцитозом, нейтрофилезом с палочкоядерным сдвигом, увеличение СОЭ. Продолжительность этого периода 3–4 дня.

Период ремиссии наступает после исчезновения сыпи и нормализации температуры тела, сопровождается постепенным исчезновением локальных симптомов. Почти у 50 % больных период ремиссии совпадает с периодом реконвалесценции. После периода ремиссии или на фоне еще не закончившегося периода разгара вновь наступает

ухудшение состояния, которое соответствует периоду рецидивов или обострений. Продолжительность периода ремиссии от 3 до 30 дней.

Период рецидивов и обострений характеризуется активацией локальных поражений, а симптомы общей интоксикации и лихорадки менее выражены. Клинические признаки этого периода соответствуют таковым периода высыпания, но только менее выражены. Чаще всего наблюдается поражение ЖКТ, реже — печени и суставов. Рецидивы могут повторяться.

Период реконвалесценции может наступать после любого из предыдущих периодов. Температура тела снижается до нормальной или субфебрильной, самочувствие больного улучшается, исчезают симптомы общей интоксикации, восстанавливается аппетит. Признаки локальных поражений постепенно исчезают, и наступает выздоровление. Возможны повторные заболевания.

Диагностика. В лабораторной диагностике применяется бактериологический метод, при котором материалом для исследования являются кровь, фекалии и рвотные массы. У больных с подозрением на псевдотуберкулез при операции проводится бактериологическое исследование удаленного червеобразного отростка и мезентериальных лимфатических узлов.

Серологическая диагностика основана на применении РА, РНГА, ИФА. Достоверным диагностическим критерием при использовании данных методов является 4-кратное нарастание титра специфических антител в динамике заболевания при исследовании парных сывороток. Применяются современные методы: иммуноблоттинг и ПЦР. Эти методы значительно увеличивают вероятность правильного лабораторного диагноза уже при первом обследовании больного.

Лечение. Основные задачи при лечении больных псевдотуберкулезом:

- 1) купирование острых проявлений;
- 2) устранение патологических изменений, возникших в различных органах в течение болезни;
- 3) профилактика обострений и рецидивов;
- 4) эрадикация возбудителя.

Препаратом выбора в этиотропной терапии иерсиниозов является левомицетин, который применяется в дозе 2 г в сутки в течение 7–14 дней.

Из других антибиотиков возможно применение фторхинолонов (ципрофлоксацин по 0,2–0,4 г 2 раза в сутки внутривенно капельно).

При выраженности аллергического и, в частности, артралгического компонентов рекомендуются десенсибилизирующие средства (димедрол, пипольфен, дипразин, супрастин, диазолин, этизин и др.).

При желтушной форме псевдотуберкулеза больные нуждаются в строгом постельном режиме до отчетливого исчезновения желтухи и интоксикации. Целесообразно назначать щелочные минеральные воды, фруктовые соки, витамины. В начальный период заболевания рекомендуются препараты, снижающие тонус симпатической нервной системы: аминазин по 0,025 г 3 раза в сутки, пахикарпин по 0,05 г 2–3 раза в сутки, бензогексоний по 0,1 г 3 раза в сутки, пентамин 1 мл 5% раствора 1 раз в сутки, эрготамин по 0,001 г 3 раза в сутки.

Профилактика. Профилактика заключается главным образом в борьбе с источником и резервуаром инфекции — грызунами. Проводится санитарный надзор за питанием, водоснабжением, хранением пищевых продуктов. Специфическая профилактика не разработана.

1.5.11. Сепсис

В настоящее время считается общепринятым, что сепсис может представлять собой нозологическую форму или осложнение тяжелой инфекции. Обязательным компонентом сепсиса является генерализованная воспалительная реакция, возникающая в ответ на клинически или бактериологически доказанную инфекцию. Наличие генерализованной воспалительной реакции подтверждается, если имеется два или более из ниже следующих симптомов:

- температура тела выше 38 °С или ниже 36 °С;
- тахикардия более 90 уд./мин;
- тахипноэ более 20 в минуту или снижение парциального давления CO_2 в артериальной крови менее 32 мм рт. ст.;
- число лейкоцитов в периферической крови более $12 \times 10^9/\text{л}$ или менее $4 \times 10^9/\text{л}$ либо число незрелых форм более 10 %.

Чаще всего сепсис развивается у пациентов с пневмониями, инфекционными поражениями кожи и мягких тканей, органов брюшной полости (кишечник, желчевыводящие пути и др.). Основными возбудителями сепсиса являются бактерии, реже сепсис может быть вызван вирусами, риккетсиями, грибами и паразитами. Из грамположительных микроорганизмов наиболее часто сепсис вызывают *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Enterococcus spp.*, *S. pneumoniae*. Среди грамотрицательных палочек основными являются *E. coli*, *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.* Локализация очага инфекции позволяет определить спектр наиболее вероятных возбудителей (табл. 1.74). Микробиологическая диагностика сепсиса является определяющей в выборе адекватных режимов антибактериального лечения, т. к. результаты этиотропной терапии сепсиса значительно лучше, нежели эмпирической. Адекватной микробиологической диагностике сепсиса следует уделять не меньше внимания, чем вопросам выбора режима терапии (рис. 1.21).

Таблица 1.74

Спектр вероятных возбудителей при сепсисе

Характер инфекционного процесса	Вероятный возбудитель
Интраабдоминальный сепсис	Энтеробактерии, анаэробы, возможно, энтерококки
Ангиогенный сепсис	<i>S. aureus</i>
Уросепсис	<i>E. coli</i> , <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i>
Сепсис у пациентов с иммунодефицитными состояниями	Нозокомиальные штаммы грамотрицательных и грамположительных бактерий (<i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>S. aureus</i>) и грибы.

Необходимо соблюдение строгих требований к правильному забору материала и использование современных микробиологических методик, что позволяет достигать выделения возбудителя из крови у больных сепсисом в 80–90 % случаев. При выделении типичных для сепсиса патогенов, таких как *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, грибы, для постановки диагноза достаточно одной положительной гемокультуры. Однако при выделении микроорганизмов, которые являются

кожными сапрофитами и могут контаминировать образец (*Staphylococcus epidermidis*, другие коагулазонегативные стафилококки, дифтероиды), для подтверждения истинной бактериемии требуется две положительные гемокультуры. Современные автоматические методы исследования гемокультуры (например, Bactec/Alert system) позволяют зафиксировать рост микроорганизмов в течение 6–8 ч инкубации (до 24 ч), что позволяет еще через 24–48 ч получить точную идентификацию возбудителя.

Временной интервал забора крови

Забирается до назначения антибиотиков. При назначенной антибактериальной терапии по возможности антибиотики следует отменить как минимум на 24 ч, после чего осуществить забор крови. При невозможности отмены антибиотиков кровь следует забирать непосредственно перед очередным введением препарата

Применяемые среды

Оптимальным является использование стандартных коммерческих флаконов с готовыми питательными средами

Критерии**Особенности асептики при заборе крови**

Забор крови из периферической вены проводится с тщательным соблюдением асептики. Кожу в месте венепункции обрабатывают раствором йода или повидон-йода движениями от центра к периферии в течение минимум 1 мин

Кратность забора крови

Минимум забора являются две пробы, взятые из разных рук с интервалом 30 мин. Оптимальным является забор трех проб крови

Зона забора крови

Кровь для исследования необходимо забирать из периферической вены. Не показано преимуществ забора крови из артерии. Не допускается забор крови из катетера! Исключение — случаи, подозрительные на катетер-ассоциированный сепсис. Если из обоих образцов выделяется один и тот же микроорганизм, а количественное соотношение обсемененности образцов из катетера и вены равно 5 или более, то катетер, по всей видимости, является источником сепсиса. Чувствительность данного метода диагностики составляет более 80 %, а специфичность достигает 100 %

Рис. 1.21. Правила забора материала для микробиологической диагностики сепсиса

Необходимо отметить, что несмотря на появление в последние годы большого количества высокоэффективных антибиотиков, летальность при сепсисе остается высокой, достигая при тяжелых формах и септическом шоке 80–90 %. Это связано с изменением качественного состава возбудителей сепсиса, увеличением выделения полирезистентных госпитальных штаммов микроорганизмов, а также более тяжелым контингентом больных в стационаре в результате значительного прогресса в лечении ранее фатальных заболеваний (оптимизация хирургической и реанимационной техники, прогресс в трансплантологии, современные химиотерапевтические методы терапии в гематологии и онкологии, больных СПИДом). В этой связи важна оптимизация лечения сепсиса, что в первую очередь определяется уточнением и переоценкой места антибактериальных препаратов широкого спектра активности с учетом современных тенденций антибиотикорезистентности госпитальной микрофлоры.

Важно подчеркнуть, что при тяжелом сепсисе возникают признаки ПОН, которые при неэффективном лечении нарастают и сопровождаются декомпенсацией. В результате декомпенсации функции органов развивается септический шок, который формально отличается от тяжелого сепсиса гипотензией, однако представляет собой ПОН, в основе которой лежит тяжелое распространенное поражение капилляров и связанные с этим грубые метаболические нарушения (Л. С. Страчунский, Ю. Б. Белоусов, С. Н. Козлов, 2000).

ПОН у больных сепсисом является основной причиной, приводящей к смерти. Патогенез ПОН является комплексным и до настоящего времени остается недостаточно изученным.

Главными патогенетическими событиями в развитии ПОН являются: высокая концентрация эндотоксина грамотрицательных бактерий (липополисахарида) или продукция токсина септического шока грамположительными бактериями; активация каскадных систем (свертывания, противосвертывания, калликреин-кининовой, комплемента); активация макрофагов с продукцией провоспалительных цитокинов, активацией клеток-мишеней и высоким метаболическим напряжением; повреждение эндотелия сосудов с характерными поражениями органов, формированием клинико-лабораторных признаков ПОН (артериальная гипотензия, респираторный дистресс-синдром и др.).

Лечение ПОН до настоящего времени остается недостаточно разработанным, хотя определенные успехи в этом направлении имеются.

Важнейшей проблемой является выбор антибиотиков, подходящих по спектру, с быстрым бактерицидным действием, не способных вызывать образование филаментарных форм микроорганизмов с последующим выделением в кровь эндотоксина грамотрицательных бактерий; адекватное применение методов оптимизации или временного замещения функции пораженных органов: инотропная и вентиляционная поддержка, инфузионная терапия, продленная гемофильтрация.

В лечении больных сепсисом большое значение имеет выделение возбудителя заболевания и определение его чувствительности к антибиотикам. При выделении из крови этиологически значимого микроорганизма возможно проведение этиотропной терапии с учетом чувствительности, что существенно повышает процент успеха лечения (табл. 1.75). Однако достаточно часто врачи сталкиваются с ситуациями, когда приходится проводить этиотропную терапию эмпирически.

Таблица 1.75

Этиотропная терапия при сепсисе

Микроорганизм	Рекомендуемая терапия	Альтернативная терапия
<i>S. aureus</i> Пенициллино-чувствительные Пенициллиноустойчивые	Пенициллин G Флуклоксациллин	Цефазолин, клиндамицин, ванкомицин Тейкопланин
Коагулазаотрицатель- ные стафилококки Оксациллино-чувствительные Оксациллино-устойчивые	Цефазолин+нетилмицин Ванкомицин+рифампицин	Цефотиам+амикацин Тейкопланин+рифампицин

Микроорганизм	Рекомендуемая терапия	Альтернативная терапия
Стрептококки группы А	Пенициллин G	Цефазолин, цефотаксим, клиндамицин, ванкомицин
α -гемолитические и негемолитические стрептококки	Пенициллин G + нетимицин	Цефотаксим/цефтриаксон Клиндамицин+амикацин
Энтерококки	Ампициллин + гентамицин	Мезлоциллин + амикацин
<i>E. coli</i>	Цефотиам	Ципрофлоксацин, офлоксацин, цефтриаксон
<i>Enterobacter Klebsiella</i>	Цефотаксим + амикацин	Цефтриаксон + нетилмицин Ципрофлоксацин + нетилмицин
<i>Serratia marcescens</i>	Цефтриаксон/цефтазидим+амикацин/нетилмицин	Меропенем/имипенем+амикацин
<i>Proteus spp.</i>	Цефотаксим	Мезлоциллин, пиперациллин, меропенем, имипенем, цiproфлоксацин
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Цефтазидим + тобрамицин	Азлоциллин + тобрамицин, цiproфлоксацин + тобрамицин
<i>Bacteroides spp.</i>	Метронидазол	Меропенем, имипенем, клиндамицин
<i>Haemophilus spp.</i>	Ампициллин/сульбактам	Цефтриаксон, цiproфлоксацин

В связи с этим, как правило, в лечении больных используется несколько антибиотиков, спектр активности которых включает воздействие на предполагаемого возбудителя, подавляя активность как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов.

Кроме того, часто при сепсисе определяющее значение имеют факторы, являющиеся не проявлением, а следствием инфекционного процесса — токсемия, снижение объема циркулирующей крови, поражение эндотелия сосудов, ДВС-синдром, септический шок. При выборе антибактериального препарата у больных сепсисом необходимо учитывать уровень нейтрофилов в периферической крови (табл. 1.76) и предполагаемый источник инфекции. При проведении антибактериальной терапии учитывается тяжесть состояния пациента, место возникновения (внебольничные условия или стационар), аллергический анамнез, функция почек. При клинической эффективности антибактериальную терапию продолжают проводить стартовыми препаратами. При отсутствии клинического эффекта в течение 48–72 ч антибактериальные препараты необходимо заменить с учетом результатов микробиологического исследования или, если таких не имеется, на препараты, перекрывающие пробелы в активности стартовых антибактериальных препаратов, принимая во внимание возможную резистентность возбудителей.

При сепсисе антибактериальные препараты вводятся только внутривенно, при этом подбираются максимальные дозы и режимы дозирования с учетом уровня клиренса креатинина. Ограничением к применению препаратов для приема внутрь и внутримышечного введения является возможное нарушение абсорбции в ЖКТ, микроциркуляции и лимфотока в мышцах. Длительность антибактериальной терапии определяется индиви-

дуально. Всегда необходимо добиваться устойчивого регресса воспалительных изменений в первичном инфекционном очаге, доказать исчезновение бактериемии и отсутствие новых инфекционных очагов, купировать реакцию системного воспаления.

Таблица 1.76

Стартовая антибактериальная терапия при сепсисе
(Л. С. Страчунский, Ю. Б. Белоусов, С. Н. Козлов, 2000)

Вариант	Препараты выбора
Амбулаторные инфекции у пациентов без нейтропении	Цефалоспорины III поколения, фторхинолоны или анти-синегнойные пенициллины
Инфекции мочевыводящей системы у пациентов без нейтропении	Цефалоспорины III поколения + метронидазол. Ингибиторзащищенные пенициллины + аминогликозиды II–III поколения. Цефоперазон/сульбактам
Нозокомиальные инфекции у пациентов без нейтропении	Цефалоспорины III–IV поколения + метронидазол. Ингибиторзащищенные пенициллины + аминогликозиды II–III поколения. Цефоперазон/сульбактам. Карбапенемы + аминогликозиды II–III поколения
Нозокомиальные инфекции у пациентов с нейтропенией	Пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавуланат + аминогликозиды II–III поколения. Карбапенемы + аминогликозиды II–III поколения. Цефтазидим + аминогликозиды II–III поколения. Цефепим + аминогликозиды II–III поколения
Инфекции у пациентов с ожоговыми поражениями не менее 20 % поверхности тела	Цефалоспорины III–IV поколения + аминогликозиды II–III поколения. Цефоперазон/сульбактам + аминогликозиды II–III поколения. Ванкомицин + антисинегнойные пенициллины + аминогликозиды II–III поколения
Инфекции у пациентов с внутривенными катетерами и имплантированными протезами	Ванкомицин + флуконазол

Однако даже при очень быстром улучшении самочувствия и получении положительной клинико-лабораторной динамики длительность терапии должна составлять не менее 10–14 дней. При имеющем место иммунодефиците антибактериальные препараты применяются дольше, чем у пациентов с нормальным иммунным статусом. Критерием отмены антибиотиков у данной категории больных является нормализация температуры тела и устранение очага инфекции как источника бактериемии, но антибактериальная терапия продолжается еще 4–7 дней после установления этих фактов.

Адекватная антибактериальная терапия существенно улучшает прогноз при сепсисе и снижает риск развития септического шока. При тяжелом сепсисе с ПОН необходимо использование максимально эффективного антибиотика уже на первом этапе эмпирической терапии, учитывая крайне плохой прогноз и возможность быстрого прогрессирования процесса до септического шока. В таких случаях целесообразно использовать карбапенемы или комбинированную терапию.

Карбапенемы (тиенамицины), несмотря на структурное сходство с другими β -лактамными антибиотиками, обладают более высокой устойчивостью к действию β -лактамаз. Кроме того, сами способны ингибировать β -лактамазы таких микроорганизмов, как сerratия, энтеробактер, синегнойная палочка. Бактерицидное действие препаратов этой группы обусловлено ингибированием синтеза бактериальной стенки в результате ковалентного соединения с пенициллинсвязывающими белками.

Карбапенемы, в отличие от других β -лактамов, обладают постантибиотическим свойством (отсроченное возобновление роста бактерий после прекращения воздействия антибиотика) в отношении не только грамположительных, но и грамотрицательных бактерий: *E. coli*, *P. aeruginosa*, *E. cloacae*, *K. pneumoniae*. Даже цефалоспорины IV поколения не дают такого эффекта. Помимо этого карбапенемы снижают высвобождение бактериальных эндотоксинов, которые, как известно, вызывают гемодинамические расстройства вплоть до ИТШ. Важным преимуществом данной группы антибиотиков перед другими β -лактамами является очень низкая частота развития резистентности в процессе лечения. При применении карбапенемов возможна перекрестная аллергия с пенициллинами.

Карбапенемы имеют самый универсальный спектр активности, который включает в себя подавляющее большинство клинически значимых патогенных микроорганизмов (грамположительные и грамотрицательные аэробные и анаэробные микроорганизмы, в т. ч. резистентные к другим антибиотикам). Они превосходят по своей активности многие современные антибиотики, в т. ч. аминогликозиды, цефалоспорины III поколения, уреидопенициллины, монобактамы, фторхинолоны. Поэтому карбапенемы являются антибиотиками резерва, которые назначаются при тяжелых инфекциях, вызванных множественно-устойчивыми штаммами микроорганизмов, а также при смешанных инфекциях.

В настоящее время известны три представителя класса карбапенемов: имипенем, меропенем, биапенем. Имипенем — первый препарат из класса карбапенемов. Наряду с характерным для карбапенемов широчайшим спектром антибактериального действия он обладает и некоторыми недостатками, одним из которых является выраженная инактивация в организме вследствие гидролиза β -лактамного кольца энзимом почек — дегидропептидазой-1. В результате этого с мочой выделяется лишь 5–40 % введенной дозы препарата. В связи с этим имипенем применяют вместе со специфическим ингибитором почечной дегидропептидазы — циластином (комбинация имипенема с циластином в соотношении 1:1 выпускается под торговым названием тиенам). Другим недостатком является нейротоксичность — повышение судорожной готовности, что ограничивает его применение у больных с поражением ЦНС.

Вторым представителем группы карбапенемов является меропенем. В отличие от имипенема он не разрушается дегидропептидазой почек. Кроме того, меропенем не обладает нейротоксическим свойством и с успехом назначается больным с инфекцией ЦНС. Спектр действия меропенема аналогичен имипенему, хотя первый превосходит по активности имипенем в отношении грамотрицательных бактерий, но несколько уступает ему в отношении стафилококков.

Биапенем в настоящее время проходит испытания и еще не применяется в клинической практике.

Несмотря на очевидные преимущества карбапенемов в лечении больных сепсисом, можно также проводить сочетанную терапию в таких случаях аминогликозидами и β -лактамными антибиотиками. Аминогликозиды являются важной группой лекарс-

твенных средств и могут быть использованы для лечения больных с различными инфекциями. Общее название аминогликозиды определяется наличием в их молекуле аминоксахаров, соединенных гликозидной связью. Аминогликозиды действуют внутри клетки, связываясь с рибосомами и нарушая в пептидных цепях аминокислотную последовательность. Образующиеся аномальные белки губительны для микроорганизмов.

Различают четыре поколения аминогликозидов (табл. 1.77). Аминогликозиды характеризуются широким спектром антибактериального действия. Активны в отношении грамотрицательных бактерий кишечной группы, *H. influenzae*, клебсиелл, бруцелл. Стрептомицин и канамицин активны в отношении микобактерий туберкулеза. Аминогликозиды II и III поколения действуют также на синегнойную палочку, стафилококки, включая пенициллинорезистентные и некоторые метициллинорезистентные штаммы. К аминогликозидам умеренно чувствительны гонококки, менингококки, стрептококки. Аминогликозиды часто используются в комбинации с β -лактамами вследствие их синергизма. Для лечения больных с тяжелыми инфекциями, обусловленными *P. aeruginosa*, аминогликозиды дополняют β -лактамами, обладающими антисинегнойной активностью.

Таблица 1.77

Классификация аминогликозидов

Группы	Представители
I поколение	Стрептомицин Канамицин Неомицин Мономицин (снят с производства)
II поколение	Гентамицин Тобрамицин Сизомицин
III поколение	Амикацин Нетилмицин
IV поколение	Изепомидин

Аминогликозиды II и III поколений в ряде случаев можно применять для лечения бактериальных менингитов, в основном у новорожденных, ввиду их лучшего прохождения через ГЭБ у больных данной возрастной группы. Эту группу аминогликозидов используют и при лечении больных сепсисом, вызванным грамотрицательными бактериями, в комбинации с β -лактамами.

Аминогликозиды II и III поколений обычно не показаны в лечении больных с неосложненными инфекциями мочевыводящих путей, т. к. возможно использование других, менее токсичных антибиотиков. Однако при осложненных инфекциях мочевыводящих путей аминогликозиды могут быть применены в лечении благодаря своим фармакокинетическим особенностям (накопление в корковом веществе почек, медленная экскреция, высокие концентрации в моче).

Необходимо отметить, что для аминогликозидов характерна высокая частота побочных реакций, таких как ототоксичность (вестибулотоксичность и кохлеатоксичность), нефротоксичность, нервно-мышечная блокада. В связи с этим при применении аминогликозидов необходим лекарственный мониторинг, особенно у маленьких де-

тей, при имеющей место почечной недостаточности, дегидратации, ожогах, ожирении, гипокалиемии, ботулизме, миастении, у лиц пожилого возраста. Кроме того, аминогликозиды должны назначаться строго по показаниям, недопустимо превышение максимальной суточной дозы. Данная группа антибиотиков должна применяться не более 7–10 дней (по жизненным показаниям — до 14 дней), повторные курсы можно проводить не ранее чем через 4–6 нед. При использовании аминогликозидов необходим контроль функции почек и слуха каждые 3–4 дня. Побочные эффекты аминогликозидов усиливаются при сочетании с полимиксином В, амфотерицином В, ристоцетином, фуросемидом и другими препаратами.

Ряд антибиотиков, широко использовавшихся ранее в качестве средств эмпирической терапии, утратили свое значение в настоящее время. Это, прежде всего, антипсевдомонадные пенициллины (карбенициллин, тикарциллин, пиперациллин, азлоциллин, мезлоциллин), ранние аминогликозиды (гентамицин, тобрамицин), цефалоспорины II поколения, тетрациклины. В последние годы тенденции антибиотикорезистентности существенно ограничивают использование с этой целью также цефалоспоринов III поколения, назначение этих препаратов оправдано исключительно при установленной к ним чувствительности возбудителя. В случае ангиогенного (катетерного) сепсиса, в этиологии которого преобладают стафилококки, наиболее надежным режимом терапии являются гликопептиды (ванкомицин). В последние годы стали доступны препараты нового класса оксазолидинонов (линезолид), не уступающие ванкомицину в активности против грамположительных микроорганизмов и обладающие сходной клинической эффективностью.

Основой профилактики является лечение хронических очагов инфекции, иммунодефицитных состояний, а также строгое соблюдение правил асептики при различных парентеральных вмешательствах. Из средств специфической профилактики возможно использование противопневмококковой вакцины, стафилококкового анатоксина.

1.6. Хламидиозы

К концу XX в. хламидийная инфекция стала актуальной проблемой в различных разделах медицины. Сегодня врачи многих специальностей в практической работе встречаются с заболеваниями, обусловленными хламидиями. В настоящее время с ней связывают заболевания мочеполовых органов, глаз, суставов, респираторные поражения и ряд системных проявлений. Исследования и клинические наблюдения показывают, что эта инфекция может явиться причиной бесплодия, снижения рождаемости, вызывать осложнения беременности, болезни новорожденных и детей раннего возраста. Проведенные исследования рядом ученых в последние годы позволили связать с хламидиями целый ряд заболеваний, при которых этиология оставалась неясной.

Таксономия хламидий до недавнего времени основывалась на анализе отдельных фенотипических, культуральных и морфологических признаков. Открытие новых микроорганизмов с характерным для хламидий циклом развития параллельно с исследованиями генома ранее известных представителей рода *Chlamydia* привело к необходимости пересмотра классификации и номенклатуры порядка *Chlamydiales*.

Согласно новому определению, предложенному в 1999 г. К. D. E. Everett, порядок *Clamydiales* включает облигатные внутриклеточные бактерии, которые имеют сходный

с хламидийным цикл развития, характеризуются наличием грамположительных или грамотрицательных инфекционных элементарных телец и обладают не менее 80%-ной гомологией по последовательности 16S и 23S рРНК генов. Это стало возможным благодаря применению методов рестрикции и молекулярной гибридизации и филогенетического анализа первичной структуры генов 16S и 23S рРНК различных представителей порядка *Chlamydiales*.

Род *Chlamydia* до недавнего времени включал все известные виды хламидий. В соответствии с измененной классификацией у данного рода имеется только три вида: *C. trachomatis*, *C. muridarum* и *C. suis*. Большинство штаммов рода *Chlamydia* обладает сходными по структуре экстрахромосомными элементами. Важнейшей фенотипической особенностью представителей этого рода является способность накапливать гликоген во включениях (И. А. Эйдельштейн, 1999). Из трех видов, входящих в род *Chlamydia*, только *C. trachomatis* может вызывать заболевания у человека (табл. 1.78).

Таблица 1.78

Заболевания, вызываемые представителями рода *Chlamydia*

Возбудитель, серовары	Заболевания
<i>C. suis</i>	Заболевания у животных (конъюнктивит, энтерит, пневмония)
<i>C. muridarum</i>	Заболевания у грызунов
<i>C. trachomatis</i> 1-й биовар (серовары А–К, Ba, Da и Ia) 2-й биовар (серовары L ₁ , L ₂ , L _{2a} , L ₃)	Трахома Урогенитальный хламидиоз и его осложнения (пельвиоперитонит, перигепатит и др.), эндокардит, болезнь Рейтера Конъюнктивит с включениями, средний отит, ринит, назофарингит, евстахиит, пневмонии у детей Конъюнктивит с включениями у взрослых Лимфогранулема венерическая

Согласно новой классификации, *C. trachomatis* является исключительно паразитом человека. Различные штаммы *C. trachomatis* способны вызывать трахому (в последние годы в Республике Беларусь встречаются только завозные случаи заболевания), урогенитальные заболевания, некоторые формы артрита, конъюнктивита и пневмонию у новорожденных (см. табл. 1.78). 18 сероваров *C. trachomatis* объединены в два биовара.

В род *Chlamydophilia* вошли уже хорошо известные виды *Chlamydophilia psittaci* (прежнее название — *Chlamydia psittaci*), *Chlamydophilia pneumoniae* (прежнее название — *Chlamydia pneumoniae*) и *Chlamydophilia pecorum* (прежнее название — *Chlamydia pecorum*), а также *Chlamydophilia abortus*, *Chlamydophilia caviae* и *Chlamydophilia felis*, которые выделены в самостоятельные виды из *Chlamydia psittaci*. Представители данного рода вызывают целый ряд заболеваний у человека (табл. 1.79).

Из перечисленных видов наибольшее значение в инфекционной патологии человека имеют *Chlamydophilia psittaci* и *Chlamydophilia pneumoniae*. *Chlamydophilia abortus* может вызывать спонтанные аборты у женщин, главным образом работающих в сельскохозяйственном производстве на свиноводческих фермах.

Таблица 1.79

Заболевания, вызываемые представителями рода *Chlamydophila*

Возбудитель	Заболевания
<i>C. psittaci</i>	Пситтакоз
<i>C. pneumoniae</i>	Пневмохламидиоз
<i>C. pecorum</i>	Заболевания только у животных
<i>C. abortus</i>	Спорадические аборт у женщин
<i>C. caviae</i>	Заболевание только у животных
<i>C. felis</i>	Конъюнктивиты у кошек, в ряде случаев — у человека

Chlamydophila felis в ряде случаев вызывает конъюнктивиты у людей, содержащих кошек.

Недавно описанные хламидиоподобные бактерии (И. А. Эйдельштейн, 1999) вошли в состав трех новых семейств: *Parachlamydiaceae*, *Simkaniaceae* и *Waddliaceae* порядка *Clamydiales*. Полных сведений о роли представителей данных семейств в патологии человека пока нет, однако проведенные исследования уже указывают на их возможность вызывать заболевания у человека (табл. 1.80). В частности, *P. acanthamoebae* и *S. negevensis* вызывают внезапные лихорадки у людей, причем *P. acanthamoebae* у лиц, болеющих амебиазом, за счет возможности длительно находиться в вегетативных формах амёб.

Таблица 1.80

Заболевания, вызываемые представителями родов *Parachlamidia*, *Simkaniaceae*, *Waddliaceae*

Возбудитель	Заболевания
<i>P. acanthamoebae</i> Род <i>Parachlamidia</i>	Внезапные лихорадки у людей
<i>S. negevensis</i> Род <i>Simkaniaceae</i>	Внезапные лихорадки у людей, достаточно широко распространен у людей
<i>W. chondrophila</i> Род <i>Waddliaceae</i>	Вызывает аборт у животных, открыт недавно, данных о заболеваниях у людей нет

Таким образом, хламидийная инфекция занимает значительное место в патологии человека.

1.6.1. Урогенитальный хламидиоз

Этиология. *C. trachomatis* может размножаться только в живой клетке, в которую она попадает путем фагоцитоза. Хламидии чрезвычайно адаптированы к внутриклеточному существованию, что, вероятно, развилось у них как защитный механизм против действия фагоцитарной системы хозяина, направленной на их уничтожение. Длительное время считалось, что хламидии имеют характерный дефект ряда ферментных систем и не способны самостоятельно окислять глутамин и пируват, а также осуществлять фосфорилирование и эффективное окисление глюкозы. Предполагалось также, что

хламидии являются облигатными внутриклеточными энергетическими паразитами, использующими метаболическую энергию эукариотической клетки с помощью АТФ и других макроэргических соединений. В настоящее время анализ генома показал, что хламидии способны синтезировать АТФ, хотя и в незначительных количествах, путем гликолиза и расщепления гликогена. Гликолитический цикл редуцирован, поскольку отсутствуют некоторые ферменты. Он компенсируется через пентозо- и гексозофосфатные шунты. Хламидии в процессе приспособления к внутриклеточному паразитизму выработали уникальные структуры и биосинтетические механизмы, не имеющие аналогов у других бактерий. Безусловно, почти полное отсутствие биохимического механизма, обеспечивающего энергией, обрекает их на внутриклеточное существование.

Две отличающиеся формы микроорганизма обозначают как элементарные и ретикулярные (инициальные) тельца. Размер инициальных телец 800–1200 нм, они малоинфекционны и представляют собой внутриклеточные репродуктивные формы, окрашивающиеся по Гимзе в голубоватый цвет.

Проникновение элементарных телец в клетки хозяина осуществляется посредством фагоцитоза. Доказательств того, что АТФ использует активную транспортную систему, нет. Проникновение элементарных телец в клетку сопровождается разрушением оболочки, в результате чего происходит размягчение клеточных стенок. Присутствие инфекционных частиц в фагосоме не сопровождается расщеплением лизосом, как при обычном фагоцитозе. Этот процесс управляется самими хламидиями, поскольку показано, что если в результате фагоцитоза захватываются хламидии, убитые нагреванием, то сливания лизосом не происходит. Неспециализированные клетки (не способные к активному фагоцитозу) стимулируются хламидиями таким образом, чтобы они их захватывали.

Элементарные тельца располагаются в вакуоли, окруженной дериватной мембраной, защищающей их от действия лизоцимов. В отличие от вирусов хламидии не имеют эклипс-фазы. Далее элементарные тельца увеличиваются и образуют метаболически активные инициальные тельца. Во время этой фазы частицами осуществляется активная выработка ДНК из хромосом. При этом используется ДНК-зависимая РНК-полимераза, содержащаяся в элементарных тельцах. В них также находят и рибосомную тРНК. Этот процесс длится 7–10 ч, во время которого фагосомы движутся к ядрам клеток хозяина. Образованные таким образом инициальные тельца подвергаются бинарному делению и образуют новые инициальные тельца. На образование нового поколения телец требуется 2–3 ч. Механизм бинарного деления пока не совсем ясен. Считается, что больше всего доказательств имеется в пользу образования перекрестных стенок, поскольку было показано наличие электронных мостиков между крупными клетками, только что закончившими деление.

Геном хламидии имеет небольшой. Он состоит из хромосомы, содержащей 1 042 519 пар оснований (58,7 %), и плазмиды, имеющей в своем составе 7493 пар оснований. Сходство с ранее исследованными белками других бактерий помогло определить функциональное назначение 604 (68 %) кодируемых белков. 35 (4 %) белков были сходны с белками, имеющимися у других бактерий. В 255 (28 %) белках последовательности были непохожи на ранее изученные. Их анализ показал, что 256 (29 %) хламидийных белков группируются в 58 семейств в пределах генома. Сходное группирование белков имеет место у бактерий с небольшим геномом, таких как микоплазмы и *Haemophilus influenzae*.

Эпидемиология. Источником инфекции является больной с манифестной или бессимптомной формой острого либо хронического заболевания.

Механизм передачи — контактный, реализуется половым (при генитально-генитальных, генитально-анальных и генитально-оральных контактах) и неполовым (бытовое заражение) путями. Восприимчивость к урогенитальному хламидиозу наиболее высокая у лиц с иммунодефицитами.

C. trachomatis часто выделяют при воспалительных заболеваниях половых органов. Полагают, что хламидиями инфицировано от 500 млн до 1 млрд человек. Частота инфицирования гинекологических больных составляет 4–30 %. При наличии сальпингоофорита она равна 20–30 %, кольпита — 10 %, эндоцервицита — 4 %.

Частота обнаружения хламидий у мужчин с негонококковыми уретритами в США составляет 30–50 %. При этом распространенность урогенитального хламидиоза у молодых мужчин составляет 3–5 % среди наблюдаемых в обычных медицинских учреждениях, более 10 % среди военнослужащих, не имеющих никаких признаков заболевания, 15–20 % среди наблюдаемых в кожно-венерологических клиниках. Хламидийная инфекция прямой кишки выявляется у 4–7 % мужчин-гомосексуалистов. По данным ВОЗ, частота выявления хламидийной инфекции в различных социальных группах населения Европы не уступает, а по некоторым категориям и превосходит американские данные.

По данным литературы, хламидиозом поражено 30–60 % женщин, страдающих негонококковыми воспалительными заболеваниями мочеполовых органов. Однако за медицинской помощью обращаются лишь больные с выраженными клиническими проявлениями этой инфекции. В связи с этим число больных и носителей этих возбудителей значительно больше.

Патогенез. Патогенез хламидийной инфекции остается еще не до конца изученным. Однако анализ научной информации о клинко-эпидемиологических проявлениях известных форм воспалительных процессов в мочеполовых органах, вызываемых хламидиями, сведения о некоторых показателях реактивности инфицированного организма, результаты экспериментального моделирования на животных и данные о биологических особенностях этиологического агента позволяют представить отдельные этапы и последовательность развития патологического процесса, а также выявить наиболее актуальные вопросы патогенеза.

В литературе сведения о патоморфологических проявлениях урогенитальной инфекции у мужчин немногочисленны. Излюбленным местом обитания хламидий являются клетки цилиндрического эпителия, выстилающие мочеполовые органы. Однако отмечено, что как клетки цилиндрического эпителия, так и клетки многослойного плоского эпителия могут превращаться в клетки-мишени, претерпевая при этом аутолитические изменения. Процесс сопровождается накоплением хламидий как в мембранных отсеках, так и непосредственно в цитоплазме.

В настоящее время не полностью охарактеризованы изменения, происходящие в ткани предстательной железы, семенных пузырьков, семенного канатика, яичка и его придатков. Рядом авторов при оценке морфологических изменений в месте локализации хламидий было отмечено, что картина воспаления выражается в деструктивном изменении разрыхленного эпителия. Рано или поздно происходит десквамация эпителия вплоть до субэпителиальной стромы.

Установлено, что воспалительный процесс при хламидиозе проявляется в утолщении покровного эпителия за счет пролиферации и метаплазии цилиндрического эпителия на отдельных участках в многослойный плоский. Отмечается присутствие периваскулярных очаговых инфильтратов, состоящих из лимфоцитов, гистиоцитов,

плазматических клеток и фибробластов, которые при длительном воспалительном процессе приводят к образованию фиброзных изменений слизистой оболочки. При этом многие сосуды стромы сужаются вплоть до полной их облитерации, стенки сосудов фибротизируются. Происходит нарушение местного питания тканей, что еще больше утяжеляет процесс.

При цитоморфологическом исследовании урогенитального мазка у подавляющего большинства пациентов выявляются патоморфологические изменения эпителиально-го слоя:

- эпителиальные клетки располагаются пластами, резко вакуолизированы;
- ядра их вытянуты, не равномерны по величине и форме;
- ядерно-цитоплазматический коэффициент смещен в сторону ядра, ядра пикнотичны, в некоторых полях зрения может отмечаться многоядерность.

Среди пластов цилиндрических клеток встречаются клетки метаплазированного эпителия, которые утратили свою мономорфность, отличаются широким диапазоном величины и формы. Ядра таких клеток округлые и гиперхромные, слишком крупные по отношению к размерам нормальной клетки и ядра. Цитоплазма клеток широкая; нередко обнаруживаются клеточные элементы лимфоидного ряда, полинуклеары, тучные клетки, фагоциты.

Многие эпителиальные клетки имеют дистрофические изменения: большое количество вакуолей различных размеров как в цитоплазме, так и в ядре.

Таким образом, входными воротами при урогенитальном хламидиозе служат мочеполовые органы человека. Необходимым условием возникновения инфекционного процесса является проникновение и размножение в эпителиальных клетках слизистой оболочки мочеполовой системы. В соответствии с преимущественным тропизмом возбудителя к столбчатому эпителию первичный очаг инфекции развивается, как правило, в мочеиспускательном канале и шейке матки, нередко являясь источником восходящей инфекции половых органов и экстрагенитальных инфекций различной локализации. Вступая во взаимодействие с чувствительными клетками, хламидии проявляют себя активными паразитами, используя различные факторы патогенности. Адсорбционная активность возбудителя определяется специфическими поверхностными термолабильными эффекторами, расположенными на строго локализованных участках мембраны клеточной стенки. Эти эффекторы, очевидно структурно связанные с типоспецифическими хламидийными антигенами, комплементарны клеточным рецепторам, отличающимся по своей химической структуре у различных представителей этих микроорганизмов.

Проникнув в клетку, жизнеспособные хламидии проявляют строго специфическую активность, направленную против слияния лизосом с окружающей их фагоцитарной вакуолью, ограниченной мембраной — участком цитоплазматической мембраны клетки, отделившимся при поглощении возбудителя инфекции. Хламидии, таким образом, исключают важнейший защитный механизм клетки хозяина, обеспечивая себе возможность дальнейшего размножения в цитоплазматическом включении. В инфицированной клетке происходят определенные биохимические сдвиги, направленные на обеспечение воспроизводства паразита, который до завершения своего развития достаточно щадяще подавляет собственный метаболизм хозяина. В этот же период, по-видимому не без влияния токсичных продуктов метаболизма микроорганизма, начинают прогрессировать дегенеративные изменения клетки.

При инфицировании хламидиями мочеполовых органов может реализоваться и персистентный, и цитотоксичный механизм повреждения клеток. В первом случае воз-

никает равновесие между потребностями паразита и хозяина. Возбудитель инфекции умеренно размножается в цитоплазматическом включении, а клетка не утрачивает способности к воспроизводству. В результате образующиеся дочерние клетки и их генерации могут оказаться как инфицированными, так и свободными от микроорганизма. В патогенезе урогенитального хламидиоза помимо непосредственного повреждающего действия возбудителя на эпителий, выстилающий мочеполовые пути, продуктов аутолиза разрушенных клеток на микроокружение, повреждения окружающих тканей гидролитическими лизосомными ферментами, выбрасываемыми из инфицированных клеток в период размножения микроорганизма, определенное значение имеет и токсическая активность, свойственная хламидиям.

В результате размножения возбудителя и его патогенного действия развивается патологический процесс, отражающий в своей динамике уровень местных и общих защитных компенсаторных реакций макроорганизма. На месте первичного очага возникает отек и гиперемия слизистой оболочки, нарушается целостность эпителиального слоя с частичной десквамацией эпителия, определяется лейкоцитарная, преимущественно нейтрофильная, а затем и лимфоидная субэпителиальная и более глубокая инфильтрация, формируется воспалительный экссудат, возникают функциональные нарушения. Локализация, степень выраженности и длительность этих патологических проявлений, а также их последствий определяют клиническую симптоматику и отражают форму инфекционного процесса и характер течения болезни. Хламидийная урогенитальная инфекция редко ограничивается первичным очагом. Основной путь захвата новых территорий — последовательное поражение эпителиальных покровов слизистой оболочки мочеполовых органов при трансканаликулярном восходящем распространении инфекции из шейки матки по эндометрию в маточные трубы и далее через брюшное отверстие маточной трубы в брюшную полость. Хламидии, распространяясь таким путем, определяют и топографию вызываемой патологии — эндометрит и сальпингоофорит.

Клиника урогенитального хламидиоза у женщин

В настоящее время *C. trachomatis* признана возбудителем многочисленных акушерских и гинекологических воспалительных заболеваний. Поражения, обусловленные *C. trachomatis*, все чаще регистрируются у новорожденных, оказывают негативное влияние на репродуктивное здоровье и часто являются причиной бесплодия.

Клинические проявления хламидийной инфекции у женщин разнообразны. Нередко отмечается и бессимптомное течение инфекции. В этой связи необходимо отметить, что широко распространена тенденция оценивать урогенитальные хламидиозы у женщин, особенно при инфицировании хламидиями нижних отделов мочеполовой системы, как, в основном, бессимптомную инфекцию. Это основывается на данных венерологических учреждений, где женщин (пока еще крайне редко) обследуют как предполагаемый источник манифестной хламидийной инфекции лечатых мужчин. И действительно, у этих пациенток часто устанавливают бессимптомное течение инфекции или выявляют такие симптомы, которым женщины не придают значения. В то же время инфицированные хламидиями женщины, обратившие внимание на появление симптомов заболевания мочеполовых органов, обычно не связывают это с венерической инфекцией и первично обращаются за медицинской помощью в гинекологические учреждения. Там, как правило, не проводят этиологическую диагностику хламидийной инфекции, которая обычно маскируется диагнозом неспецифического воспалительного процесса соответствующей локализации.

Это обстоятельство следует учитывать при объективной оценке частоты и взаимосвязей манифестно и бессимптомно протекающей хламидийной инфекции, тем более что, по данным целенаправленного обследования пациенток гинекологических клиник, хламидийные цервициты с выраженными клиническими симптомами были диагностированы у 19 % больных, а острые сальпингиты той же этиологии — у 20 %.

Хламидийный уретрит. Впервые хламидий из уретры женщин выделили Е. М. Dunlop и соавт. (1972). Хламидийный уретрит обычно сопровождается незначительными субъективными жалобами. При появлении зуда в мочеиспускательном канале, боли в начале мочеиспускания и учащенных позывов обнаруживают легкое раздражение наружного отверстия канала, а также скудные, почти бесцветные выделения, выявляемые чаще после массажа. Эти явления обычно кратковременны, но у подавляющего числа обследованных в период ремиссии при уретроскопии определяются изменения слизистой оболочки мочеиспускательного канала (мягкий инфильтрат, остаточные явления мягкого инфильтрата, грубые складки слизистой оболочки и т. п.).

Нередко хламидийному уретриту сопутствует парауретрит той же этиологии. Хронический воспалительный процесс в парауретральных протоках определяют по гиперемии их устьев и слизистому или слизисто-гнойному содержанию, выдавливаемому в виде капли.

Хламидийный бартолинит. Хламидийный бартолинит в основном протекает вяло, малосимптомно, не сопровождаясь определенными жалобами, способными указывать на локализацию воспалительного процесса. Хламидии, как правило, размножаются в покровном столбчатом эпителии выводных протоков больших желез (бартолиновых) преддверия влагалища. Часто признаком поражения протока является обнаруживаемое при осмотре гиперемированное пятно величиной с горошину с центральной темно-красной точкой, соответствующей устью выводного протока железы.

При пальпации воспаленной большой железы преддверия влагалища из устья выводного протока удается выдавить каплю слегка мутноватой слизи. При закрытии выводного протока он превращается в большую кисту, наполненную прозрачной жидкостью. Обычно воспалительные явления в окружающих тканях не выявляются, но в некоторых случаях хламидийного бартолинита воспалительный процесс распространяется и на окружающие ткани, что приводит к образованию болезненного инфильтрата величиной со сливу и даже куриное яйцо, расположенного сбоку, у входа во влагалище. На основании результатов бактериологических исследований можно полагать, что наиболее тяжелые формы бартолинита возникают при смешанной инфекции, чаще хламидийно-гонококковой природы.

Хламидийный вагинит. Первичный хламидийный вагинит является редким проявлением хламидийной инфекции и практически не встречается у женщин репродуктивного возраста с нормальной гормональной активностью. Хламидии не способны размножаться в нормально функционирующем ороговевшем плоском поверхностном эпителии влагалища и в свободном состоянии (вне клетки) проявляют высокую чувствительность к кислой реакции содержимого влагалища.

В этих условиях, по-видимому, может возникать вторичный хламидийный вагинит — на фоне эндоцервицита, в результате мацерирующего действия выделений из канала шейки матки, а также других факторов (травмы, снижение эстрогенной активности и др.) на эпителий влагалища. Хламидийный вагинит может развиваться у детей (вульвовагинит), пожилых женщин, а также во время беременности — при структурно-функциональных изменениях эпителия, связанных с особенностями гормонального

статуса. Больные обычно жалуются на выделения из влагалища, ощущение жжения, зуд. Слизистая оболочка влагалища гиперемирована, отечна. Между складками определяется скопление отделяемого различного вида. Характер и длительность заболевания обычно зависят от инфекции, протекающей в шейке матки, мочеиспускательном канале, преддверии влагалища, бартолиновых железах.

Хламидийный цервицит. Хламидийный цервицит является наиболее распространенным первичным проявлением хламидийной урогенитальной инфекции у женщин, протекающей в форме эндоцервицита.

Заболевание часто не вызывает жалоб. Иногда больные обращают внимание на появившиеся выделения из влагалища, редко отмечают неопределенную тянущую боль внизу живота.

Воспалительный процесс в канале шейки матки, в столбчатом эпителии которого происходит размножение хламидий, сопровождается слизисто-гнойным отделяемым.

Острые цервициты характеризуются закупоркой шеечного канала, эритемой, появлением патологического экссудата. Выделения мацерируют многослойный сквамозный эпителий слизистой оболочки влагалищной части шейки матки, вызывают его частичную десквамацию. Шейка матки становится отечной, гиперемированной, вокруг наружного отверстия канала шейки матки образуются эрозии, часто в виде красного венчика, наблюдается эктопия столбчатого эпителия, перемещающегося из канала. При длительно протекающих хламидийных цервицитах нередко гипертрофические эрозии, выявляемые у 82 % инфицированных хламидиями женщин. В некоторых случаях в области зева обнаруживаются и везикулы размером с просыаное зерно, наполненные мутным содержимым.

Для хламидийных цервицитов также характерно образование в слизистой оболочке, обычно в области зева, лимфоидных фолликулов. Важно подчеркнуть в этой связи, что фолликулярный цервицит совершенно нехарактерен для инфекций, вызываемых *N. gonorrhoeae* или *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*.

У женщин, вступивших в половую связь с мужчинами, у которых наблюдались негонококковые уретриты с положительными реакциями на хламидии, гипертрофические эндоцервикальные поражения встречаются чаще, чем в случаях без хламидий. Если симптомы цервицита выражаются отеком зоны, покрытой плоским эпителием, и сопровождаются появлением слизисто-гнойного экссудата, то в таких случаях отмечается частая взаимосвязь между цервицитами и высокой вероятностью выделения *S. trachomatis*. После 3 нед. лечения тетрациклином большинство гипертрофических эрозий превращается в простые, а слизисто-гнойный экссудат становится слизистым.

Хламидийная инфекция шейки матки может характеризоваться и признаками неспецифического воспаления, не обязательно сопровождаемая образованием гипертрофических эрозий, лимфоидных фолликулов и слизисто-гнойного отделяемого. В ряде случаев при персистентной хламидийной инфекции канала шейки матки, кроме обнаружения возбудителя различными лабораторными методами, не удастся выявить (в момент обследования) каких-либо клинических признаков заболевания.

Проблема клинического диагноза осложняется трудностями, возникающими на практике и связанными с такими вопросами, как состояние шейки матки до начала инфекции, течение родов, применение противозачаточных препаратов и приспособлений. Множество других факторов, кроме инфекционных агентов, может оказывать влияние на состояние шейки матки. Лишь в тех случаях, когда исключены другие инфекции и исследованы критерии, по которым оценивают влияние других факторов,

становится очевидной взаимосвязь между клиническими цервицитами и *C. trachomatis*. Нет сомнений, что хламидии действительно могут вызывать цервициты, но с учетом всех факторов окончательно их роль может быть установлена только после лабораторного исследования.

Хламидийный эндометрит. Хламидийный эндометрит — наименее изученная форма хламидийной инфекции.

Острый хламидийный эндометрит впервые был выявлен у больных цервицитом той же этиологии. Было показано, что хламидии проникают в полость матки из канала шейки, последовательно инфицируя выстилающий матку эпителиальный слой.

Хламидийный эндометрит протекает с жалобами больных и клиническими симптомами, устанавливаемыми при эндометритах другой этиологии. У больных внезапно повышается температура тела до 38–39 °С, определяется лейкоцитоз, увеличение СОЭ. Возникает усиливающаяся боль внизу живота, нарушаются сроки менструации, отмечаются интенсивные слизисто-гнойные выделения из канала шейки матки. При гинекологическом исследовании матка болезненна. Нередко наблюдается хроническое течение воспалительного процесса и последовательное поражение маточных труб.

Учитывая относительно высокую частоту хламидийных сальпингитов, чем острых эндометритов, а также каналикулярный путь распространения хламидий из канала шейки матки по эндометрию в маточные трубы, есть все основания полагать, что острый эндометрит не является единственной клинической формой, отражающей воспалительный процесс, который вызывают хламидии, проникшие в матку. По всей вероятности, восхождение инфекции в матку может происходить и без резко выраженных симптомов, а воспалительный процесс может быть ограниченным и нередко исчезать спонтанно — в период отторжения функционального слоя эндометрия при менструации.

Хламидийный сальпингит. Хламидийный сальпингит является наиболее частым проявлением восходящей хламидийной инфекции.

Сальпингит представляет собой серьезное заболевание. Кроме ущерба здоровью всего организма, развивающаяся непроходимость маточных труб может привести к бесплодию и повышает возможность наступления трубной беременности.

Патологический процесс, развивающийся при сальпингитах, вызванных хламидиями, исследован еще недостаточно. При изучении экспериментальной инфекции хламидиями у обезьян установлено, что микроорганизмы, вызывающие сальпингиты, распространяются по маточным трубам из нижних отделов полового тракта. Подтверждением этого являются данные о том, что сперматозоиды служат переносчиками хламидий и способствуют распространению микроорганизмов в брюшную полость.

Больные сальпингитами предъявляют жалобы на боль внизу живота, выделения из влагалища, нарушения менструального цикла, дизурические явления. Боль носит тупой характер, усиливается при физическом напряжении, во время менструации, при затрудненной дефекации, при гинекологическом исследовании. Иногда вследствие перистальтики труб возникает как бы самопроизвольная боль с иррадиацией в бедро. У больных повышается температура тела до 38–39 °С, возникают лейкоцитоз, увеличение СОЭ.

Установлено, что хламидийная инфекция поражает прежде всего слизистую оболочку, что выражается гиперемией, отеком и усиленной секрецией. При катаральном сальпингите труба отечна, равномерно утолщена, иногда пальпируется при гинекологическом исследовании. В ее просвете скапливается серозно-гнойная жидкость, нередко образующая внутренние спайки. При прогрессировании процесса складки слизистой оболочки отекают, препятствуя прохождению секрета, который при закрытии

воронки растягивает стенки трубы, образуя гидросальпинкс или, при гнойном содержимом трубы, пиосальпинкс. В этот период выявляют утолщение трубы до значительных размеров и ее колбасообразную или опухолеподобную форму. При хламидийной инфекции так же, как при гонорее, нередко наблюдается двустороннее поражение маточных труб. При распространении инфекции через брюшное отверстие маточной трубы обычно поражается и яичник.

Следует отметить, что при хламидийном сальпингите могут поражаться и другие органы как за счет каналикулярного распространения инфекции через брюшное отверстие маточных труб, так и в результате последовательного поражения всех слоев их стенки, а затем и брюшины.

Хламидийные сальпингиты могут привести к непроходимости маточных труб. Однако частота подобных осложнений еще не установлена. Не вызывает сомнения, что последствием любой формы хламидийного сальпингита может явиться и трубная беременность, требующая, как правило, удаления трубы.

Хламидийный сальпингоофорит. При хламидийном поражении верхних отделов урогенитального тракта у женщин в процесс вовлекаются не только маточные трубы, но и яичники. При сальпингоофорите больные наиболее часто отмечают ноющую боль внизу живота и в крестцовой области, которая усиливается при напряжении брюшной стенки, нередко кровотечения в межменструальный период. Характер патологического процесса в яичнике при восходящей хламидийной инфекции неясен. Мы полагаем, что помимо поверхностных поражений, приводящих к сращениям с окружающими тканями и органами, воспалительный процесс может распространяться и в глубь яичника, повреждая его внутреннюю структуру.

У женщин с урогенитальным хламидиозом лапароскопически определялись гиперемия и отек маточных труб, наличие серозного или гнойного экссудата в дугласовом пространстве, желатиноподобные или фиброзные плотные спайки в брюшной полости, наличие пиосальпинкса, абсцесса в малом тазу, окклюзия маточных труб, выделение экссудата из фимбриального отдела маточных труб.

Хламидийный пельвиоперитонит. Хламидийный пельвиоперитонит является, по-видимому, частым, но мало изученным осложнением сальпингита и сальпингоофорита. Описаны случаи хламидийного сальпингита и перитонита, возникавших после аборта по медицинским показаниям или аппендэктомии в результате активации бессимптомной урогенитальной инфекции.

В острой стадии болезни на фоне жалоб, характерных для сальпингита, внезапно возникает резкая боль, вначале локализующаяся внизу живота. У больных определяют напряжение брюшной стенки, положительный симптом Щеткина, повышение температуры тела до 38–40 °С, учащенный пульс, выраженный лейкоцитоз, увеличенную СОЭ. Нередко отмечается задержка стула, метеоризм.

Помимо мочеполовой брюшины могут поражаться и другие ее участки. С помощью лапароскопии и четкой этиологической диагностики установлено частое сочетание острого хламидийного перитонита и острого фибринозного перигепатита, определяемое зарубежными авторами как синдром Фитц-Хью—Куртиса. Острые перигепатиты характеризуются болезненными явлениями в правой верхней части живота, обычно проявляющимися внезапно и сопровождающимися напряженностью в правом верхнем квадранте. На ранних стадиях синдрома могут развиваться ограниченные перитониты в брюшине, покрывающей переднюю поверхность печени, затем могут образоваться спайки. Иногда показатели функциональных проб печени могут отклоняться от нормы.

Хламидиоз прямой кишки. Отмечена возможность заноса хламидии с отделяемым из шейки матки в прямую кишку. Хламидийный проктит часто характеризуется клинически бессимптомным течением и определяется при обследовании с помощью лабораторных методов выявления хламидии.

Клиника урогенитального хламидиоза у мужчин

Известно, что урогенитальный хламидиоз у мужчин не имеет специфических клинических проявлений. В настоящее время нет единой точки зрения по ряду клинических проявлений урогенитального хламидиоза. К примеру, уретральный «абактериальный» лейкоцитоз, объявленный в последней четверти прошлого века специфическим признаком хламидийной инфекции, до сегодняшнего дня пассивно курсирует из одной научной статьи в другую, мобилизуя, вероятно, все большее число своих сторонников. При этом не обращается внимание на сформировавшееся противоречие, когда «абактериальный» лейкоцитоз как признак активности возбудителя соседствует с другим термином, отображающим иное его состояние — персистенцию. Чаще всего выраженная лейкоцитарная реакция указывает на присутствие иного возбудителя, не способного, как хламидии и другие внутриклеточные микроорганизмы, спрятаться за трехслойную мембрану фагосомы. В случаях повышенного количества лейкоцитов в мазке, взятом из уретры, при видимом отсутствии какой-либо микрофлоры, более углубленном исследовании урогенитального тракта с применением новых методов и оборудования удастся найти не один, а десяток микроорганизмов, способных явиться причиной лейкоцитарной реакции (Ю. А. Бажин, 1999).

Обычно клиническая картина хламидиоза проявляется симптомами, которые характерны для поражения той или иной функциональной системы организма. Несмотря на то что научные исследования патогенного влияния хламидийной инфекции на урогенитальные органы мужчин ведутся не одно десятилетие, многие вопросы по-прежнему остаются нерешенными. Речь не идет об их причастности к развитию неспецифических уретритов: их роль, как указывают целый ряд авторов, не оспаривается. Вопрос остается не вполне ясным в возникновении воспалительного заболевания среди полного покоя и при отсутствии каких-либо провоцирующих факторов, при этом даже возраст играет роль не всегда. Сексуальные контакты также не имеют принципиального значения, поскольку хроническое воспаление предстательной железы выявляется не только у пациентов, ведущих в течение длительного времени моногамный образ жизни, но и у тех, для кого ведение сексуального диалога еще не является актуальным по возрасту: дети и подростки. Кроме того, в свете последних исследований не так однозначен и требует дальнейшего исследования и нового взгляда феномен хламидийного происхождения простатитов, орхоэпидидимитов и везикулитов.

Хламидийный уретрит. Для хламидийного уретрита наиболее характерно хроническое и реже острое или подострое течение болезни.

Частым проявлением уретрита являются выделения из мочеиспускательного канала слизистого, слизисто-гнойного или гнойного характера. В острых случаях они истекают свободно или появляются при надавливании. У большинства пациентов с острым или подострым началом заболевания интенсивность выделений уменьшается в течение нескольких дней.

Субъективные жалобы больных — неприятные ощущения, зуд, боль в мочеиспускательном канале, учащенные позывы к мочеиспусканию, выделения. Заболевание протекает по типу острого, подострого или хронического воспаления. При одновременном поражении мочеиспускательного канала и других органов больные также жалуются на

боль в области мошонки, промежности, заднего прохода, в поясничной и крестцовых областях, по ходу седалищного нерва и в нижних конечностях.

При малосимптомном уретрите с незначительными жалобами выделения очень скудные, в виде «утренней капли». Нередко выделения появляются после длительной задержки мочи, иногда при дефекации или в конце мочеиспускания.

При незначительном количестве выделений моча в первой и второй порциях обычно прозрачная и содержит единичные или множественные слизисто-гнойные нити. При большом количестве выделений моча может быть мутной в первой или обеих порциях.

У больных отмечают различную степень выраженности воспалительных изменений в области наружного отверстия мочеиспускательного канала (гиперемия, пастозность, слипание). Нередко удается установить признаки воспаления парауретральных ходов (парауретрит), диагностика которого важна с целью последующего применения целенаправленной терапии.

Хламидийный воспалительный процесс может также поражать и бульбоуретральные железы, в результате чего развивается хламидийный куперит, который может протекать без субъективных жалоб или с наличием жалоб на периодическую боль в области бедра и промежности. Воспаленную бульбоуретральную железу обычно пальпируют в толще промежности в виде плотного болезненного узелка величиной с горошину.

Хламидийный простатит. Хламидийный простатит является частым осложнением хламидийного уретрита, выявляется у 46–75 % пациентов репродуктивного возраста. Диагноз хламидийного простатита чаще всего выставляется на основании «облегченного» алгоритма: выявление антипростатических антител, заключение УЗИ, жалобы, предъявляемые пациентами при первичном обращении, и выявление нуклеиновой кислоты хламидий из урогенитального тракта. Необходимо отметить, что выявление антипростатических антител, заключение УЗИ, симптомы, характерные для простатита и предъявляемые больными, вообще не являются специфическими, поскольку указывают на интенсивность поражения органа, а не на природу возбудителя. Описанные рядом ученых механизмы инфицирования хламидиями предстательной железы во многом не согласуются и по-прежнему остаются недостаточно изученными, поскольку утверждения относительно их этиологической роли в формировании простатита основаны на логическом предположении, где ведущее место отводится восходящим каналикулярным путям.

Считается, что инфицирование предстательной железы кроме каналикулярного возможно также лимфатическими и гематогенными путями. В пользу сосудистого пути распространения инфекции говорит наличие простатитов у мужчин, не имеющих опыта половой жизни, и у маленьких детей. Можно согласиться с тем, что в пользу лимфогенного пути передачи хламидийной инфекции может указывать клиническая модель развития четвертой венерической болезни — венерической лимфогранулемы, а также лимфаденитов у больных с урогенитальным хламидиозом и даже способы лимфотропного метода введения лекарств для лечения простатитов. Каналикулярный и гематогенный пути, несмотря на всю их привлекательность и кажущуюся очевидность, требуют дополнительных и веских подтверждений.

Хламидийный простатит обычно протекает хронически, торпидно, периодически обостряясь. Больные предъявляют жалобы на выделения из мочеиспускательного канала, иногда во время акта дефекации или в конце мочеиспускания, зуд, неприятные ощущения в уретре, прямой кишке, неинтенсивную боль в промежности, мошонке, паховой и крестцовой областях, внизу живота, по ходу седалищного нерва. Выявляется слипание губок уретры после длительных перерывов в мочеиспускании, нередко

учащение мочеиспускания, особенно по ночам. Моча в первой и второй порциях чаще прозрачная, с примесью слизистых или слизисто-гнойных нитей и хлопьев, а в ряде случаев бывает мутной в первой или обеих порциях (при обострении процесса).

В зависимости от глубины хламидийного поражения тканей предстательной железы различают три формы простатита: катаральная (поражаются выводные протоки желез), фолликулярная (поражаются фолликулы желез — секреторно-инкреторный эпителий ацинусов) и паренхиматозная (воспалительный процесс выходит за пределы железистой ткани с поражением паренхимы предстательной железы).

При пальпаторном исследовании через прямую кишку предстательная железа при катаральном простатите не увеличена, нормальной консистенции, болезненна. При фолликулярном простатите предстательная железа не увеличена, однако при пальпации в ней определяются чувствительные узелки (увеличенные воспаленные фолликулы) различной консистенции. Увеличение, болезненность железы или одной из долей, изменение ее конфигурации и консистенции (уплотненная, мягкая, дряблая) определяются пальпаторно при паренхиматозном простатите. В секрете предстательной железы выявляются *C. trachomatis*, небольшой лейкоцитоз, сниженное количество (отсутствие) лецитиновых зерен.

Хламидийный везикулит. Хламидийный везикулит выявляется у 15,7 % мужчин активного полового возраста одновременно с хламидийным уретритом и клиническими проявлениями паренхиматозного простатита или эпидидимита. Субъективные жалобы больных аналогичны предъявляемым при уретропростатите. Для хламидийного везикулита характерно хроническое течение. При ректальном пальцевом исследовании определяются увеличенные, напряженные и болезненные семенные пузырьки.

Хламидийный эпидидимит. Хламидийный эпидидимит является наиболее тяжелым проявлением урогенитального хламидиоза у мужчин. Эпидидимит развивается у 5,8—9 % больных хламидийным уретритом.

Хламидийный эпидидимит обычно развивается по схеме уретрит — простатит — везикулит с последующим проникновением хламидий в придаток яичка каналикулярно, с поражением эпителия, выстилающего просвет семявыносящих протоков и развитием у некоторых пациентов признаков деферентита и фуникулита. Воспаленный семявыносящий проток пальпируется в виде слегка болезненного тяжа. При фуникулите воспаленный семенной канатик уплотнен при пальпации и болезненный.

Эпидидимит, вызываемый хламидиями, может протекать в острой, подострой и хронической формах. Хроническая форма может быть самостоятельным проявлением хламидийного эпидидимита, последствием острой и подострой его форм.

Для острого эпидидимита характерны повышение температуры тела до 39 °С, сильная боль в придатке яичка, иррадирующая по ходу семенного канатика в поясничную и крестцовую область. Кожа мошонки гиперемирована и отечна на стороне пораженного придатка, который увеличен в размере, плотный (иногда бугристый) на ощупь. Отмечается лейкоцитоз и повышение СОЭ.

При подостром эпидидимите отмечаются умеренная боль, субфебрилитет, меньшая выраженность клинических симптомов и признаков интоксикации. Хронический хламидийный эпидидимит характеризуется, как правило, отсутствием общей температурной реакции, незначительной болью, умеренным увеличением и равномерным уплотнением придатка.

Хламидийный орхидидимит. Воспалительный хламидийный процесс может распространиться с придатка на оболочки яичка и охватить яичко с развитием клиники

орхиэпидидимита. У мужчин с орхиэпидидимитом хламидии выявляются в 45–85 % случаев.

При острой форме заболевания помимо клинических симптомов эпидидимита наблюдается асимметрия, отечность гиперемизированной и горячей на ощупь мошонки (на стороне поражения), резкая болезненность при пальпации и выявляется опухоль с гладкой напряженной поверхностью, дающей ощущение ложного зыбления.

При хроническом (торпидном) течении одностороннего орхиэпидидимита, сочетающегося с простатитом, везикулитом и деферентитом, выявляются нарушения половой потенции и спермограммы.

Исходом орхиэпидидимита может быть нарушение функции сперматогенеза, облитерация семявыносящих путей и, как следствие, мужская стерильность. При лабораторном исследовании эякулята, орхиэпидидимиты хламидийной природы проявляются повышенным количеством лейкоцитов, клеток сперматогенеза, снижением подвижности сперматозоидов, их агглютинацией и увеличением кристаллов Беттхера.

Д и а г н о с т и к а. Все лабораторные методы диагностики хламидийных инфекций можно разделить на следующие группы: методы цитологических исследований, культуральные методы диагностики хламидиоза, серологические методы, молекулярно-генетические методы (ПЦР).

Л е ч е н и е. С учетом фармакодинамических особенностей наибольшее значение в этиотропной терапии урогенитальной хламидийной инфекции в настоящее время имеют такие антибиотики, как макролиды (азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, мидекамицин, джозамицин) и тетрациклины, являющиеся наиболее активными из всех испытанных соединений. Высокую эффективность эти антибиотики проявляют при свежих, торпидно протекающих воспалительных процессах, при малосимптомном течении или бессимптомной инфекции у неполучавших лечение ранее половых партнеров, а также при постгонорейных воспалительных процессах хламидийной этиологии. При восходящей хламидийной инфекции макролиды и тетрациклины наиболее эффективны при острых и подострых воспалениях. Успех при лечении хронических и осложненных (простатит, везикулит, эпидидимит, и др.) форм хламидийной инфекции во многом зависит от правильной постановки топического диагноза, выбора антибиотика и его переносимости больным, физиотерапевтического метода, местной терапии.

В последние годы установлено, что при лечении тетрациклинами быстро достигается превышение концентрации антибиотиков в крови по сравнению с их минимальной ингибирующей дозой в отношении *C. trachomatis*. В то же время продолжительность курса лечения не имеет однозначной оценки. Сокращение сроков до 1 нед. приводит к значительной частоте ранних рецидивов и опасно с позиций индуцирования резистентности к антибиотикам у инфицирующего штамма хламидий. Однако и при максимальных дозах и наиболее продолжительных курсах антибиотикотерапии наряду с выраженным клиническим эффектом у 5–15 % лечившихся больных также не удается элиминировать возбудителя, что приводит к последующим рецидивам или возникновению персистентной хламидийной инфекции. В подобных случаях необходимо рекомендовать повторный курс этиотропной терапии через 7–14 дней при преимущественном использовании других активных антихламидийных препаратов. Курс лечения тетрациклинами (тетрациклин, окситетрациклин, метациклин, моноциклин, рондомицин, доксициклин, вибрамицин) в зависимости от формы заболевания и переносимости препаратов составляет от 7–14 дней до 3 нед. При длительном применении тетрациклинов следует учитывать возможное развитие кандидомикоза, кишечного

дисбактериоза. Для их предотвращения назначают внутрь противокандидозные препараты (нистатин, леворин, дифлюкан, кетоконазол и др.) и эубиотики.

Эритромицин обладает аналогичной тетрациклинам эффективностью при лечении различных форм хламидийной урогенитальной инфекции, успешно элиминирует *C. trachomatis* из мочеполовой системы половых партнеров больных мужчин при бессимптомном течении инфекции. Однако необходимо отметить, что при лечении эритромицином так же, как и при применении тетрациклинов, в 10–15 % наблюдений не наступает выраженного клинического и микробиологического эффекта. Имеют место также ранние (до 1 мес.) и поздние рецидивы.

Предлагается несколько схем применения антибиотиков при лечении урогенитальных хламидиозов:

- 1) 7–14-дневный прием;
- 2) прием в течение 1, 3 или 5 дней (азитромицин);
- 3) непрерывный прием в течение 21–28 дней (позволяет воздействовать на 7 циклов развития хламидий);
- 4) метод пульс-терапии (прерывистого лечения). Проводят 3 цикла приема антибиотиков по 7–10 дней и перерывами между ними по 7–10 дней с целью усиления воздействия на фагоцитированные микроколонии хламидий.

Назначение препаратов группы тетрациклина, макролидов (эритромицина) требует длительного их приема в течение 7–21 дня и более, что может отрицательно повлиять на успех терапии. Результаты лечения во многом обусловлены этим фактором, а также тем, что пациенты принимают указанные антибиотики нерегулярно и, как правило, заканчивают их прием раньше времени. В результате клинические симптомы уретрита (простатита, эпидидимита, цервицита и других осложнений) не исчезают, что в итоге приводит к серьезным последствиям, таким как бесплодие. Нерегулярный прием антибиотиков вызывает появление резистентных штаммов хламидий. В этом отношении азитромицин в настоящее время является единственным антибиотиком однократного приема для лечения свежего хламидийного уретрита, цервицита, обеспечивающим 100%-ное выполнение предписания врача. Хорошая переносимость также является достоинством азитромицина. Число побочных эффектов невелико, и они носят второстепенный характер.

Главным достоинством азитромицина является способность достигать высоких концентраций в тканях, особенно воспаленных, и сохраняться в них в терапевтических концентрациях в течение нескольких суток. Для того чтобы лечение хламидиоза было успешным, концентрация антибиотиков в тканях и внутриклеточном пространстве должна быть устойчивой, поскольку микроорганизм характеризуется замедленным циклом развития (48 ч). Период же полувыведения азитромицина составляет более 50 ч (табл. 1.81). Спустя 17 ч после однократного приема 500 мг уровень азитромицина в ткани предстательной железы составляет 2,8–3,3 мкг/г. Поскольку МИК₉₀ в случае *C. trachomatis* равна 0,25 мг/л, концентрация азитромицина в тканях гениталий после однократного приема сумамеда (1 г) будет достаточно высокая в течение 10 дней.

В сравнительных клинических испытаниях показано, что эффективность азитромицина при лечении хламидийного уретрита равна эффективности других препаратов (доксциклин, ципрофлоксацин) или превосходит ее. Отмечается также, что успех терапии азитромицином не повышается от продолжительности приема препарата (5-, 3-дневный курс, одноразовый прием) или суммарной дозы (1 или 1,5 г). Таким образом, азитромицин, применяемый однократно в дозе 1 г, является наиболее удобным для пациентов препаратом. Кроме того, однократный прием препарата позволяет до-

стичь успеха в терапии смешанной гонорейно-хламидийной инфекции, обеспечивая одновременно ликвидацию постгонорейного уретрита, вызванного *C. trachomatis*.

Таблица 1.81

**Сравнительная фармакокинетика макролидов
(по Т. Bergan, 1995; Е. Bergogne-Berezin, 1996)**

Препарат	Доза, мг	$T_{\max}$, ч	$C_{\max}$, мг/л	AUC, мг/ч/л	$T_{1/2}$, ч
Азитромицин	500	2–3	0,4	6,7	35–54
Кларитромицин	500	2–3	1,7–1,8	15,9	5,0
14-гидрокси-кларитромицин		3,0	0,7	6,0	7,2
Диритромицин	500	4,0–4,5	0,1–0,5	1,0	16–65
Эритромицин (основание)	500	1–5	1,9–3,8	5,8–11,2	1,5–2,5
Джозамицин	1000	1,0	3,8	7,9	1,5–2,5
Рокситромицин	150 300	1–3 1,6	5,4–7,9 10,8	53,0–81,0 81,0	10,5 11,3
Спирамицин	2000	2,8	2,4–16,3	8,5	8–14*
Мидекамицина ацетат	600	0,7–1,0	1,31–3,0	0,6–1,5	

Примечания: $T_{\max}$ — время достижения пиковой концентрации в крови; $C_{\max}$ — величина пиковой концентрации; AUC — area under curve (ПФК — площадь под фармакокинетической кривой); $T_{1/2}$ — период полувыведения.

* При внутривенном введении в дозе 15–20 мг/кг.

Для лечения инфекций с внутриклеточной локализацией возбудителя важное значение имеет способность азитромицина накапливаться внутри эукариотических клеток, в частности фагоцитах. При этом существенно и то, что антибиотик сохраняет высокую активность в кислой среде, формирующейся в фаголизосомах, где чаще всего локализуется возбудитель. Оказалось также, что фагоциты могут выполнять и транспортные функции по доставке антибиотика в место инфекции. Это связано с тем, что, инфильтрируя очаг воспаления, часть полиморфно-ядерных лейкоцитов и макрофагов неизбежно разрушается и высвобождается значительное количество азитромицина во внеклеточное пространство. Кроме того, макролидные антибиотики, и в частности азитромицин, оказывают положительное влияние на целый ряд иммунных процессов.

Известно, что макролидные антибиотики обладают выраженной стимулирующей активностью в отношении моторики ЖКТ. В клинике это проявляется в виде болевого синдрома, тошноты, рвоты, диареи. Именно эти симптомы и составляют основную часть побочных реакций при лечении эритромицином. У азитромицина стимулирующее действие на моторику ЖКТ отсутствует.

Таким образом, в настоящее время азитромицин наиболее соответствует требованиям, предъявляемым к препаратам для лечения урогенитального хламидиоза. Он обеспечивает:

- высокую активность в отношении *Chlamydia trachomatis*;
- высокие концентрации препарата в тканях;
- устойчивые концентрации в тканях и клетках;

- значительную внутриклеточную проницаемость;
- простую схему применения;
- низкую токсичность;
- приемлемую стоимость.

Профилактика. Профилактика урогенитального хламидиоза такая же, как при других венерических заболеваниях. Существенное значение имеет выявление источников и контактов, а также раннее специфическое лечение, наблюдение за выявленными больными и санитарно-просветительная работа. Специфическая профилактика не разработана.

1.6.2. Лимфогранулема венерическая

Определение. Лимфогранулема венерическая (син.: венерическая лимфопатия, паховая лимфогранулема, болезнь Дюрана—Никола—Фавра, лимфогранулематоз паховый, климатический (тропический) бубон, четвертая венерическая болезнь) — инфекционное антропонозное заболевание, вызываемое *C. trachomatis* серотипами L₁, L₂, L₃, передается в основном половым путем, характеризуется преимущественным поражением лимфатических узлов и мягких тканей урогенитальной области.

Эпидемиология. Заболевание впервые описал в 1912 г. Rost. Пути передачи наиболее обстоятельно изучили Durand, Nicolas и Favre (1913). Первоначальное название «паховый лимфогранулематоз» предложили Nicolas и Favre на основе казавшегося им сходства гистологической картины пораженных лимфатических узлов при описываемом заболевании и при лимфогранулематозе (болезнь Ходжкина).

Заболевание имеет небольшие эпидемические очаги в тропических и субтропических странах Африки, Азии и Южной Америки. По данным ВОЗ, оно составляет 6 % случаев заболеваний, передающихся половым путем, в Индии (Мадрас) и 2 % случаев в Нигерии (Ибадан), Замбии (Лусака). В США ежегодно регистрируют от 500 до 1000 случаев четвертой венерической болезни. Заболеваемость лимфогранулемой венерической в США существенно повышалась с 1966 по 1972 г. в результате распространения болезни лицами, возвращавшимися из Юго-Восточной Азии. В странах СНГ описаны единичные случаи данного заболевания. Интенсификация коммуникационных связей, особенно проявляющаяся в последние десятилетия, увеличивает риск возникновения и распространения лимфогранулемы венерической в различных регионах мира.

Частота случаев инфицирования *C. trachomatis* значительно меньше этого показателя для гонококковой инфекции и сифилиса. У мужчин признаки заболевания выявляют несколько раньше, чем у женщин, которые обращаются к врачу в более поздних стадиях болезни.

Резервуаром инфекции являются больные с клиническими проявлениями, а также лица с бессимптомным течением заболевания.

Болезнь обычно передается половым путем, но отмечаются случаи переноса заболевания при неполовом контакте, через предметы обихода, в результате случайного заражения в лабораторных условиях или при хирургических манипуляциях.

Патогенез. Возбудитель проникает через поврежденную кожу и слизистые оболочки. Неповрежденная кожа является преградой для хламидий. От места внедрения возбудитель по лимфатическим сосудам попадает в лимфатические узлы, вызывая явления тромболимфангита, перилимфангита и перилимфаденита. В пораженных лимфатических узлах развиваются очаги некроза, окруженные эндотелиальными клетками,

несколько позднее — полиморфно-ядерными лейкоцитами. Формируются характерные абсцессы. Лимфатические узлы спаиваются в конгломераты, абсцедируют и прорываются через капсулу узлов, образуя фистулы и свищи. Воспалительный процесс прогрессирует в течение нескольких месяцев, приводя к образованию фиброзной ткани, затрудняющей проходимость лимфатических сосудов. Длительный отек и склерозирующий фиброз вызывают уплотнение, увеличение пораженных тканей и органов, гипоксию и приводят к образованию язвенных дефектов, стриктур, межорганных свищей.

Из пораженных лимфатических узлов возбудитель систематически попадает в кровь и разносится по организму, включая ЦНС. Специфический иммунитет не обеспечивает элиминации хламидий из организма, что в дальнейшем вызывает развитие поздних проявлений заболевания.

Хламидии персистируют в пораженных тканях при поздних проявлениях заболевания в течение 10–20 лет после первичного инфицирования.

Первичный элемент — внутри- или подэпидермальная везикула. В верхних слоях дермы образуется инфильтрат, состоящий из макрофагов, лимфоцитов, нейтрофилов. В дальнейшем формируется гранулема из гигантских и эпителиоидных клеток. В лимфатических узлах выявляется множество мелких абсцессов и очагов некроза в виде лучей, развитие фиброзной ткани. Вокруг очагов некроза определяется зона грануляционной ткани из лимфоцитов, фиброцитов, эпителиальных и гигантских клеток, выражена гиалинизация сосудов вплоть до их облитерации с явлениями тромбоза и периваскулярных инфильтратов.

Клиника. Заболевание может протекать в острой или хронической форме. По клиническим проявлениям принято различать три периода (стадии): первичный — с развитием на месте внедрения инфекции первичных симптомов; вторичный — поражение регионарных лимфатических узлов на фоне общей реакции организма; третичный — возникающий непостоянно, при котором на половых органах, слизистой оболочке прямой кишки и в перианальной области образуются воспалительно-элефантиатические, гипертрофические и язвенные процессы с исходом в стенозирование и рубцевание.

Инкубационный период заболевания, исчисляемый с момента заражения (половой контакт) до развития первичного поражения, колеблется от нескольких дней до 3–4 мес., чаще составляет 1–2 нед.

Как указывалось, основной путь передачи инфекции — половой, но возможно и внеполовое заражение с локализацией первичных проявлений на слизистой оболочке полости рта, языке, миндалинах, пальцах рук.

Первичное поражение (лимфогранулематозный шанкр) располагается у мужчин на венечной борозде, уздечке или стволе полового члена, на крайней плоти, у женщин — на половых губах, стенках влагалища, шейке матки, а также в области прямой кишки. Обычно сначала возникают небольшие пузырьки, из которых образуется эрозия или поверхностная язвочка округлой формы, с ровными краями, без инфильтрации в основании, склонная к самостоятельному заживлению без лечения и образования рубца в течение нескольких дней. Чаще наблюдается одна язвочка, реже их бывает несколько, но может быть и значительное число. В ряде случаев первичное поражение проявляется в форме баланита, трещины, папулы, фолликулитов, эктимы, а при локализации в мочеиспускательном канале оно сопровождается выделениями из уретры. Иногда первичное поражение просматривается больными вследствие его эфемерности.

Спустя непродолжительный срок (от нескольких дней до 2–3 нед., реже до нескольких месяцев) после появления первичного элемента развивается наиболее харак-

терный симптом заболевания — поражение регионарных лимфатических узлов (так называемый вторичный период). За несколько дней до этого, а иногда и одновременно могут возникать общие явления в виде слабости, потери аппетита, озноба, повышения температуры тела, боли в суставах. В крови определяется умеренный лейкоцитоз, повышение СОЭ. Чаще поражаются паховые узлы с одной или с обеих сторон, реже одновременно с ними или последовательно вовлекаются бедренные, подвздошные и лимфатические узлы малого таза. При лимфографии процесс выявляется также в глубоких лимфатических узлах и сосудах брюшной полости. Следовательно, в этот период поражаются значительные участки лимфатической системы, что не проявляется клинически. При внеполовом пути заражения в процесс вовлекаются подчелюстные, шейные, затылочные и подмышечные лимфатические узлы.

Пораженные лимфатические узлы увеличиваются, уплотняются и спаиваются между собой, образуя массивную бугристую опухоль. Постепенно развивается периаденит, вследствие чего узлы теряют подвижность, спаиваются с окружающими тканями, а кожа над ними приобретает ливидно-красный цвет. Иногда паховая связка делит массу спаянных узлов на верхнюю и нижнюю группы, образуя характерный след борозды. Сначала узлы болезненны, затем становятся чувствительными лишь при надавливании. Процесс принимает хроническое течение: в одном из пораженных узлов появляется размягчение (флюктуация), кожа на этом участке истончается, перфорируется, образуется фистулезный, не имеющий тенденции к заживлению ход, из которого периодически выделяется сливкообразный гной. Последовательно аналогичный процесс развивается в другом участке узла и прилегающих узлах, формируется многокамерная полость, образованная сообщающимися между собой абсцессами. В случае оперативного вскрытия пораженных узлов рана долго не заживает. Медленно, в течение многих месяцев и даже лет, пораженные лимфатические узлы постепенно уменьшаются. После заживления фистулезных ходов остаются характерные для перенесенного заболевания рубчики.

Появление некрозов и абсцессов лимфатических узлов нередко обуславливает длительное лихорадочное состояние. В крови отмечается лейкоцитоз, повышение СОЭ, усиливается боль в суставах, увеличивается печень, селезенка, возможны флебиты, циститы, эпидидимиты, сальпингоофориты, поражение глаз (ирит, фликтенулезный конъюнктивит, эписклерит, кератит). В сыворотке крови повышается содержание иммуноглобулинов, особенно IgA и IgG, часто встречаются аутоиммунные факторы (криоглобулин, ревматоидный фактор). В ряде случаев возникают лимфангиты с очаговым размягчением. Нередко в этот период отмечаются высыпания экссудативной и узловатой эритем.

Хронически протекающее поражение паховых и аноректальных лимфатических узлов, обусловленное проникновением хламидий, сопровождается рубцовыми изменениями и может через 1—2 года привести к значительным нарушениям лимфообращения в области малого таза (третичный период). В клетчатке малого таза, в подкожной клетчатке, коже наружных половых органов (большие и малые половые губы, клитор у женщин, половой член, крайняя плоть, мошонка у мужчин), а также в анальной области на фоне активного воспалительного процесса, лимфостаза и разрастания соединительной ткани развиваются явления слоновости с образованием папилломатозных разрастаний, хронических язв, абсцессов и фистулезных ходов. Часто наблюдается гипертрофия слизистой оболочки (отечность, гиперемия, кровоточивость, сукровично-гнойные выделения), прогрессирующее кольцевидное уплотнение и сужение прямой кишки (фиброз, стриктура), приводящие к нарастающей кишечной непроходимости, требующей иногда оперативного вмешательства (аноректальная форма). Слоновость

половых органов и веррукозные разрастания в области промежности у мужчин наблюдаются реже. Наоборот, у женщин прогрессирующие язвенные и рубцовые изменения наружных половых органов и влагалища приводят к деформации и слоновости малых и больших половых губ, клитора. Эти проявления, получившие название эстиомен, могут протекать без поражения прямой кишки или сочетаться с ним.

При генитоаноректальном синдроме возможна генерализация инфекции, приводящая к серьезным поражениям ЦНС (менингит), сердца (эндо- и миокардит), легких (пневмония), кожи (узловатая и многоформная эритема), глаз и других органов.

Д и а г н о с т и к а . Для диагностики пахового лимфогранулематоза используют метод культурального исследования, определение антигена в ИФА, прямую РИФ, серологические методы (РСК) и др. (табл. 1.82).

Таблица 1.82

Лабораторная диагностика венерического лимфогранулематоза

Исследование	Характеристика
Кожно-аллергическая проба Фрея	Антиген Фрея в объеме 0,1 мл вводят внутрикожно в среднюю треть предплечья. Положительным результатом считают появление папулы или папуловезикулы размером 6–15 мм через 48–72 ч после введения антигена
РСК с хламидийным антигеном	Высокочувствительная, но не строго специфическая реакция для данного заболевания. Становится положительной на 3–4-й неделе после заражения при титре сыворотки 1:64 и более
Выделение возбудителя	Используют линии клеток Мак-Коя и HeLa-229. Наличие типичных цитоплазматических включений определяют окраской по методу Романовского—Гимзы, йодом или реакцией флюоресценции моноклональных антител
Метод прямого выявления хламидий в РИФ	Патологический материал наносят в виде мазка на предметное стекло, фиксируют и окрашивают моноклональными антителами, меченными флюоресцеином. В люминесцентном микроскопе определяют флюоресцирующие элементарные тельца. Чувствительность метода достигает 85–90 %
Твердофазный ИФА	Выявляет наличие хламидийного антигена в патологическом материале. Чувствительность метода составляет 67–95 %, специфичность достигает 92–97 %
Микроиммунофлюоресцентный тест (микро-ИФА) с антигеном <i>C. trachomatis</i>	Метод более чувствителен, чем РСК. Диагностическая ценность выявления антител сравнима с результатами выявления хламидий методом посева материала на культуры клеток. Весьма высокая чувствительность микро-ИФА-теста, выявляются титры 1:512 и более
Тест с фиксацией комплемента (ФК)	Имеет диагностическое значение при выявлении титров ФК более 1:64 после появления бубонов
Формоловая проба	К 1 мл непрогретой сыворотки обследуемого добавляют 3 капли 40% формалина. Закрытую пробирку оставляют при комнатной температуре на 1 сут. При образовании геля в пробирке через 2 ч реакцию считают резко положительной, через 12 ч — положительной, через сутки — отрицательной. Реакция не является строго специфической для венерической лимфогранулемы

Венерический лимфогранулематоз следует дифференцировать с мягким шанкром, туберкулезом паховых лимфатических узлов, сифилисом, донованозом, микозом, туляремией, лимфогранулематозом, злокачественными опухолями и др. Кроме того, его следует иметь в виду при дифференциальной диагностике таких распространенных состояний, как паховая лимфаденопатия, пузырьчатые, узелковые или язвенные поражения половых органов, а также периректальные абсцессы, свищи в заднем проходе или проктиты.

Лечение. Большое значение имеет терапия, начатая в период ранних проявлений заболевания. При переходе болезни в хроническую форму с развитием фиброзных и структурных изменений половых органов, приводящих к стерильности, неспособности к половому сношению, а также к разрушению ткани промежности эффективность специфической терапии значительно снижается. Возникает необходимость в хирургическом корригирующем лечении.

Антибиотики тетрациклиновой группы эффективны в отношении венерической лимфогранулемы как на ранних, так и на поздних стадиях. Резистентности *C. trachomatis* серотипов L₁, L₂, L₃ к тетрациклам и макролидам в настоящее время не описано. Приводим перечень средств и методов, применяемых в лечении больных венерическим лимфогранулематозом (табл. 1.83).

Таблица 1.83

Средства и методы, применяемые в лечении больных венерическим лимфогранулематозом

Группы лекарственных веществ и методы	Особенности применения
Этиотропная терапия Антибиотики	Тетрациклин, олететрин 2 г в сутки Доксициклин 0,2 г в сутки Рондомицин, метациклин 0,9–1,2 г в сутки Эритромицин 1,5–2 г в сутки Длительность лечения 15–30 дней (при присоединении вторичной инфекции используют полусинтетические пенициллины)
Сульфаниламиды	Триметоприм/сульфаметоксазол (бисептол) 0,96 г в сутки в течение 15–30 дней
Патогенетическая терапия	Аутогемотерапия. Пирогенал. Гемотрансфузии. Витамины (А, В ₁ , В ₆ , РР) Биостимуляторы (алоэ, стекловидное тело и др.) Ферментные препараты (трипсин, лидаза) Анальгетики Кортикостероиды (в комплексной терапии стенозов и стриктур)
Физиотерапия	Ультразвук, аппликации парафина (эстиомен, рубцы, стриктуры)
Хирургическое лечение, манипуляции	Бужирование (генитоаноректальный синдром, свищи). Нагноившиеся лимфатические узлы следует пунктировать толстой иглой через видимо неповрежденную кожу, аспирируя гной, при необходимости многократно. Хирургических разрезов следует избегать. Удаление пораженных лимфатических узлов оперативным путем не рекомендуется из-за возможного развития слоновости в дальнейшем. В этом случае целесообразнее рентгенотерапия

В большинстве случаев после указанных курсов лечения наступает полное излечение.

Через несколько месяцев у большинства больных, получивших адекватное лечение, происходит 4-кратное и более снижение титра ФК- или микроиммунофлюоресцирующих антител. После начала лечения антибиотиками выделить возбудителя из пораженных участков не удастся.

Прогноз пахового лимфогранулематоза при полноценном и своевременно начатом лечении можно считать благоприятным. Заболевание оставляет стойкий иммунитет. Случаев повторного заражения венерическим лимфогранулематозом не описано.

Профилактика. Профилактика пахового лимфогранулематоза не отличается от таковой других венерических заболеваний. Существенное значение имеет выявление источников и контактов, а также раннее специфическое лечение, наблюдение за выявленными больными и санитарно-просветительная работа. Специфическая профилактика не разработана.

1.6.3. Трахома

Определение. Трахома — антропонозное хламидийное инфекционное заболевание с контактным механизмом передачи возбудителя. Характеризуется специфическим хроническим поражением конъюнктивы и роговицы. Трахома как болезнь известна с античных времен.

Этиология. В эпидемиологическом отношении *C. trachomatis* вызывает развитие двух видов глазных болезней. В эндемичных по трахоме регионах, где распространено классическое заболевание глаз, чаще инфекцию вызывают представители штаммов *C. trachomatis* А, В, Ва или С.

Эпидемиология. В мире около 20 млн больных потеряли зрение вследствие заболевания трахомой, которая и до настоящего времени остается важной, но предотвратимой причиной развития слепоты.

Улучшение гигиенических условий и экономического положения населения заметно снизили за последние 30 лет распространенность трахомы и степень ее тяжести. Эндемическая трахома все еще остается основной причиной предотвратимой слепоты в Северной Африке, в регионах, расположенных южнее Сахары, в Южной Америке, на Ближнем Востоке и во многих зонах Азии. Эпидемические вспышки заболевания происходят главным образом при тесных личных контактах, особенно среди детей младшего возраста в сельских местностях. Типичны семейные очаги. В эндемичных регионах трахома чаще всего связана с повторным инфицированием микроорганизмами. Иногда заболевание может протекать и латентно. В США случаи заболевания эндемической трахомой легкой степени тяжести отмечаются среди американцев мексиканского происхождения, а также среди иммигрантов, прибывших из стран, эндемичных по трахоме. Острый рецидив перенесенной ранее трахомы может наблюдаться после лечения кортизоновой глазной мазью или у лиц преклонного возраста, перенесших трахому в молодости.

В России и Республике Беларусь в последние годы отмечаются спорадические, главным образом завозные, случаи.

Резервуар и источник возбудителя — человек.

Механизм передачи возбудителя — контактный либо через факторы передачи: контаминированные возбудителем руки, полотенца, носовые платки, постельное белье и

др. Распространению возбудителя способствуют сопутствующие инфекционные заболевания глаз, протекающие с интенсивным конъюнктивальным отделяемым.

Клиника. Эндемическая трахома проявляется сначала в виде конъюнктивита, характеризующегося наличием небольших лимфоидных фолликулов в конъюнктиве. В тех регионах, где распространена гиперэндемическая классическая трахома, заболевание обычно начинается незаметно у детей в возрасте до 2 лет. Часто наблюдается повторное инфицирование, которое вносит свой вклад в патогенез трахомы. В экспериментах на приматах повторное инфицирование глаз через регулярные промежутки времени вызывало трахомоподобное рубцевание.

В процесс вовлекается роговица, в ней развивается воспалительная лимфоцитарная инфильтрация и поверхностная васкуляризация (паннус). По мере дальнейшего развития воспалительного процесса происходит рубцевание конъюнктивы, что приводит к деформации век, вызывая их заворот внутрь таким образом, что загнутые внутрь ресницы будут непрерывно механически воздействовать на глазное яблоко (трихиаз и заворот века). В конечном итоге эпителий роговицы стирается, в результате чего может развиваться бактериальная язва роговицы с последующими рубцеванием роговицы и слепотой. Разрушение бокаловидных клеток конъюнктивы, слезных протоков и слезной железы может вызвать развитие синдрома «сухого глаза», происходит помутнение роговицы, обусловленное ее сухостью (ксероз), или образование вторичных бактериальных язв роговицы.

В зонах, где распространена вызывающая слепоту трахома, часто наблюдаются сезонные эпидемии бактериального конъюнктивита, вызываемого *Haemophilus influenzae* (биотип III, или бактерии Коха—Уикса), которые усиливают интенсивность воспалительного процесса. В таких регионах активный инфекционный процесс у инфицированных лиц обычно прекращается самопроизвольно в возрасте 10–15 лет, но рубцы конъюнктивы продолжают сморщивать веки, вызывая развитие трихиаза и заворота век и последующее рубцевание роговицы. В тех местностях, где заболевание характеризуется более легким течением и меньшей распространенностью, этот процесс может протекать намного медленнее, но активная фаза болезни будет продолжаться. В этих случаях слепота развивается редко.

Диагностика. Клинический диагноз классической трахомы можно поставить при наличии у больного двух из указанных ниже четырех признаков:

- 1) лимфоидные фолликулы на конъюнктиве верхних век;
- 2) типичное рубцевание конъюнктивы;
- 3) сосудистый паннус;
- 4) фолликулы в верхней части края роговицы или их последствия (глазки Бонне).

У детей с выраженным воспалительным процессом клинический диагноз трахомы следует подтвердить результатами лабораторных исследований. У них внутрицитоплазматические хламидийные включения выявляются в 10–60 % мазков с конъюнктивы от общего числа окрашенных по методу Романовского—Гимзы.

Следует подчеркнуть, что метод бактериологических исследований посевов является наиболее информативным.

Лечение. При массовом лечении больных эндемической трахомой применяют тетрациклиновую или эритромициновую мазь, нанося их на конъюнктиву в течение 21–60 сут. В случаях необходимости проводят хирургическую коррекцию деформированных (вывернутых) век. Можно применять азитромицин внутрь в обычных дозировках. Пероральный прием эритромицина показан при лечении трахомы у детей младшего возраста и беременных женщин.

Информация о заболевшем направляется в региональный центр гигиены и эпидемиологии. Карантин не накладывается. Эпидемиологическое обследование направлено на выявление больного трахомой, послужившего источником возбудителя, а также факторов его передачи.

Госпитализация больного проводится по клиническим показаниям. При изоляции больного по месту жительства ему выделяют предметы и вещи для индивидуального пользования. В очаге проводится заключительная дезинфекция растворами фенола, крезола или лизола в обычных концентрациях. Лица, контактировавшие с больным, должны быть осмотрены офтальмологом с целью выявления ранних признаков трахомы.

Диспансерное наблюдение за переболевшим рекомендуется в течение года с ежеквартальным осмотром офтальмолога, поскольку возможна реинфекция.

Профилактика. Важное значение имеет повышение социально-экономического уровня жизни и санитарно-гигиенической культуры населения. Меры иммунопрофилактики не разработаны.

1.6.4. Конъюнктивит с включениями у взрослых

Определение. Конъюнктивит с включениями — острая глазная инфекция, вызываемая штаммами *C. trachomatis* (обычно это серовары D–K), передаваемыми половым путем.

Этиология. В эндемичных по трахоме регионах микроорганизмы, относящиеся к сероварам D–K, могут переноситься в глаза из половых путей, обычно вызывая конъюнктивит с включениями в сочетании с кератитом или без него. В редких случаях приобретенное таким путем заболевание глаз прогрессирует вплоть до развития паннуса и формирования рубцов, подобных тем, которые образуются при эндемической трахоме. В этих случаях заболевание следует рассматривать как паратрахома, чтобы эпидемиологически дифференцировать его от эндемической трахомы, передаваемой из одного глаза в другой.

Эпидемиология. Заболевание встречается повсеместно.

Клиника. Конъюнктивит с включениями у взрослых, так же как трахома, проявляется сначала в виде конъюнктивита с наличием небольших лимфоидных фолликулов в конъюнктиве.

Инфицирование глаз локализованными в половых органах штаммами *C. trachomatis*, происходящее обычно у ведущих активную половую жизнь взрослых молодых лиц, проявляется острым началом в виде одностороннего фолликулярного конъюнктивита и преаурикулярного лимфаденита. Изменения обычно сходны с признаками, наблюдаемыми при остром конъюнктивите аденовирусной и герпетической этиологии. В случаях, если больные не лечатся, заболевание может продолжаться от 6 нед. до 2 лет. Оно часто влечет за собой воспаление роговицы в виде дискретных очагов помутнения, точечных эпителиальных эрозий и незначительной поверхностной васкуляризации роговицы. Очень редко развивается рубцевание конъюнктивы и выворот века, особенно у тех больных, которые в течение многих месяцев получали лечение кортикостероидами местного действия. Рецидив заболевания глаз наблюдается чаще всего у больных (половые партнеры), которым не проводили антимикробное лечение.

Диагностика. Спорадические случаи конъюнктивита с включениями у взрослых следует дифференцировать от кератоконъюнктивита, вызванного аденовирусом

и ВПГ (в течение первых 15 сут после начала заболевания), а позднее — от других форм хронического фолликулярного конъюнктивита. Обнаружение хламидий в окрашенных по методу Романовского—Гимзы мазках, посредством РИФ или бактериологического исследования посевов является доказательством данной патологии.

Выявление антител в сыворотке крови не является доказательством хламидийного инфицирования глаз, поскольку у многих взрослых лиц, ведущих активную половую жизнь, в крови имеются антитела. Диагностическим приемом может быть пероральный прием тетрациклина или эритромицина в течение 6 сут. Положительная симптоматическая реакция на такое лечение через 3–4 сут после его начала с большой степенью вероятности указывает на наличие конъюнктивита с включениями. В таких случаях лечение продолжают в течение 3 нед.

Лечение. Взрослые, больные конъюнктивитом с включениями, хорошо поддаются лечению тетрациклином или эритромицином в обычных дозировках. Курс лечения составляет не менее 3 нед.

Профилактика. Для предотвращения повторного заражения глаз и предупреждения развития хламидийной инфекции половых органов следует проводить одновременное лечение всех половых партнеров больного. Больным, получающим лечение антибиотиками системного действия, не требуются антибиотики для местного применения. Специфическая профилактика не разработана.

1.6.5. Конъюнктивит с включениями у детей

Эпидемиология и этиология. В США ежегодно хламидийной инфекции при родах подвергаются около 155 000 новорожденных, при этом более чем у 100 000 из них развиваются манифестные формы инфекции различной локализации.

C. trachomatis, как правило, является возбудителем инфекции, поражающей полостные органы, слизистые оболочки которых выстилает столбчатый эпителий. Этим определяется возможный спектр патологии у новорожденных, знания о котором расширились за последние годы.

Конъюнктивит с включениями у новорожденных (бленнорея с включениями новорожденных, хламидийный конъюнктивит новорожденных) является наиболее частой клинической формой офтальмохламидиоза, возникающего примерно у 40–50 % новорожденных, родившихся у матерей с урогенитальной хламидийной инфекцией.

Лечение такое же, как и при конъюнктивите с включениями у взрослых.

Профилактика. Основой профилактики является выявление урогенитального хламидиоза у матери ребенка, ее лечение. Специфическая профилактика не разработана.

1.6.6. Орнитоз

Определение. Орнитоз — зоонозное природно-антропоургическое инфекционное заболевание, вызываемое *C. psittaci*, с преимущественно аспирационным механизмом передачи возбудителя, характеризуется лихорадкой, пневмонитом и системными проявлениями. Термин «орнитоз» чаще всего применяют для обозначения инфекционного заболевания, приобретаемого от птиц, не относящихся к семейству

попугаев или длиннохвостых попугайчиков. «Пситтакоз» является предпочтительным родовым термином для обозначения всех видов этого заболевания.

Этиология. Возбудителем орнитоза является *C. psittaci*, относящаяся к роду *Chlamydophilia*. Элементарные тельца имеют размер 0,2–0,35 мкм. Жизненный цикл и культуральные свойства такие же, как у других хламидий.

Эпидемиология. Впервые заболевание описано более 100 лет назад. В 1929–1930 гг. заболевание приобрело характер эпидемии, охватившей 12 стран. Причиной заболевания послужили попугаи, завезенные из Южной Америки. Летальность во время этой эпидемии достигла 20–40 %.

В настоящее время заболевание регистрируется практически во всех странах мира. Заболевают в основном лица профессионально связанные с птицей, т. е. работники птицефабрик, мясокомбинатов, зоомагазинов, зоопарков. При этом наиболее характерны эпидемические вспышки заболевания в периоды массового убоя птицы, завоза новых партий, яйцекладки. Спорадические случаи орнитоза возникают в течение всего года и встречаются преимущественно в бытовых условиях. Однако, по данным А. П. Казанцева (1996), на спорадические случаи орнитоза приходится основной контингент заболевших, в то время как на долю профессиональных случаев всего лишь 2–5 %.

По данным официальной статистики США, в 1993 г. в госпитале в Ланкастере более 200 случаев пневмоний были вызваны *C. psittaci*. Заболевания, носящие спорадический характер, регистрируются практически во всех странах Европы. Ежегодно в Англии 200–250 случаев поражения легких обусловлены *C. psittaci*. Единичные заболевания орнитозом наблюдаются в странах Африки, в Японии, Индии.

Резервуаром и источником инфекции являются более 150 видов диких, синантропных, декоративных и домашних птиц. Наибольшее значение как источник инфекции имеют домашние птицы (особенно утки и индейки), комнатные декоративные птицы (попугаи, канарейки) и, особенно, городские голуби, зараженность которых, по данным А. П. Казанцева (1996), колеблется в пределах 30–80 %. У птиц орнитоз протекает в виде носительства или острой кишечной инфекции. Выделение возбудителя происходит с фекалиями или носовым секретом. Больной человек эпидемиологической опасности не представляет.

Механизм передачи возбудителя — аспирационный, путь передачи — воздушно-пылевой. Возможен также и фекально-оральный механизм с пищевым путем передачи. Возбудитель во внешней среде сохраняется до 2–3 нед.

Естественная восприимчивость людей высокая. Известны повторные заболевания с интервалом до 2 лет.

Патогенез. Входными воротами инфекции является слизистая оболочка дыхательных путей. Возбудитель проникает в эпителий мелких бронхов и бронхиол, где происходит размножение хламидий, а впоследствии и в межклеточную ткань. Причем наиболее интенсивное размножение возбудителя отмечено в альвеолярном эпителии. После завершения цикла развития возбудителя и накопления его в инфицированных клетках происходит их разрыв с повреждением клеточной мембраны. Возбудитель вместе с содержимым разрушенных клеток проникает в лимфу. С током лимфы патогенный агент достигает лимфатических узлов и вовлекает их в патологический процесс. Затем возбудитель попадает в кровь. Гематогенная циркуляция возбудителя обуславливает клинические проявления начального периода орнитоза, характеризующиеся симптомами общей интоксикации и первичным поражением органов дыхания. В крови возбудитель может обнаруживаться до 7–10-го дня болезни. Дальнейшее распространение

возбудителя с током крови вызывает поражение ряда органов с формированием в них вторичных очагов. Особенно часто страдает печень, селезенка, головной мозг, миокард и др. Во внутренних органах хламидии могут сохраняться длительный период времени, вызывая при реактивации рецидивы болезни. У лиц с хорошей реактивностью организма возможна бессимптомная (инаппарантная) инфекция, сопровождающаяся нарастанием титра специфических антител.

Иммунитет при орнитозе не является стойким и длительным, что обуславливает частое возникновение рецидивов, переход заболевания в хронические формы, повторные заболевания. Сохранение в организме возбудителя при отсутствии достаточно напряженного иммунитета обуславливает новую генерализацию инфекции с прорывом возбудителя в кровь, иногда с формированием новых очагов инфекции или с обострением процесса в имевшихся ранее.

При патологоанатомическом исследовании обнаруживают гиперплазию перибронхиальных лимфатических узлов, картину катарального трахеобронхита и мелкоочагового поражения легочной ткани. Пневмонические очаги имеют серый, серо-красный и фиолетовый цвет. Морфологически выявляют экссудацию жидкости в альвеолы. В составе экссудата преобладают макрофаги, лимфоциты, клетки слущенного эпителия. При присоединении вторичной инфекции развивается гнойный трахеобронхит и крупноочаговая или лобарная пневмония. При генерализации процесса обнаруживаются изменения в паренхиматозных органах: полнокровие печени, селезенки, кровоизлияния в селезенке, стенке желудка, почках, спинном и головном мозге. При тяжелых формах инфекции определяются также очаги дегенерации почечной паренхимы, миокарда, печени, селезенки.

Клиника. Продолжительность инкубационного периода колеблется от 5 до 30 дней (чаще 10–12 дней). Выделяют несколько клинических форм орнитоза (табл. 1.84).

Таблица 1.84

Классификация орнитоза (А. П. Казанцев, 1973)

Характер течения	Клиническая форма
Острый орнитоз	1. Типичные (пневмонические) формы (легкая, средней тяжести и тяжелая). 2. Атипичные формы: а) менингопневмония (среднетяжелая, тяжелая); б) орнитозный менингит (среднетяжелый, тяжелый); в) орнитоз без поражения легких (легкая, среднетяжелая, тяжелая формы). 3. Бессимптомная (инаппарантная) форма
Хронический орнитоз	1. Хроническая орнитозная пневмония. 2. Хронический орнитоз без поражения легких
Посторнитозная неспецифическая хроническая пневмония	

Пневмоническая форма орнитоза

Течение заболевания можно разделить на следующие периоды:

- инкубационный, который чаще продолжается 10–12 дней;
- начальный (до появления изменений в легких), продолжительность 3–5 дней;

- период разгара, длительность 6–12 дней;
- реконвалесценции, длящийся до 1,5–2 мес.

Начало заболевания, как правило, острое, лишь отдельные больные за 1–2 дня до заболевания отмечают недомогание, разбитость, умеренную головную боль.

В подавляющем большинстве случаев больные указывают не только день, но и час заболевания. Заболевание начинается с повышения температуры тела (у большинства она выше 39 °С), сопровождающейся ознобом и интоксикацией. Температурная кривая носит волнообразный характер. Колебаниям температуры тела сопутствует чувство жара на высоте лихорадки, повышенная потливость при понижении температуры, что происходит обычно ночью или к утру. Длительность лихорадки зависит от тяжести заболевания и может колебаться от 2 дней до 1 мес. и более. Характер температурной кривой зависит от тяжести заболевания. При среднетяжелой форме заболевания лихорадка продолжается, как правило, 8–15 дней, температура быстро достигает максимального уровня (обычно более 39 °С). Снижение температуры до нормы происходит литически и сопровождается потливостью или обильным потом. При тяжелых формах острого орнитоза лихорадка чаще длится до 3 нед.

Изменения кожи и слизистых оболочек при орнитозе встречаются редко, наиболее типична бледность лица. Иногда появляется герпетическая сыпь, что более характерно для тяжелых форм.

Почти все больные отмечают головную боль в лобно-теменной области. Головная боль резко нарастает и становится нестерпимой при развитии менингеальных явлений.

Примерно у 50 % больных появляется ломящая боль в мышцах туловища и конечностей. Некоторые больные жалуются на бессонницу. При тяжелых формах может быть помрачение сознания и бред.

На фоне общей интоксикации появляются симптомы поражения органов дыхания, чаще это происходит с 3-го по 5-й день болезни. Появляется умеренный кашель. Он может быть сухим или с отделением очень вязкой, густой, слизистой мокроты. При наслоении вторичной микробной инфекции она становится слизисто-гнойной, количество ее несколько увеличивается. У некоторых больных отмечается примесь крови в мокроте, чаще в виде прожилок алой крови, иногда мокрота окрашена кровью гомогенно («ржавая мокрота»). Кровохарканье, вероятно, обусловлено повышенной ранимостью слизистой оболочки бронхов.

При острых формах орнитоза кашель сохраняется около 2 нед. У ряда больных с пневмонической формой орнитоза кашель может отсутствовать на всем протяжении болезни.

Примерно у 50 % больных появляется боль в грудной клетке, которая может локализоваться за грудиной или в боку. Она обычно колющая, связана с актом дыхания, носит явно плевральный характер.

Пневмония локализуется в основном в нижних долях, поражение, как правило, одностороннее. Причем отмечается несоответствие между относительно небольшими изменениями в легких и выраженным токсикозом. Перкуторно при орнитозе значительных по выраженности и площади изменений выявить не удается.

Аускультативно определяется жесткое дыхание, на ограниченном участке могут прослушиваться свистящие сухие хрипы, реже — влажные мелкопузырчатые.

Рентгенографические изменения характеризуются выраженным интерстициальным характером орнитозных поражений. Это проявляется в развитии сетчатого рисунка, появлении лентовидных затемнений вдоль сосудов и бронхов. На этом фоне могут появиться ограниченные изменения очагового или инфильтративного характера

(лобулярные, сегментарные, редко лобарные). Иногда инфильтраты носят облаковидный характер. Инфильтративные изменения исчезают к 15–18-му дню болезни, а интерстициальные сохраняются до 23-го и даже до 45-го дня болезни. Однако у 10–30 % больных рентгенографические изменения в легких могут отсутствовать. В отдельных случаях могут определяться более плотные затенения, обусловленные ателектазами, возникновение которых связано с нарушением бронхиальной проходимости. Довольно часто определяются расширение и уплотнение корня на стороне поражения, изменения прикорневых лимфатических узлов.

Поражения легких относительно доброкачественны, они не дают нагноения, распада, редко осложняются выпотом в плевральную полость, что, вероятно, связано с наложением вторичной микробной инфекции.

Поражение сердечно-сосудистой системы проявляется глухостью сердечных тонов, брадикардией, при тяжелых формах заболевания более характерна тахикардия. Брадикардия имеет большое дифференциально-диагностическое значение, т. к. она редко наблюдается при бактериальных и микоплазменных пневмониях. С первых дней болезни снижается АД, в тяжелых случаях до развития коллапса. В генезе его большое значение имеет поражение симпатoadреналовой системы. Изменения миокарда развиваются в результате токсического воздействия возбудителя орнитоза и его продуктов на сердечную мышцу. Имеет также значение нарушение иннервации сердца вследствие поражения вегетативной нервной системы, снижения АД, уменьшение артериализации крови в результате изменений в легких и развития дыхательной недостаточности. Все эти изменения могут появиться с первых дней болезни. В более поздний период может возникнуть клинически выраженный миокардит.

Наиболее частыми электрокардиографическими изменениями являются снижение вольтажа зубца *P*, вплоть до изоэлектрической линии во всех отведениях, уплощение и двухфазность зубца *T*. При токсическом воздействии на сосудистую стенку в результате изменения ее проницаемости и ломкости происходит проникновение через поврежденные сосуды токсинов к клеткам различных органов и тканей. Изменения сосудов обуславливают появление петехий на коже, носовых кровотечений в ранний период болезни.

Специфических изменений ЖКТ при орнитозе нет. Почти у всех больных снижен аппетит. Язык в легких случаях влажный, несколько утолщен, обложен у корня сероватым налетом, при тяжелых формах сухой, обложен бурым налетом. У некоторых больных отмечается вздутие и умеренная боль в животе при пальпации. Наблюдается тенденция к задержке стула или запор, особенно у лиц пожилого возраста.

К концу 1-й недели заболевания у большинства больных отмечается увеличение печени. Гепатомегалия сохраняется от 10 дней до 1 мес. В редких случаях при тяжелых формах заболевания может появиться желтуха, умеренное повышение активности сывороточных ферментов (альдолазы и трансфераз), содержания холестерина сыворотки крови, увеличение количества фибриногена и глобулинов, снижение альбуминов. У 30–40 % больных увеличивается селезенка.

Изменения нервной системы обязательны для всех клинических форм орнитоза. Они проявляются в виде общетоксических симптомов в лихорадочный период болезни и астеновегетативных изменений, длительно сохраняющихся в период реконвалесценции. Общетоксические симптомы проявляются прежде всего головной болью — постоянный и ранний признак орнитоза. Локализуется она обычно в лобно-теменной области, реже — в лобной. Практически у всех больных отмечается нарастающая в течение первых суток заболевания общая слабость, быстрая утомляемость, снижение

мышечной силы. Адинамия наблюдается не только в разгар болезни, но и длительное время в период реконвалесценции в виде быстрой утомляемости даже при небольшой физической нагрузке. При тяжелых формах орнитоза возможны бред, потеря ориентации, полубоморочное состояние, заторможенность.

Признаки поражения периферической нервной системы встречаются редко. В ряде случаев отмечаются вегетативные нарушения: гипергидроз ладоней, мраморность кожных покровов, сухость и трещины губ.

Довольно часто появляются разной степени выраженности изменения ЦНС — от умеренных функциональных расстройств до грубых поражений в виде менингита, энцефалита, инфекционного психоза. Функциональные изменения ЦНС проявляются неврастеническим синдромом, характеризующимся быстрой утомляемостью, раздражительностью, плаксивостью, эмоциональной лабильностью, нарушением сна.

Кроме этих, часто встречающихся функциональных, обусловленных преимущественно токсикозом изменений иногда наблюдаются более грубые поражения ЦНС, такие как менингиты, менингоэнцефалиты, энцефалиты, менингомиелиты, инфекционный психоз, невриты и полиневриты.

Изменения периферической крови характеризуются умеренным лейкоцитозом в начальный период заболевания с уменьшением в дальнейшем до нормы или развитием лейкопении. СОЭ, как правило, увеличена с первых дней болезни.

В период ранней реконвалесценции у некоторых больных (15–20 %) наступают рецидивы заболевания с новой волной лихорадки и обострением имеющихся или появлением новых воспалительных очагов в легких. В целом при среднетяжелых и, особенно, тяжелых формах орнитоза реконвалесценция происходит медленно, полное восстановление сил больного наступает лишь через 2–2,5 мес. Иногда орнитоз принимает хроническое течение.

Приведенная выше клиническая картина заболевания характерна для пневмонической формы орнитоза средней тяжести.

Легкие формы заболевания, называемые нередко гриппоподобными, также характеризуются острым началом заболевания с быстрого повышения температуры тела, умеренно выраженных явлений интоксикации. В некоторых случаях интоксикация не выражена, больные продолжают работать. Однако даже значительное повышение температуры тела и интоксикация сохраняются в большинстве случаев 2–3 дня, редко до недели. Температура тела падает критически, симптомы интоксикации быстро исчезают. Клинические симптомы поражения органов дыхания выражены нерезко, рентгенологически в легких обычно выявляются интерстициальные изменения. Рецидивы наблюдаются значительно реже, чем при среднетяжелых и тяжелых формах орнитоза. Осложнений, как правило, не бывает. Трудоспособность реконвалесцента восстанавливается в течение 2–3 нед.

Атипичные формы орнитоза

Менингопневмония. При орнитозе может наблюдаться сочетание поражения легких с развитием признаков менингита в виде резкой головной боли, рвоты, ригидности мышц затылка, положительных симптомов Кернига, Брудзинского. Необходимо отметить, что эти формы далеко не всегда протекают тяжело, заболевание может быть средней тяжести с относительно быстрым исчезновением признаков менингита и поражения легких.

Орнитозный менингит. Менингеальный синдром при орнитозе может или наложиться на клиническую картину пневмонических форм орнитоза, или же появиться в качестве самостоятельного заболевания без каких-либо признаков поражения легких.

Менингит при орнитозе — серозный. При исследовании СМЖ определяется небольшой цитоз, умеренное увеличение количества белка. Кроме того, в редких случаях может присоединяться энцефалит с появлением очаговой симптоматики, парезов, параличей. В отличие от большинства других серозных менингитов (энтеровирусных, паротитных), орнитозные менингиты сопровождаются более выраженной общей интоксикацией, более длительным лихорадочным периодом, медленным исчезновением менингеальных симптомов и относительно медленной санацией СМЖ.

Орнитоз без поражения легких. Наблюдается у 3—5 % больных. Высказывается предположение, что данная форма орнитоза является результатом алиментарного заражения. Особенностью этой формы орнитоза является лихорадка, четко выраженный гепатолиенальный синдром, отсутствие изменений респираторных органов, небольшие изменения в крови, что напоминает клинику тифопаратифозного заболевания. Некоторыми авторами данная форма заболевания выделяется как генерализованная. Так же как и при пневмонических формах, могут быть рецидивы и осложнения, в частности миокардиты. В отличие от легочных форм орнитоза астеновегетативные симптомы выражены относительно слабее и исчезают быстрее. Вторичного поражения легких не бывает даже при рецидивах.

Бессимптомная (субклиническая) форма. Бессимптомная форма заболевания обнаруживается, как правило, в очагах инфекции во время эпидемических вспышек и проявляется нарастанием титра специфических антител. После перенесенной бессимптомной формы орнитоза в дальнейшем возможно повторное инфицирование с развитием клинически выраженной типичной формы заболевания.

Хронические формы орнитоза

Выделение хронической формы орнитоза является спорным, однако имеется довольно много работ, указывающих на возможность длительного течения болезни и выделения возбудителя. Так, К. F. Meyer и B. Eddie (1951) описали клиническое наблюдение, при котором заболевание протекало тяжело, с выраженным токсикозом, высокой лихорадкой, делириозным состоянием, пневмонией. После выписки из стационара у больного долго сохранялись кашель с выделением мокроты, недомогание, слабость. В течение 8 лет из мокроты больного удавалось выделить возбудителя орнитоза.

Хронические формы орнитоза развиваются у 10—12 % больных и являются результатом постепенного перехода острой фазы заболевания в хроническую без стойкой ремиссии. При этом температура тела снижается до субфебрильной, сохраняются признаки интоксикации, воспалительные изменения в легких, нарушение функции внешнего дыхания. В дальнейшем признаки болезни то стихают, то снова усиливаются.

Однако в отдельных случаях длительная персистенция возбудителя в организме может ничем не проявляться, вызывая латентную инфекцию.

Пневмоническая форма хронического орнитоза. При этой форме заболевания наряду с постоянно присутствующими симптомами поражения органов дыхания сохраняются интоксикация, вегетососудистые расстройства, увеличение печени. Заболевание имеет волнообразный характер с чередованием ухудшений и относительного благополучия, однако периодов полного здоровья между обострениями обычно не наблюдается. При этом больной чаще всего сохраняет работоспособность и лишь во время обострения наступает декомпенсация и требуется стационарное лечение.

Длительность хронического орнитоза с периодическими обострениями может достигать 3—5 лет и более. Затем процесс стихает, оставляя после себя очаги пневмосклероза.

Хронический орнитоз без поражения легких. Эта форма заболевания также характеризуется длительно сохраняющейся слабостью, адинамией, снижением интереса к окру-

жающему, повышенной раздражительностью, длительным субфебрилитетом. Постоянно наблюдаются нарушения сна, зябкость конечностей, познабливание. Увеличение печени и селезенки по сравнению с легочной формой хронического орнитоза более выражено. Могут отмечаться изменения со стороны сердечно-сосудистой системы: гипотония, приглушение тонов сердца, мышечные изменения на ЭКГ, выраженные вегетососудистые изменения — акроцианоз, мраморность окраски кожи, гипергидроз ладоней, тремор век, пальцев. В крови тенденция к лейкопении, СОЭ нормальная или немного повышена.

Однако, в отличие от легочной формы, изменения со стороны органов дыхания отсутствуют.

Рецидивы заболевания характеризуются повторным повышением температуры тела после периода апиреksии, составляющего не менее 2 дней, и появления симптомов общей интоксикации. Вновь определяются изменения в легких в виде усиления имевшегося ранее воспаления или проявления процесса в другой, ранее непораженной доле легкого. При рецидиве лихорадка, как правило, бывает менее выраженной и менее длительной. Рецидивы заболевания чаще всего возникают в срок от 6 до 30 дней с начала болезни.

В отдельных случаях может наблюдаться два рецидива и более.

Осложнения при орнитозе наблюдаются редко. В ряде случаев они могут быть обусловлены наложением вторичной микрофлоры. Наиболее опасным осложнением, которое может привести к летальному исходу, является миокардит с развитием острой сердечной недостаточности, коллапса, тромбофлебиты с последующей ТЭЛА.

Осложнения со стороны нервной системы, такие как энцефалит, энцефаломенингит, инфекционный психоз, поражение периферических нервов, протекают относительно благоприятно. В редких случаях описаны острый геморрагический панкреатит, арахноидит, эмпиема, абсцесс легкого, отек легких, синуситы, перикардиты, иридоциклиты.

В настоящее время многие микробные осложнения (гнойные отиты, паротиты, эмпиемы, острые гнойные бронхиты) встречаются редко, что связано с более легким течением орнитоза и широким применением антибиотиков.

Диагностика. Диагноз орнитоза основывается на клинических, эпидемиологических данных и результатах лабораторных исследований.

При групповых профессиональных заболеваниях диагностика не вызывает затруднений в отличие от спорадических случаев, когда клиническая картина напоминает многие другие инфекционные заболевания, такие как ОРВИ, пневмонии различной этиологии, серозные менингиты, брюшной тиф, лептоспироз, инфекционный мононуклеоз, туберкулез легких, микоплазменная инфекция.

Лабораторная диагностика основывается на выделении возбудителя из крови или мокроты путем заражения белых мышей в мозг или в желточный мешок куриных эмбрионов. Однако это возможно лишь в специальных лабораториях. Со 2–3-го дня заболевания возможна постановка внутрикожной пробы с орнитином. Через 24–48 ч определяются размеры гиперемии и инфильтрата. Положительная аллергическая проба может сохраняться в течение 2–3 лет после выздоровления.

Серологическая диагностика основана на использовании иммунологических методов: РТГА, ИФА, РСК, при этом положительные результаты выявляются начиная с 10-го дня болезни. Диагностический титр составляет для РСК 1:16–1:32, для РТГА 1:512 и выше или нарастание титра антител в 4 раза и более при исследовании в парных сыворотках.

Лечение. Препаратами выбора при лечении орнитоза являются антибиотики, относящиеся к группе макролидов, такие как давно известный и широко применяемый эритромицин, а также азитромицин, кларитромицин, спирамицин. Азитромицин назначается по 0,5 г 1 раз в сутки в течение 5 дней.

Эффективно также применение тетрациклина в суточной дозе 1,2–1,5 г или доксициклина 0,2 г. Длительность курса лечения определяется тяжестью течения болезни, обычно до 5-го дня нормальной температуры тела при исчезновении признаков пневмонии. При сохранении патологии в легких антибиотики отменяют на 9–12-й день нормальной температуры. Преждевременная отмена антибиотиков, неадекватная терапия способствуют появлению рецидивов и хронизации процесса.

Наряду с антибактериальной проводят дезинтоксикационную терапию, в тяжелых случаях показаны глюкокортикостероиды, нестероидные противовоспалительные и десенсибилизирующие средства.

При хроническом течении заболевания рекомендуются витаминотерапия, общеукрепляющие средства. Диспансерное наблюдение за переболевшим осуществляется в течение 2 лет. Клинические осмотры проводят через 1, 3, 6, 12 мес., далее 1 раз в год. Обязательна флюорография и РСК с орнитозным антигеном 1 раз в 6 мес. По показаниям — консультация пульмонолога, невропатолога.

Прогноз, как правило, благоприятный. Летальность при орнитозе составляет 2–3 %.

Профилактика. Профилактика при орнитозе включает санитарно-ветеринарные мероприятия в птицеводческих хозяйствах, питомниках, птицефабриках, зоопарках, карантинные меры при ввозе декоративных и хозяйственных птиц в страну. На птицеводческое хозяйство, в котором выявлены заболевания орнитозом, накладывают ограничения в течение 6 мес. после последнего случая заболевания. Больную птицу уничтожают. За лицами, подвергшимися риску заражения, устанавливают медицинское наблюдение в течение 30 дней. В очаге проводят заключительную дезинфекцию 3% растворами хлорамина, лизола и фенола. Экстренная профилактика проводится в течение 10 сут антибиотиками: доксициклин 0,2 г 1 раз в сутки, тетрациклин по 0,5 г 3 раза в сутки.

Иммунопрофилактика не разработана.

Информация о заболевшем направляется в региональный центр гигиены и эпидемиологии в виде «Экстренного извещения» не позднее 12 ч после выявления больного. Лечебно-профилактическое учреждение, уточнившее, изменившее или отменившее диагноз, обязано в течение 24 ч отослать новое извещение.

1.6.7. Пневмохламидиоз

Определение. Пневмохламидиоз — заболевание, относящееся к антропонозам, характеризуется острым началом, лихорадкой и преимущественным поражением органов дыхания.

Этиология. *Chlamydophila pneumoniae* — патогенный облигатный внутриклеточный грамотрицательный микроорганизм, элементарные тельца которого при электронно-микроскопическом исследовании имеют типичную грушеподобную форму в отличие от округлых элементарных телец других видов хламидий. *Chlamydophila pneumoniae* обладают выраженным тропизмом к клеткам столбчатого цилиндрического эпителия

слизистых оболочек человека (эпителий бронхов, бронхиол, альвеолярные макрофаги, моноциты, эндотелиальные клетки сосудов).

Штамм *C. pneumonia* получил название в результате слияния буквенных обозначений двух первичных изолятов TW-183 (изолирован из глаза ребенка в 1965 г. на Тайване) и AR-39 (идентифицирован из респираторного тракта в 1983 г. в США). Штаммы TWAR (Taiwan acute respiratory agent) выявлены только у человека и изначально описывались как штаммы *C. psittaci*, но последующие исследования, в частности на молекулярном уровне, позволили уточнить классификацию TWAR-штамма. Генетические (анализ ДНК-последовательностей генов *pPHK*, *kdtA* (KDO-трансфераза, белка 60 кДа, богатого цистеином) и биологические различия позволили выделить три биовара внутри вида *C. pneumonia*: TWAR, Koala и Equine. Эталонным штаммом для *C. pneumonia* является TW-183T. Умеренно патогенные изоляты биовара Koala выделены от сумчатых животных (*Phascolarctos cinereus*) в Австралии из глаз и мочевыводящих путей. Биовар Equine вызывает асимптоматическую инфекцию и включает только один штамм N16, изолированный из респираторного тракта лошадей.

В настоящее время полностью секвенирован геном *C. pneumonia* (штаммы CWL-029 и AR-39), размер его составляет 1 230 230 т. п. н. для CWL-029 и 12 293 т. п. н. (1052 гена) для AR-39. Он оказался больше ранее секвенированного генома *C. trachomatis*. Штаммы *C. pneumonia* содержат липополисахарид, MOMP, отр-2, отр-3, а также набор белков 90–100 кДа.

C. pneumonia представляют собой гетерогенную группу из 21 гена с некоторыми общими характеристиками. В то же время протеиновый профиль *C. pneumonia* отличается от других представителей родов *Chlamydia* и *Chlamydophila*. Сравнительная оценка протеиновых полос различных штаммов *C. pneumonia* показала их идентичность, различия наблюдались лишь в количественных пропорциях. Все штаммы выявили наибольшее количество протеинов с молекулярной массой 98, 70, 54, 40 и 30 кДа. В иммуноблоттинге показано наличие у всех штаммов видоспецифического протеина 54 кДа, играющего важную роль в иммунном ответе, а также реакция с 43 и 46 кДа протеинами.

C. pneumonia обладает системой секретирования III типа. Эта система является вирулентно ассоциированным механизмом, который не только осуществляет экспорт белков из граммотрицательных бактерий, но и усиливает их проникновение в цитозоль эукариотной клетки, в которой локализуется возбудитель, позволяя ему инвазировать хозяйскую клетку и разрушать ее защитные механизмы. Эта система известна для многих граммотрицательных патогенов растений и животных, таких как *Yersinia*, *Shigella*, *Salmonella*, энтеропатогенных *E. coli* и *Pseudomonas* и т. д. Предполагают возможность секретирования данной системой в клетку хозяина фактора, ингибирующего апоптоз (запрограммированную гибель) клетки. У хламидий в III тип секретирования вовлечены по крайней мере четыре несвязанных геномных локуса, организованных в три геномных кластера, с которых транскрибируется полицистронная мРНК.

Эпидемиология. Источником инфекции является больной человек. Возбудитель выделяется во внешнюю среду с отделяемым из носоглотки в течение всего периода клинических проявлений заболевания. Возможно носительство, длящееся до года и более.

Заражение происходит воздушно-капельным путем. Фактором передачи служит воздух, загрязненный возбудителем. Необходимо отметить, что *C. pneumonia* неустойчива в окружающей среде и высокочувствительна к обычным дезинфицирующим средствам.

Первичная связь *C. pneumoniae* с разнообразной патологией верхних и нижних дыхательных путей у человека была установлена более 15 лет назад. Данный возбудитель является важным этиологическим агентом респираторных заболеваний у молодых лиц, у которых инфекция часто протекает бессимптомно или в легкой форме и в ряде случаев остается нераспознанной. *C. pneumoniae* является также причиной серьезных поражений дыхательной системы у пожилых лиц (пневмонии и бронхиты с выраженной симптоматикой). На долю *C. pneumoniae* приходится примерно 25 % всех случаев респираторных заболеваний, включая до 10 % эндемических пневмоний и до 50 % эпидемических, 5 % случаев острых и хронических бронхитов и 2 % фарингитов. Возбудитель может вызывать хронические риниты, фарингиты, острые средние отиты, синуситы, гриппоподобные заболевания, обнаруживается в аденоидах у детей.

Болезнь распространена повсеместно, отмечаются спорадические случаи и эпидемические вспышки. Подъемы заболевания наблюдаются в осенне-зимний и ранний весенний периоды. Так, в Финляндии в период с 1977 по 1985 г. наблюдалось 4 эпидемических вспышки пневмоний (заболеваемость колебалась от 60 до 84 случаев на 1000 населения). Эпидемическая вспышка затягивалась на несколько месяцев, заболевали в основном лица молодого возраста, военнослужащие. В одном из гарнизонов она длилась с июля по декабрь, другая вспышка продолжалась с января по июнь, что, вероятно, связано с продолжительным инкубационным периодом. Среди студентов, больных пневмонией, *C. pneumoniae* выявляют в 12 % случаев.

В странах Европы и США инфекции, вызванные *C. pneumoniae*, обычно не встречаются у детей в возрасте до 5 лет, но с высокой частотой роста (5–10 % ежегодно) выявляются у детей в возрасте 5–15 лет, а затем с более низкой частотой нарастания (1–2 % ежегодно) продолжает увеличиваться во всех возрастных группах. Антитела к возбудителю инфекции редко обнаруживаются у детей до 5 лет, доля их возрастает среди подростков, достигая более 50 % у лиц в возрасте 20–30 лет и еще более повышается у лиц пожилого возраста.

В менее развитых странах Азии и Африки инфекция, обусловленная *C. pneumoniae* наблюдается и у детей в возрасте до 5 лет. Имеются сведения о том, что инфекция, вызванная *C. pneumoniae*, наиболее часто встречается у мужчин среднего и пожилого возраста и может принимать хроническое течение, при этом заражение обычно происходит в детстве в густонаселенных районах или во время службы в армии. Предполагается, что каждый человек в течение жизни инфицируется этим микроорганизмом, в большинстве случаев даже неоднократно. После инфицирования антитела к антигенам *C. pneumoniae* сохраняются в течение 3–5 лет. К 20 годам более 50 % населения развитых стран имеют антитела к данному возбудителю, при этом титры антител к *C. pneumoniae*, часто значительно превышают титры антител к *C. trachomatis*. Однако вопрос развития иммунитета к *C. pneumoniae* требует дальнейшего изучения. Необъяснимым остается факт более высокого выявления антител у мужчин старше 20 лет по сравнению с женщинами.

Через 10–50 лет после первичного инфицирования могут развиваться тяжелые осложнения, связанные с поражением сосудов.

Патогенез. Патогенез пневмохламидиоза изучен недостаточно. Входными воротами инфекции, так же как и при орнитозе, служат дыхательные пути. Однако при этом поражаются и слизистые оболочки верхних дыхательных путей, придаточных пазух носа. В дальнейшем возможно проникновение возбудителя в кровь и появление симптомов интоксикации. Попадая в кровь, возбудитель способен вызывать разнообразную экстрапульмональную патологию, становясь причиной кардитов, артритов и т. д.

Развитие хронической инфекции может быть связано с персистенцией *C. pneumoniae* в альвеолярных макрофагах или клетках эндотелия сосудов, при этом их структурные компоненты, такие как липополисахариды, могут попадать в кровоток с последующей индукцией цитокинов, что приводит к хроническому воспалению эндотелия сосудов. *In vitro* на клеточных культурах *C. pneumoniae* стимулирует продукцию β -ИЛ-1, ИФН- γ и ФНО- α (фактор некроза опухоли), а также ИЛ-8 и ИЛ-6. Увеличение уровня медиаторов иммунного ответа усиливает местный воспалительный ответ на *C. pneumoniae*. Цитокиновый ответ на проникновение *C. pneumoniae*, по-видимому, может играть роль в развитии локального воспаления в местах инфекции — сосудах.

По данным морфологических исследований, проведенных в Финляндии и США, при остром инфаркте миокарда в 70 % случаев были обнаружены хламидийные липополисахариды в атероматозных коронарных артериях и аорты при инфаркте миокарда. Показана большая статистически значимая связь между частотой обнаружения антител к *C. pneumoniae* и атеросклерозом коронарных и каротидных артерий, в связи с чем выдвинута концепция роли *C. pneumoniae* в патогенезе коронарной болезни. Показана возможность инфицирования и размножения *C. pneumoniae* в клетках-мишенях атеросклероза (эндотелий, макрофаги, мышечные клетки) в опытах *in vitro* при исследовании эндотелиальных клеток сосудов человека, а также при моделировании инфекции у животных. Отмечено, что хламидийный белок теплового шока (Hsp 60) обнаруживается в атеросклеротической бляшке в значительном количестве вместе с аналогичным эндогенным белком человека. Этот белок может являться активным, важную роль в атерогенезе, стимулируя выработку макрофагами ФНО- α и экспрессию металлопротеиназ, желатиназы 92 кДа и способствуя разрушению тканей сосудов.

Необходимо отметить, что персистенция *C. pneumoniae* в мононуклеарных клетках плохо изучена. Имеется ряд сообщений, подтверждающих присутствие ДНК *C. pneumoniae* в периферийных мононуклеарных клетках крови у пациентов с коронарной недостаточностью, причем чаще у курильщиков.

Таким образом, можно предположить, что *C. pneumoniae* способна участвовать в локальном иммунном ответе и через инфицированные макрофаги расширять зоны атеросклеротических повреждений.

В настоящее время имеются исследования, указывающие на возможную этиологическую роль *C. pneumoniae* в развитии бронхиальной астмы и реактивного артрита. Острая инфекция респираторного тракта, вызываемая *C. pneumoniae*, может привести к развитию хронического астматического процесса из-за дальнейшей возможной хронизации инфекционного процесса и продуцирования в легких хламидийных компонентов, обладающих аллергенным свойством.

Клиника. Инкубационный период составляет приблизительно 21–30 дней, в среднем 28 дней (21 день для семейных пар). Для инфекции характерно клиническое течение средней тяжести, но возможно и тяжелое с летальным исходом. Тяжелое течение чаще наблюдается у пожилых и у лиц с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы и респираторного тракта. Описаны спорадические случаи, эпидемические (особенно в закрытых коллективах) и внутрибольничные вспышки. Кроме того, *C. pneumoniae* способна вызывать тяжелые заболевания нижних дыхательных путей у ВИЧ-инфицированных больных. Не исключено, что *C. pneumoniae* отягощает патогенез хронического бронхита. Выявление специфических IgA в сыворотке, специфических секреторных IgA и ДНК в слюне свидетельствует о возможности присутствия данного возбудителя в легких более чем у 50 % больных хроническим бронхитом, особенно у

курильщиков, снижение клеточного иммунитета которых способствует инфицированию *S. pneumoniae*.

Ряд исследователей отмечают, что инфекция, вызываемая *S. pneumoniae*, достаточно часто выявляется у курящих больных раком легкого. Считают, что данный возбудитель может быть независимым фактором риска в развитии рака легкого. Специфические IgA обнаруживались значительно чаще в группе больных раком легкого, чем в контрольных, включающих группу здоровых и группу больных с сердечно-сосудистой патологией, а также лиц с таким фактором риска, как курение.

В настоящее время принято разделять заболевание на острые и хронические формы. Острые формы заболевания протекают в виде пневмонической назофарингеальной и бессимптомной (латентной) форм. Хронический пневмохламидиоз подразделяется на легочную (бронхиальная астма, хронический бронхит) и сердечно-сосудистую (эндокардиты, коронарная болезнь) формы заболевания (табл. 1.85).

Таблица 1.85

Классификация пневмохламидиоза

Форма	Нозология
Острая	Пневмонии, риниты, фарингиты, назофарингиты
Хроническая	Бронхиальная астма, хронический бронхит Коронарная болезнь, эндокардиты
Бессимптомная (латентная)	

Пневмоническая форма. Общими клиническими признаками заболевания являются лихорадка, насморк, кашель, который длится более 3 нед. Заболевание начинается чаще всего остро, с повышения температуры тела до 38–39 °С, интоксикации, боли в мышцах, иногда появляется боль в груди. У некоторых больных отмечены боль и першение в горле. С первых дней заболевания появляется сухой, реже влажный кашель со скудной слизистой мокротой. В легких могут выслушиваться сухие и влажные хрипы. У 85–90 % пациентов рентгенологически определяется инфильтрация легочной ткани. Причем ведущей формой заболевания является мелкоочаговая и/или интерстициальная пневмония, которая чаще начинается как одностороннее поражение, в последующем прогрессирует с развитием двустороннего поражения. В крайне редких случаях могут образовываться каверны, причем процесс в таких случаях двусторонний и поражения легких обусловлены микст-инфекцией. Рентгенологические изменения в легких исчезают через 12–30 дней. У 1/3 больных отмечается увеличение шейных лимфатических узлов.

В крови часто отмечается лейкоцитоз нейтрофильного характера, но у 20–25 % больных заболевание может протекать и при нормальных показателях лейкоцитов.

В 10–15 % случаев заболевание протекает в виде ринита, фарингита, сохраняющихся в течение нескольких дней. Поражения легких при этом отсутствуют.

Бессимптомная форма. Бессимптомные формы характеризуются носительством возбудителя в отсутствие клинических проявлений заболевания, которое может продолжаться до года и более. У 70–90 % инфицированных процесс протекает латентно, причем это может быть как первично-латентное, так и вторично-латентное течение, при котором носительство формируется после исчезновения клинических и рентгено-

логических изменений. При длительном персистировании хламидий возможно появление рецидивов заболевания, возникновение хронических форм болезни. Культура хламидий может быть выделена из носоглоточных смывов даже через 12 мес. после исчезновения клинических проявлений, при этом серологические реакции могут оставаться отрицательными.

Хронический пневмохламидиоз. Хронический пневмохламидиоз может протекать с поражением легких и сердечно-сосудистой системы. Поражение легких характеризуется развитием хронического астматического бронхита или бронхиальной астмы, чему способствует аллергизация организма антигенами хламидий и длительная персистенция возбудителя. В то же время не исключается и влияние вторичной бактериальной инфекции.

Хроническое поражение сердечно-сосудистой системы в настоящее время мало изучено. Атеросклероз сердечно-сосудистой системы является основной причиной смертности населения в развитых странах. Выявлен ряд факторов риска атеросклеротического поражения сосудов, к числу которых относятся наследственность, гиперхолестеринемия, нарушенный обмен веществ, артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет, ожирение и гиподинамия. Кроме того, есть определенные основания предполагать, что одним из таких факторов может быть инфекционный процесс. Допускается возможность участия пневмохламидиоза в развитии атеросклероза. Главными аргументами в пользу хламидийной этиологии этого заболевания являются корреляция сердечно-сосудистой патологии и других атеросклеротических поражений с динамикой выявления специфических антител против *C. pneumonia*, что было показано в сероэпидемиологических исследованиях, проведенных в Финляндии, Швеции, США, Германии, Великобритании и Нидерландах и основанных на измерении IgG и IgA или специфических иммунных комплексов.

К настоящему времени проведено около 50 сероэпидемиологических исследований по выявлению антител к *C. pneumonia* при различных атеросклеротических заболеваниях. Более чем в 40 исследованиях обнаружена связь между присутствием специфических антител и заболеванием, в некоторых работах она не прослеживалась. Частота выявления антител к *C. pneumonia* у лиц с доказанной сердечно-сосудистой патологией составляла в проведенных исследованиях 80–85 %. Описаны единичные случаи эндокардита хламидийной этиологии.

Хроническая хламидийная инфекция кардиоваскулярной системы может быть связана с атеросклерозом, аневризмой аорты, острым инфарктом миокарда, хронической сердечно-сосудистой патологией, миокардитами. Показана взаимосвязь между развитием гипертензии у людей и наличием инфекции, вызванной *C. pneumonia*. Установлена высокая частота персистирования *C. pneumonia* в верхних отделах респираторного тракта у пациентов с ишемической болезнью сердца. В то же время неясно, служит ли толчком к развитию болезни персистирующая инфекция или реинфекция. Известно, что инфекция может воздействовать на липидный обмен. В отличие от пневмоний, вызванных другими возбудителями, при острой пневмонии, вызванной *C. pneumonia*, отмечено снижение количества высоконасыщенных липопротеидов и увеличение триглицеридов. В отдельных работах показана возможная связь между атерогенным липидным профилем и наличием специфических антител к *C. pneumonia*. Возможно, изменения в липидном профиле могут лежать в основе связи *C. pneumonia* с ишемической болезнью сердца, что было показано в случаях ангиографически подтвержденной ишемической болезни сердца (D. H. Thorn et al., 1991; L. J. Murray et al., 1999).

Как показали исследования, сердечно-сосудистая патология, опосредованная *C. pneumonia*, индуцируется антигенной мимикрией возбудителя к специфическому протеину сердечной мышцы. Установлена гомология нуклеотидных последовательностей тяжелой цепи сердечного специфичного мышечного α -миозина с богатым цистеином мембранным протеином 60 кДа *C. pneumonia*, что может индуцировать аутоиммунные процессы в сердечной патологии (К. Bachmaier et al., 1999). Установлено, что инфекция, вызываемая *C. pneumonia*, ведет к репрессии антикоагулянтного протеина — тромбомодулина на поверхности эндотелиальных клеток, выстилающих стенки сосудов. Нарушение гомеостаза эндотелия в ответ на инфекцию по отношению к прокоагулянтам может приводить к увеличению локального тромбообразования и коронарной болезни сердца.

Серологические исследования, проведенные в ряде индустриально развитых стран мира, основанные на исследовании специфических IgG и IgA, иммунных комплексов, показали, что острый инфаркт миокарда у абсолютного большинства больных связан с сероконверсией против липополисахарид-эпитопов (B. Weib et al., 1999), что может быть следствием обострения хронической болезни, вызванной *C. pneumonia*. У больных с острым инфарктом миокарда обнаруживаются более высокие показатели значений специфических IgA. Вместе с тем требуются более углубленные исследования, чтобы оценить роль внутриклеточных патогенов, прежде всего *C. pneumonia*, в развитии острых сердечно-сосудистых синдромов.

Из представленных выше данных следует, что необходимы широкомасштабные клинические исследования, направленные на оценку эффективности применения антихламидийных антибиотиков в лечении ишемической сердечно-сосудистой патологии, с учетом возможной роли *C. pneumonia* в атерогенезе.

Три небольших пилотных испытания по изучению эффективности применения этиотропной терапии в лечении ишемической сердечно-сосудистой патологии уже были проведены. В двух из них была подтверждена положительная роль антибиотикотерапии в улучшении состояния пациентов с сердечно-сосудистой патологией, в одном исследовании положительный эффект не отмечен. Предполагают, что лечение острой инфекции, обусловленной *C. pneumonia*, антихламидийными препаратами, возможно, оказывает профилактическое противоатерогенное действие на данного возбудителя. В то же время лечение азитромицином не уменьшает размер развившихся атеросклеротических повреждений в экспериментах на инфицированных мышцах.

Таким образом, исследования различных авторов показывают, что колонизация *C. pneumonia* стенок артерии при хроническом инфекционном процессе приводит к дисфункции и нарушению гомеостаза эндотелия сосудов, способствуя развитию атеросклеротического процесса и хронической сердечно-сосудистой патологии. Этому, возможно, содействует неоднократное в течение жизни реинфицирование человека *C. pneumonia*, которое приводит к активации вялотекущего аутоиммунного процесса, Т-клеточного звена иммунитета, поддерживая таким образом интрамуральный хронический воспалительный процесс. Возможно, что не только *C. pneumonia*, но и другие возбудители в атеросклеротической бляшке, такие как ЦМВ, ВПГ, *Porphyromonas gingivalis* и *Streptococcus sanguis*, могут вызывать повреждение клеток сосудов, приводя в дальнейшем вместе с классическими факторами риска к развитию сердечно-сосудистой патологии и появлению атеросклеротических изменений в сосудах.

Диагностика. Диагностика пневмохламидиоза вызывает значительные трудности, т. к. клиническая картина пневмонических форм мало чем отличается от пневмоний другой этиологии.

Для диагностики таких пневмоний используют микроскопию мазков, окрашенных по Романовскому—Гимзе, выделение возбудителя в культуре клеток. Группоспецифическая диагностика основана на использовании РСК, видоспецифическая — на выявлении IgM-антител методом ИФА в сыворотке крови. ИФА имеет значение, главным образом, для ретроспективной диагностики, т. к. антитела в сыворотке крови обнаруживаются лишь через 3 нед. после начала заболевания.

В последние годы в крупных лабораториях используется ПЦР для идентификации возбудителя. Клиническими образцами для ДНК-анализа могут служить назофарингеальные смывы, ткани пораженных сосудов или органов, мононуклеарные клетки периферической крови. При диагностике с помощью ПЦР следует учитывать интервал между развитием клинических симптомов и забором образца, при этом чем больше интервал, тем вероятнее обнаружение ДНК в мононуклеарных клетках. Это является маркером возможного присутствия *C. pneumonia* в сосудистой стенке, в частности в атеросклеротической бляшке.

Необходимо отметить, что ДНК-методы амплификации *C. pneumonia* недостаточно стандартизованы. Отмечаются существенные различия в оценке чувствительности и специфичности ПЦР-анализа, используемого для выявления ДНК *C. pneumonia* в клинических образцах. Отработка методов экстракции ДНК *C. pneumonia* из ткани сосудов, удаление соответствующих ингибиторов ПЦР позволят существенно улучшить лабораторную диагностику. Большое значение в ДНК-диагностике заболеваний, вызванных *C. pneumonia*, приобретают методы ДНК-амплификаций, которые легко автоматизировать и стандартизовать, в частности SDA-метод и новый метод DIG-PCR-EIA, который имеет большую чувствительность по сравнению с обычной, двухпраймерной или nested-ПЦР.

Лечение. Препаратом выбора в лечении больных пневмохламидиозом является азитромицин. Особенностью фармакокинетики азитромицина является его способность накапливаться и длительно сохраняться в высокой концентрации в слизистой оболочке дыхательных путей. Благодаря уникальным фармакокинетическим свойствам стало возможным использовать не только 5-, но и 3-дневные курсы лечения азитромицином. Удобный курс терапии азитромицином (по 0,5 г в сутки 3 дня) позволяет добиться хороших клинических результатов без формирования резистентности микробов. Ни один из существующих ныне макролидов не имеет подобной схемы применения.

В качестве альтернативной этиотропной терапии используют препараты тетрациклиновой группы.

Возможно применение рокситромицина по 0,15 г через 12 ч или по 0,3 г через 24 ч внутрь в течение не менее 12 дней.

Профилактика. В профилактике заболевания имеет значение соблюдение правил санитарно-гигиенического режима в коллективах и правил личной гигиены. Меры иммунопрофилактики не разработаны. Мероприятия в эпидемическом очаге, а также диспансерное наблюдение за переболевшими не регламентированы. Специфическая профилактика отсутствует. В настоящее время проводятся исследования по разработке ДНК-вакцин, содержащих гены, кодирующие МОМР, отр-2 и Hsp 60, которые в экспериментах на животных показали обнадеживающие результаты, свидетельствующие о возможности создания вакцины против *C. pneumonia* (Т. Penttila et al., 2000).

1.7. Бактериальные инфекции с преимущественным поражением урогенитального тракта

1.7.1. Сифилис

Определение. Сифилис — это общее хроническое инфекционное заболевание, передающееся преимущественно при половых контактах, с разнообразными клиническими проявлениями, характеризуется периодичностью течения, при котором могут поражаться различные органы и системы.

Этиология. Возбудитель сифилиса — бледная трепонема (*Treponema pallidum*) имеет три формы существования: спиралевидная (типичная), инцистированная и L-форма. При ранних заразных формах сифилиса доминирующей является спиралевидная. Типичные бледные трепонемы представляют собой тонкие спиралевидные микроорганизмы длиной 6–14 мкм, толщиной 0,25–0,3 мкм, с амплитудой спирали 0,5–1,0 мкм. Трепонемы весьма подвижны и постоянно вращаются вокруг продольной оси. Для выявления бледных трепонем используют темное поле микроскопа или иммунофлюоресцентную окраску. Бледные трепонемы плохо окрашиваются анилиновыми красителями. Размножаются обычно поперечным делением. В цельной крови или ее сыворотке при температуре 4 °С микроорганизмы сохраняют жизнеспособность не менее 24 ч. Трепонемы быстро погибают при высушивании и повышении температуры до 42 °С, мгновенно теряют подвижность и гибнут в присутствии соединений мышьяка, ртути, висмута. Неблагоприятные условия существования (в т. ч. воздействие антибиотиков) также способствуют образованию «форм выживания» трепонем — цист и L-форм.

Эпидемиология. Ежегодно в мире регистрируется более 10 млн новых случаев сифилиса. На фоне роста общей заболеваемости увеличилось число случаев врожденного сифилиса. Исследования, проведенные в странах Африки, в Европе и Северной Америке, показали, что риск инфицирования ВИЧ в 4 раза выше у пациентов с сифилитическими эрозивно-язвенными поражениями.

У ВИЧ-инфицированных сифилис протекает быстротечно; иногда с общетоксической реакцией, появлением пустулезных и узловато-язвенных элементов. Развитие третичного периода сифилиса может наступить через несколько месяцев после заражения, т. е. первичный и вторичный периоды заболевания с активными проявлениями резко сокращаются по их длительности.

Источником заражения является больной человек, а наибольшая степень контагиозности выявляется в первые 2 года болезни при наличии достаточного для заражения количества вирулентных бледных трепонем и повреждений кожи или слизистых оболочек у партнеров. Бледные трепонемы могут проникать даже через микроповреждения эпидермиса и, вероятно, неповрежденные слизистые оболочки.

Различают пять основных путей заражения сифилисом:

- половой;
- бытовой;
- гемотрансфузионный;
- профессиональный;
- трансплацентарный.

Заражение может произойти также в момент родов при прохождении плода через инфицированные родовые пути матери. Молоко кормящих женщин, слюна, сперма

заразны даже при отсутствии каких-либо проявлений сифилиса в области молочных желез, полости рта и гениталий. У больных активным сифилисом наибольшую опасность для заражения представляют имеющиеся эрозивно-язвенные неспецифические поражения на слизистых оболочках и коже (баланопостит, герпес, эрозия шейки матки, дерматозы, сопровождающиеся нарушением целостности кожных покровов и слизистых оболочек).

Клиника. Классификация сифилиса включает в себя клинические варианты проявления инфекции и время от момента заражения.

Характеристика различных периодов и форм сифилиса представлена в табл. 1.86.

Таблица 1.86

Характеристика периодов и форм сифилиса

Период (форма)	Краткая характеристика
Инкубационный период	Время от инфицирования до появления твердого шанкра (язвы) или эрозии (первичной сифиломы) в среднем 3–4 нед. (от 8–15 до 190 дней)
<i>Первичный сифилис половых органов и других локализаций (7–8 нед.)</i>	
Серонегативный с клиническими проявлениями (3–4 нед.)	Наличие эрозий или язв в области гениталий (или другой локализации) с хрящевидным инфильтратом в основании, регионарный лимфаденит невоспалительного характера, безболезненный, в отделяемом эрозии (язвы) обнаруживается бледная трепонема. RW отрицательна, положительные РИФ и реакция Колмера не учитываются. RW исследуется каждые 5 дней в течение курса лечения; при ее слабоположительном результате, устанавливается диагноз первичного серопозитивного сифилиса
Серопозитивный с клиническими проявлениями (3–4 нед.)	Твердый шанкр (эрозия), регионарный лимфаденит; обнаружение бледной трепонемы в язве (эрозии), пунктате регионарных лимфоузлов, положительная RW. Возможны атипичные шанкры в виде индуративного отека, шанкра-панариция, шанкра-амигдалита. К разновидностям относят: ожоговый (комбустиформный) твердый шанкр, баланит Фольманна, герпетиформный твердый шанкр. Осложнения твердого шанкра: вульвит или вульвовагинит; баланопостит, фимоз, парафимоз, гангренизация, фagedенизация
Скрытый	Отсутствие клинических проявлений у лиц, начавших лечение в первичном периоде. RW положительна
<i>Вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек (длительность до 3–5 лет)</i>	
Свежий (возникает сразу после первичного периода сифилиса)	Многочисленные высыпания пятен (розеола), папул, широких кондилом, ладонно-подошвенных папул, пустулоподобных элементов (угри, импетиго, эктимы, редко рупии, везикулы), выпадение волос, ларингит, ангина, эрозивные папулы слизистой оболочки рта, полиаденит, редко лейкодерма. Обнаруживаются остатки твердого шанкра. RW, РИТ, РИФ положительны, в мокнущих сифилидах обнаруживается бледная трепонема

Продолжение

Таблица 1.86. Продолжение

Период (форма)	Краткая характеристика
Рецидивный	Немногочисленные полиморфные высыпания (см. <i>Вторичный свежий сифилис</i>), возможны полиартрические синовиты, тендо-синовиты, артралгия и признаки поражения нервной системы. RW, РИТ, РИФ положительны, в мокнущих сифилидах обнаруживается бледная трепонема
Скрытый	Без клинических проявлений, по срокам соответствует вторичному периоду, или у лиц, недостаточно лечившихся в первичном периоде. RW положительна у 50 % больных, РИТ, РИФ положительны
<i>Третичный период (развивается через 5–15 лет и более)</i>	
Третичный активный сифилис	Бугорки, гуммы, язвы, деформирующие и мозаичные рубцы в коже и подкожной клетчатке. Гуммы, язвы мягкого и твердого нёба, слизистой оболочки носа, задней стенки глотки, языка, гортани. Периоститы, синовиты, остеомиелиты, гуммы костей, внутренних органов, нервной системы. RW положительна у $2/3$ – $3/4$ больных, РИТ, РИФ положительны
Скрытый третичный сифилис	У лиц, перенесших активные проявления третичного периода. RW положительна у $1/2$ больных, РИТ, РИФ положительны
Сифилис скрытый ранний	Без клинических проявлений с давностью до 2 лет. Титры RW 1:20 и более, РИФ положительна, РИТ положительна у $1/3$ больных. Реакция обострения у 30 % больных
Сифилис поздний скрытый	Отсутствие клинических проявлений при давности заражения более 2 лет. Титры RW 1:5–1:50 у 90 % больных; РИТ, РИФ положительны у всех больных. Реакция обострения не наблюдается
Сифилис скрытый неуточненный	Положительные серологические реакции у лиц с неустановленным сроком заражения
Серорецидивный сифилис	Возрастание титра реактивов в РСК у больных с ранними формами сифилиса на этапах установленного наблюдения, которые получили полноценное лечение. Данные обследования партнеров отрицательны. Проводится осмотр специалистов (терапевт, невропатолог, окулист, оториноларинголог, рентгенолог)
Серорезистентный сифилис	Устанавливается через год после окончания лечения в случаях, если РСК с трепонемным и кардиолипновым антигенами остается стойко положительной или титр реактивов снижается менее чем в 4 раз. Проводится дополнительное противосифилитическое лечение водорастворимым пенициллином
Скрытый серофиксированный сифилис («серологический рубец»)	После проведенного дополнительного и восстановительного лечения по поводу серорезистентного сифилиса серологические реакции остаются положительными. При обследовании у специалистов патологии не выявляется

Период (форма)	Краткая характеристика
<i>Врожденный сифилис</i>	
Ранний (сифилис плода и у детей до 2 лет)	Невынашивание плода, задержка внутриутробного развития, гидроцефалия, конъюгационная желтуха. Поражение костей (остеохондриты, периоститы) выявляется рентгенологически у большинства детей; поражение внутренних органов (преимущественно печени и селезенки), слизистых оболочек (сифилитический ринит), органа зрения (хориоретинит), гидроцефалия, сифилитическая пузырьчатка, папулезная инфильтрация Гохзингера. Серологические реакции положительные. Может протекать без поражения кожи, внутренних органов, с отрицательными серологическими реакциями. Единственным симптомом может быть наличие рентгенологически подтвержденных остеохондритов II–III степени, наличие сифилиса у матери в период беременности
Поздний (у детей старше 2 лет)	Триада Гетчинсона (паренхиматозный кератит, лабиринтит, зубы Гетчинсона); поражения кожи, внутренних органов, костей, наблюдаемые в третичный период. Обнаруживаются другие костные дистрофии. КСР положительные в 75–80 % случаев
Скрытый	Анамнез матери, отсутствие клинических проявлений, положительные серологические реакции, СМЖ без патологии
<i>Нейросифилис</i>	
Ранний (давность заболевания до 5 лет)	Скрытый менингит, острый генерализованный менингит, подострый (базальный) менингит, гидроцефалия, ранний менигговаскулярный сифилис, менингомиелит, невриты. КСР, РИТ, РИФ положительны в сыворотке крови. В СМЖ в 50 % случаев КСР положительны, РИФ положительна у всех больных, выявляется повышенный цитоз и белок. Дополнительно проводят КТ и МРТ, ЭЭГ. Возможно асимптомное течение менингита, который устанавливается на основании положительных серологических исследований крови и СМЖ (КСР, РИФ, цитоз, белок), тщательного анамнеза
Поздний (давность заболевания более 5 лет)	Скрытый поздний менингит, поздний диффузный менигговаскулярный сифилис, васкулярный сифилис, гуммы мозга, прогрессивный паралич, спинная сухотка. У 40–50 % больных КСР крови могут быть отрицательными, резко положительны РИТ, РИФ, важна диагностика проявлений висцерального сифилиса, оценка серологических реакций и исследование ликвора (КСР, РИФ)
<i>Сифилис висцеральный</i>	
Ранний	Миокардит, эндокардит, перикардит; бронхиты, бронхопневмонии, интерстициальные пневмонии, плеврит; эрозивно-язвенный гастрит, напоминающий опухоль; гепатоспленит, интерстициальный гепатит; нефропатия, нефроз, нефрит. Положительные результаты КСР, РИТ, РИФ
Поздний	Мезаортит и аневризма аорты (90–94 % случаев); гуммозный гепатит, гепатолиенальный синдром; гуммы желудка, почек, амилоидоз почек, положительные результаты КСР, РИТ, РИФ

Диагностика. Специфическое лечение назначается больному сифилисом после установления диагноза. Сифилис диагностируется на основании жалоб больного, клинических проявлений, эпидемиологических данных, обнаружения возбудителя заболевания (при соответствующих клинических проявлениях) и результатов серологического исследования (КСП, реакции преципитации или ее аналогов — VDRL (инактивированной сыворотки с кардиолипидным антигеном), RPR (плазмы с кардиолипидным антигеном), РПГА, РИФ-абсорбции, ИФА, в ряде случаев — РИБТ (реакция иммобилизации бледных трепонем), ПЦР). Исследование СМЖ с диагностической целью проводится пациентам с клиническими симптомами поражения нервной системы. Оно показано также при вторичном сифилисе с проявлениями в виде алопеции и лейкодермы, при скрытых и поздних формах сифилиса, при неудачах в лечении (клиническом или серологическом рецидиве), при формировании истинной серорезистентности. Ликворологическое исследование рекомендуется также детям, рожденным от матерей, не получавших лечения по поводу сифилиса. Все эти пациенты консультируются невропатологом, отоларингологом и офтальмологом.

Лечение, химиопрофилактика. Для стационарного лечения больных сифилисом применяют препараты пенициллиновой группы, причем основным препаратом выбора является натриевая соль бензилпенициллина, которая обеспечивает высокую начальную концентрацию антибиотика в крови и тканях, но довольно быстро выводится из организма (табл. 1.87). Поэтому при введении натриевой соли пенициллина в дозе 500 000 ЕД оптимальным является интервал между внутримышечными инъекциями 4 ч (6 раз в сутки), а в дозе 1 000 000 ЕД — 6 ч (4 раза в сутки).

Таблица 1.87

**Этиотропная терапия сифилиса
(Summary of 2001 European STD Treatment Guidelines)**

Диагноз	Рекомендуемые препараты	Доза, режим применения	Альтернативные препараты и другие мероприятия
Ранний сифилис (первичный, вторичный и ранний скрытый с давностью заболевания до 1 года)	Бензатин-пенициллин или Прокаин-пенициллин или Бензил-пенициллин	2 400 000 ЕД в/м (в каждую ягодицу по 1 200 000 ЕД) однократно 600 000 ЕД в/м ежедневно, 10–14 дней 1 000 000 ЕД в/м ежедневно, 10–14 дней	Раствор лидокаина можно вводить для уменьшения болезненности инъекции. Можно применить биклиноциллин (бенетамин-пенициллин 1 000 000 ЕД). 1 670 000 ЕД в/м по пятицам (на выходные дни)
При аллергии на пенициллин или невозможности проведения парентеральных инфузий	Доксициклин или Тетрациклин или Эритромицин	200 мг внутрь 1 раз в сутки, 14 дней или по 100 мг 2 раза в сутки, 14 дней По 500 мг внутрь 4 раза в сутки, 14 дней По 500 мг внутрь 4 раза в сутки, 14 дней	Азитромицин 500 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней или Цефтриаксон 250–500 мг в/м 1 раз в сутки, 10 дней

Диагноз	Рекомендуемые препараты	Доза, режим применения	Альтернативные препараты и другие мероприятия
Сифилис поздний скрытый (с давностью больше года или с неустановленным сроком заражения), кардиоваскулярный или гуммозный сифилис При аллергии на пенициллин или невозможности проведения парентеральных инфузий	Бензатин-пенициллин или Прокаин-пенициллин или Бензил-пенициллин Доксициклин или Тетрациклин или Эритромицин	2 400 000 ЕД в/м (в каждую ягодицу по 1 200 000 ЕД) в 1, 8 и 15-й дни 600 000 ЕД в/м ежедневно, 17–21 день 1 000 000 ЕД в/м ежедневно, 21 день 200 мг ежедневно 1 раз в сутки, 21–28 дней или по 100 мг 2 раза в сутки, 21–28 дней По 500 мг внутрь 4 раза в сутки, 28 дней По 500 мг внутрь 4 раза в сутки, 28 дней	Раствор лидокаина для уменьшения болезненности инъекции Можно применить инъекцию биклиноциллина (бенетамин-пенициллин 1 000 000 ЕД) 1 670 000 ЕД в/м, по пятницам (на выходные дни)
Нейросифилис, сифилис органа зрения При аллергии на пенициллин или невозможности проведения парентеральных инфузий	Бензил-пенициллин или Прокаин-пенициллин Доксициклин	12 000 000–24 000 000 ЕД в/в ежедневно по 2 000 000–4 000 000 ЕД каждые 4 ч в течение 10–21 дня 150 000 ЕД/кг в день в/в, разделенных на 6 доз (вводят каждые 4 ч), 10–14 дней 1 200 000–2 400 000 ЕД в/в ежедневно, 10–21 день По 200 мг внутрь 2 раза в сутки, 28–30 дней	Контроль динамики клинических проявлений нейросифилиса. При сифилисе органа зрения, кардиоваскулярном или гумможном сифилисе дополнительно применяют пробенецид по 500 мг внутрь 4 раза в сутки, 10–21 день
Ранний сифилис у беременных (меньше года) При аллергии на пенициллин	Бензатин-пенициллин или Прокаин-пенициллин Азитромицин или Цефтриаксон	2 400 000 ЕД в/м (в каждую ягодицу по 1 200 000 ЕД) в 1-й и 8-й дни 600 000–1 200 000 ЕД в/м ежедневно, 10–14 дней 500 мг внутрь 1 раз в сутки, 10 дней 250–500 мг в/м ежедневно, 10 дней	

Препараты пенициллина средней продолжительности действия (русская новокаиновая соль пенициллина и зарубежный прокаин-пенициллин) могут рекомендоваться как для стационарного, так и амбулаторного лечения больных сифилисом, поскольку инъекции этих лекарственных средств проводятся 1–2 раза в сутки. После их внутримышечного введения в дозе 600 000–1 200 000 ЕД обеспечивается поддержание трепонемической концентрации пенициллина в организме на протяжении 12–24 ч.

Превентивное лечение проводят с целью предупреждения сифилиса лицам, находившимся в половом или тесном бытовом контакте с больными заразными формами сифилиса, если с момента контакта прошло не более 2 мес. Лицам, у которых с момента контакта с больным сифилисом прошло 2–4 мес., проводится двукратное клинико-серологическое исследование с интервалом в 2 мес. Если с момента контакта прошло более 4 мес., то проводится однократное клинико-серологическое исследование. Превентивное лечение реципиента, которому перелита кровь больного сифилисом, проводится если с момента трансфузии прошло не более 3 мес. Если прошло 3–6 мес., то реципиент подлежит клинико-серологическому контролю дважды с интервалом в 2 мес. Если после переливания крови прошло более 6 мес., то проводится однократное клинико-серологическое исследование.

При выявлении у больного сифилисом гонореи, трихомоноза или других урогенитальных инфекций их лечение проводят параллельно с лечением сифилиса.

Нейросифилис у ВИЧ-инфицированных часто проявляется увеитом или ретинитом и сопровождается значительно более высоким титром антител в реакции преципитации плазмы с кардиолипидным антигеном. Однако у некоторых больных антитела к бледной трепоне не образуются и серологические реакции на сифилис отрицательны.

Для лечения сифилиса у ВИЧ-инфицированных применяют пенициллины (если к ним нет аллергии). Рекомендуется всем больным, независимо от периода сифилиса, проводить анализ СМЖ и придерживаться такой же тактики лечения, как при нейросифилисе. Через 1, 2, 3, 6, 9 и 12 мес. после окончания лечения проводят количественные нетрепонемные реакции на сифилис. Если титр антител снижается менее чем в 4 раза или возрастает, проводят повторный анализ СМЖ и повторное лечение. Изменения в СМЖ у ВИЧ-инфицированных могут быть обусловлены как нейросифилисом, так и оппортунистическими инфекциями.

Профилактическое лечение проводят находящимся на учете беременным, болеющим или болевшим сифилисом, детям, рожденным такими матерями.

Пробное лечение можно назначить при подозрении на специфическое поражение внутренних органов, нервной системы, органов чувств, опорно-двигательного аппарата, когда лабораторные данные и клиническая картина не позволяют исключить сифилитическую инфекцию.

Для химиотерапии больных сифилисом, профилактического и превентивного лечения при непереносимости препаратов пенициллинового ряда могут применяться антибактериальные препараты широкого спектра действия: тетрациклин, доксициклин, эритромицин, кларитромицин, оксациллин, ампициллин, цефтриаксон, при свежих формах сифилиса — азитромицин (только при непереносимости всех остальных резервных антибиотиков). Эти антибиотики не следует применять для лечения детей до 8 лет и беременных. Для этой категории больных может использоваться эритромицин, но нельзя забывать, что эритромицин не проникает через плаценту и новорожденный нуждается в лечении (или профилактическом, или этиотропном, согласно диагнозу врожденного сифилиса), которое желательно провести пенициллином.

Кларитромицин — антибиотик из группы макролидов, в отличие от эритромицина хорошо проникает через плацентарный барьер, поэтому его целесообразно применять для лечения сифилиса у беременных. Препарат вначале вводится внутривенно, затем перорально. Внутривенно назначают по 0,5 г кларитромицина, растворенного в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида, 2 раза в сутки с интервалом 12 ч. Превентивное лечение проводится в течение 8 сут (16 инъекций). Больным первичным и вторичным сифилисом с давностью инфекции до 4 мес. препарат вводят внутривенно 10 сут (20 инъекций), затем больные принимают кларитромицин внутрь по 0,25 г 2 раза в сутки с интервалом 12 ч в течение 10 дней. При вторичном сифилисе с давностью инфекции более 4 мес. и раннем скрытом препарат вводят вначале внутривенно в течение 14 сут (28 инъекций), затем антибиотик назначается внутрь по 0,25 г 2 раза в сутки в течение 14 дней.

Цефтриаксон обладает хорошей биодоступностью (проникает в ткани, органы, СМЖ) и достаточно высокой трепонемоцидной активностью. Для превентивного лечения рекомендуется внутримышечное введение цефтриаксона в дозе 0,5 г ежедневно однократно в течение 7 дней, при первичном сифилисе — в той же дозе, 10 дней. При вторичном и скрытом раннем, скрытом позднем сифилисе цефтриаксон вводится внутримышечно в дозе 1–2 г ежедневно в течение не менее 14–20 дней.

Азитромицин может использоваться при непереносимости пенициллина и других антибиотиков для лечения первичного и вторичного сифилиса с давностью инфекции до 4 мес. Препарат назначается по 0,5 г в день в течение 10–14 сут. У больных вторичным сифилисом с давностью инфекции более 6 мес. и ранним скрытым сифилисом лечение азитромицином нередко оказывается неэффективным.

Современные методы антибактериальной химиотерапии ранних форм сифилиса позволяют в большинстве случаев достигать положительных результатов излечения инфекции у беременных и обеспечивают рождение здорового ребенка. В настоящее время сифилис перестал быть безусловным медицинским показанием для прерывания беременности, особенно если болезнь выявлена в I триместре беременности. В разные сроки беременности применяют различные методики лечения сифилиса (табл. 1.88). С целью профилактики выраженной реакции обострения Яриша—Геркстгеймера, при которой возможны токсические нарушения плода, за 30–60 мин до первой инъекции антибиотика следует ввести внутримышечно однократно преднизолон в дозе 0,5 мг/кг массы тела или бетаметазон в дозе 0,05 мг/кг массы тела.

Профилактическое лечение показано женщинам, получившим специфическую терапию до беременности, у которых к началу беременности не произошла полная негативация КСР, а также всем женщинам, начавшим лечение во время беременности независимо от ее срока. Профилактическое лечение обычно проводится начиная с 20-й недели беременности, но при поздно начатом специфическом лечении — непосредственно после него. С этой целью назначается прокаин-пенициллин 1 200 000 ЕД внутримышечно ежедневно в течение 10 дней или новокаиновая соль пенициллина по 600 000 ЕД внутримышечно 2 раза в сутки в течение 10 дней.

При рождении ребенка без проявлений сифилиса от нелеченной матери, больной сифилисом, при поздно начатом специфическом лечении матери (после 32 нед. беременности), при отсутствии профилактического лечения матери, если оно было показано, проводится профилактическое лечение ребенка.

Профилактическое лечение ребенка в связи с недостаточным или поздно начатым лечением матери проводится по одной из следующих методик (табл. 1.89).

Таблица 1.88

Химиотерапия сифилиса у беременных*

Форма сифилиса	Рекомендуемая терапия	Альтернативная терапия
<i>При сроке беременности менее 18 нед.</i>		
Первичный	Бензатин-бензилпенициллин 2 400 000 ЕД в/м, на курс 2 инъекции с интервалом 1 нед. или Бициллин-1 2 400 000 ЕД в/м 1 раз в 5 дней, на курс 3 инъекции или Бициллин-3 1 800 000 ЕД в/м или Бициллин-5 по 1 500 000 ЕД в/м 2 раза в неделю, всего 5 инъекций или Прокаин-пенициллин 1 200 000 ЕД в/м ежедневно, всего 10 инъекций или Новокаиновая соль пенициллина по 600 000 ЕД в/м 2 раза в сутки в течение 10 дней или Бензилпенициллина натриевая соль по 1 000 000 ЕД в/м через каждые 6 ч (4 раза в сутки) в течение 10 дней	Ампициллин или оксациллин по 1 г в/м 4 раза в сутки в течение 14 дней или Цефтриаксон 250 мг в/м 1 раз в сутки в течение 10 дней или Эритромицин по 500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 15 дней
Вторичный и ранний скрытый	Бензатин-бензилпенициллин 2 400 000 ЕД в/м, на курс 3 инъекции с интервалом 7 дней или Бициллин-1 2 400 000 ЕД в/м, на курс 6 инъекций с интервалом 5 дней или Бициллин-3 по 1 800 000 ЕД в/м 2 раза в неделю, на курс 10 инъекций или Бициллин-5 по 1 500 000 ЕД в/м 2 раза в неделю, на курс 10 инъекций или Прокаин-пенициллин 1 200 000 ЕД в/м ежедневно в течение 20 дней, или Новокаиновая соль пенициллина по 600 000 ЕД в/м 2 раза в сутки в течение 20 дней или Бензилпенициллина натриевая соль по 1 000 000 ЕД в/м каждые 6 ч (4 раза в сутки) в течение 20 дней	Ампициллин или оксациллин по 1 г в/м 4 раза в сутки в течение 28 дней или Цефтриаксон 500 мг в/м ежедневно, всего 10 инъекций или Эритромицин по 500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 30 дней

Форма сифилиса	Рекомендуемая терапия	Альтернативная терапия
<i>При сроке беременности более 18 нед.</i>		
Первичный	Прокаин-пенициллин 1 200 000 ЕД в/м ежедневно, на курс 10 инъекций или Новокаиновая соль пенициллина по 600 000 ЕД в/м 2 раза в сутки в течение 10 дней или Натриевая соль пенициллина по 1 000 000 ЕД в/м 4 раза в сутки в течение 10 дней	При непереносимости пенициллинов беременным в качестве альтернативной терапии показано применение полусинтетических пенициллинов, цефтриаксона или эритромицина
Вторичный и ранний скрытый	Прокаин-пенициллин 1 200 000 ЕД в/м ежедневно в течение 20 дней, или Новокаиновая соль пенициллина по 600 000 ЕД в/м 2 раза в сутки в течение 20 дней	

* Методические материалы по диагностике и лечению наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и ассоциированных с ними заболеваний / Под ред. В. Н. Серова, А. А. Кубановой. — М., 2001.

Таблица 1.89

Методики профилактического лечения новорожденных

Препарат	Доза, режим применения
Бензилпенициллина натриевая соль	100 000 ЕД на 1 кг массы тела в/м, суточная доза делится на 6 инъекций, курс лечения 10 дней
Новокаиновая соль пенициллина	50 000 ЕД на 1 кг массы тела в/м, суточная доза делится на 2 инъекции с интервалом 12 ч в течение 10 дней
Прокаин-пенициллин	50 000 ЕД на 1 кг массы тела в/м 1 раз в сутки в течение 10 дней
Бензатин-бензилпенициллин	50 000 ЕД на 1 кг массы тела в/м в 2 инъекции с интервалом 7 дней
Детям с непереносимостью бензилпенициллина возможно проведение лечения с применением полусинтетических пенициллинов (оксациллин, ампициллин)	Сохраняют ту же продолжительность терапии, что и при применении бензилпенициллина с профилактической целью
Профилактическое лечение цефтриаксоном	Проводят в течение 10 дней в суточной дозе 50–80 мг/кг массы тела, вводимой в/м 1 раз в сутки

Ранний врожденный манифестный сифилис диагностируется на основании положительных серологических реакций (КСР, РИФ-абсорбции, РИТ, ИФА, IgM), наличия кожных проявлений, костных изменений (остеохондриты, периоститы), на-

чальных изменений слизистой оболочки глаза (хориоретиниты), явлений специфического ринита, увеличения печени и селезенки, патологии ликвора. Из перечисленных признаков могут обнаруживаться не все, а то или иное их сочетание. Детям с ранним врожденным сифилисом проводится специфическое лечение по одной из следующих методик (табл. 1.90).

Таблица 1.90

Специфическое лечение детей, больных ранним врожденным сифилисом

Препарат	Дозы, режим применения
Натриевая соль бензилпенициллина	100 000 ЕД на 1 кг массы тела в/м, суточная доза делится на 6 инъекций с интервалом 4 ч в течение 14 дней
Новокаиновая соль бензилпенициллина или Прокаин-пенициллин	50 000 ЕД на 1 кг массы тела в/м, суточная доза делится на 2 инъекции с интервалом 12 ч в течение 14 дней 50 000 ЕД на 1 кг массы тела в/м 1 раз в сутки в течение 14 дней
У доношенных детей при отсутствии выраженной гипотрофии (при массе тела не менее 2 кг) специфическое лечение может проводиться бензатин-бензилпенициллином	50 000 ЕД на 1 кг массы тела, разовая доза делится пополам и вводится в две ягодичы. Курс лечения — 3 инъекции с интервалом 7 дней
Лечение при патологии в ликворе либо без ликворологического исследования может быть проведено натриевой, новокаиновой солью пенициллина или прокаин-пенициллином по вышеуказанным методикам. Не рекомендуется применение дюрантных препаратов пенициллина. При непереносимости бензилпенициллина следует использовать полусинтетические пенициллины (оксациллин, ампициллин)	В той же суточной дозировке, что и растворимый пенициллин, которую делят на 4 в/м инъекции в сутки. Продолжительность лечения та же, что и при применении бензилпенициллина

Дети, родившиеся от матерей, больных сифилисом, но без признаков сифилиса подлежат клинико-серологическому контролю в течение года независимо от того, получали они профилактическое лечение или нет. Первое клинико-серологическое исследование проводится в возрасте 3 мес.: клинический осмотр педиатра, консультации невропатолога, окулиста, отоларинголога, серологические тесты КСР (реакция преципитации), РИТ, РИФ, РПГА, ИФА. Если в это время результаты указанных реакций отрицательны и клинические исследования не выявили патологии, то обследование повторяют в возрасте 1 год, перед снятием с учета. Если в 3-месячном возрасте отмечена позитивность каких-либо серологических тестов, то повторное обследование проводят в возрасте 6 мес., а затем в 12 мес.

Дети, получившие специфическое лечение по поводу раннего врожденного сифилиса, проходят клинико-серологический контроль по тому же принципу, что и взрослые, получившие лечение по поводу ранней формы приобретенного сифилиса, но не менее 1 года.

Определенное значение в проведении химиотерапии имеет серорезистентность — сохранение стойкой позитивности КСР после полноценного лечения по поводу

ранних форм сифилиса. Истинная серорезистентность устанавливается в тех случаях, когда в течение 6–12 мес. после окончания специфической этиотропной терапии РСК с трепонемным и кардиолипновым антигенами и реакция преципитации с кардиолипновым антигеном остаются без динамики стойко положительными или титр реактивов снижается менее чем в 4 раз. Таким пациентам назначается дополнительное лечение. Дополнительное лечение антибиотиками больным с серорезистентным сифилисом проводится однократно в срок от 6 до 18 мес. после основного лечения ранних форм сифилиса с учетом динамики КСР. Больные с серорезистентностью должны консультироваться иммунологом, чтобы определить пути коррекции выявленных нарушений в системе иммунитета. Для дополнительного лечения не могут использоваться препараты бензатин-бензилпенициллина (ретарпен, экстенциллин), бициллины, т. к. они не обеспечивают стабильно высокий уровень концентрации антибиотика в крови и тканях организма.

Препаратами выбора являются натриевая соль бензилпенициллина, прокаин-пенициллин (новокаиновая соль пенициллина). Назначается бензилпенициллин внутривенно капельно по 6 000 000 ЕД 4 раза в сутки с интервалом 6 ч в течение 14 дней. Можно применять доксициклин (по 0,1 г 2 раза в сутки внутрь в течение 30 сут), цефтриаксон (суточная доза 1 г вводится внутримышечно в одной инъекции ежедневно или по 0,5 г 2 раза в сутки с интервалом 12 ч в течение 14 дней). Лечение серорезистентного сифилиса у детей проводится аналогично, учитывая при расчете дозы возраст и массу тела ребенка (детям до 8 лет нельзя применять доксициклин и тетрациклин). Антибиотикотерапия обязательно дополняется иммунокорригирующей и неспецифической терапией, включая физиотерапевтические процедуры: УФО крови, транскутанная надсосудистая лазеротерапия, лазеротерапия крови внутривенно, КВЧ-терапия, микроволновая терапия (по общепринятым методикам).

1.7.2. Гонорея

Определение. Гонорея (возбудитель гонококк — *Neisseria gonorrhoeae*) — заболевание, передаваемое в основном половым путем, характеризуется преимущественно воспалительным поражением нижних отделов урогенитального тракта, нередко развитием проктитов, фарингитов, блефаритов и возможностью возникновения гоносеписа и менингита.

Этиология. *Neisseria gonorrhoeae* — грамотрицательные диплококки, имеющие форму кофейных зерен, обращенных вогнутой поверхностью друг к другу. Гонококки обычно располагаются группами внутриклеточно в протоплазме лейкоцитов, но иногда можно обнаружить и внеклеточные гонококки. Исследования последних лет указывают на изменения биологических свойств гонококков (наличие капсул, фагосом, β-лактамазной активности, снижение чувствительности к антибиотикам, появление спороподобных и L-форм).

Эпидемиология. Гонорея — одна из наиболее распространенных инфекций, которая является частой причиной патологии беременности, бесплодия у женщин и мужчин. Во всем мире гонорея представляет собой значительную медико-социальную проблему. После периода снижения заболеваемости гонококковой инфекцией, наблюдавшегося в 90-х годах XX в. в развитых странах, в начале XXI в. вновь отмечается рост распространенности этой болезни.

Клиника. Генитальные проявления гонококковой инфекции характеризуются воспалением слизистой оболочки уретры у мужчин, шейки матки, уретры и желез преддверия влагалища у женщин, вульвитов и вагинитов у девочек, прямой кишки у пассивных гомосексуалистов. Нередко у мужчин гонококковая инфекция распространяется на предстательную железу, семенные пузырьки, придатки яичек, яичко, семявыносящие протоки, а у женщин — на матку, яичники, маточные трубы.

При орорегенитальных контактах могут поражаться глотка, миндалины, слизистая оболочка рта, десен. У новорожденных гонококки вызывают конъюнктивит, кератит, которые в отсутствие адекватной терапии могут привести к полной потере зрения. Распространяется инфекция трансканаликулярно, реже — лимфогенно; при нарушении иммунных механизмов защиты возбудитель может проникнуть в кровеносное русло и вызвать диссеминацию гонококковой инфекции с поражением суставов, органа зрения, плевры, эндокарда, мышц, костей и нервов.

Клинически различают свежую (острую, подострую, торпидную) и хроническую гонорею — случаи с давностью заболевания более 2 мес. (появление в уретре инфильтратов и их фиброзирование).

Гонорейная инфекция часто протекает в виде микст-инфекции и ассоциируется с хламидиями, уреа- и микоплазмами, которые вызывают постгонококковые уретриты, цервициты и различные осложнения ввиду их плохой диагностики в клинической стадии гонорейного процесса и нечувствительности к препаратам пенициллиновой группы. Кроме того, гонококки могут фагоцитироваться трихомонадами и оказывать патологическое действие после противотрихомонадной терапии. Гонококки могут служить резервуаром ВПГ. При ассоциации гонококков и уреаплазм усиливается патогенность возбудителей и их резистентность к антибиотикотерапии. Фагоцитированные нейтрофилами гонококки могут образовывать полимембранные фагосомы, недоступные действию антибиотиков.

Диагностика. Верификация диагноза гонореи базируется на обнаружении *Neisseria gonorrhoeae* с помощью одного из методов:

- микроскопическое исследование мазков из уретры, цервикального канала, прямой кишки (окраска по Граму) — выявление типичных грамотрицательных диплококков;
- культуральное исследование для выделения чистой культуры типичных грамотрицательных, оксидазаположительных диплококков;
- у девочек и женщин старше 60 лет — только культуральные исследования с определением ферментативных свойств *N. gonorrhoeae*;
- исследование различного материала обследуемых методом амплификации гонококковых антигенов (ПЦР).

Кратность исследований: до лечения, затем через 7–10 дней после него.

Лечение. Гонококки характеризуются высокой антигенной вариабельностью и быстрым изменением чувствительности к антимикробным препаратам. Во всем мире наблюдается рост резистентности гонококков к антибиотикам, начавшийся с середины 70-х годов XX в. Необходимо отметить, что в последние годы установлено как увеличение резистентности к традиционным препаратам — пенициллинам и тетрациклинам, так и появление штаммов гонококков, резистентных к новым антимикробным препаратам, таким как фторхинолоны. В большинстве стран Западной Европы наблюдается высокий уровень резистентности *Neisseria gonorrhoeae* к пенициллинам и тетрациклинам. В Юго-Восточной Азии устойчивость гонококка к пенициллину превышает

50 %, в России — 78 % к пенициллину, 96 % к тетрациклинам. Во многих странах мира нередко выделяются полирезистентные штаммы гонококков, при этом у *Neisseria gonorrhoeae* имеют место одновременно хромосомные и плазмидные механизмы устойчивости к антимикробным препаратам.

В настоящее время общепринято, что антибиотик не должен использоваться для лечения больных гонореей, если к нему устойчиво более 5 % штаммов гонококков. В связи с этим данные о чувствительности *Neisseria gonorrhoeae* являются определяющим фактором при выборе антимикробного препарата. Приведенные сведения указывают на реальную возможность транспорта β -лактамазопroduцирующих штаммов гонококков в разные страны в связи с интенсификацией передвижения населения, а также на необходимость проведения рутинных исследований по определению чувствительности гонококков к антибиотикам и их эффективности у больных гонореей.

Для лечения микст-инфекции (гонорейно-хламидийной) применяется ряд препаратов: макролиды (азитромицин, мидекамицин, джозамицин); фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, ломефлоксацин и др.); линкозамиды (клиндамицин). Лечение гонококковой моноинфекции проводят с помощью цефалоспоринов II и III поколений (цефтазидим, цефтриаксон, цефуроксим, цефиксим др.), спектиномицина (аминоциклотол), фторхинолонов (табл. 1.91).

Таблица 1.91

Этиотропное лечение гонококковой инфекции
(Summary of 2001 European STD Treatment Guidelines)

Диагноз	Рекомендуемые препараты	Дозы, режим применения	Альтернативные препараты и другие мероприятия
Инфекция уретры, шейки матки, прямой кишки	Цефтриаксон или Ципрофлоксацин или Офлоксацин или Цефиксим или Спектиномицин	250 мг в/м однократно 500 мг внутрь однократно 400 мг внутрь однократно 400 мг внутрь однократно 2 г в/м однократно	Амоксициллин 2–3 г внутрь + пробеницид 1 г внутрь однократно Сультамициллин 2,25 г + пробеницид 1 г внутрь однократно или Амоксициллин 3 г + кла- вулановая кислота 250 мг + пробеницид 1 г внутрь однократно
Беременные/кормящие	Цефтриаксон или Спектиномицин или Амоксициллин	250 мг в/м однократно 2 г в/м однократно 2–3 г внутрь + пробени- цид 1 г внутрь однократно	
Инфекция глотки	Цефтриаксон или Ципрофлоксацин или Офлоксацин	250 мг в/м однократно 500 мг внутрь однократно 400 мг внутрь однократно	

Таблица 1.91. Продолжение

Диагноз	Рекомендуемые препараты	Дозы, режим применения	Альтернативные препараты и другие мероприятия
При аллергии к β -лактамам	Ципрофлоксацин или Спектиномицин	500 мг внутрь однократно 2 г в/м однократно	
Диссеминированная гонококковая инфекция	Цефтриаксон или Цефотаксим или Ципрофлоксацин или Спектиномицин	По 1 г в/в или в/м каждые 24 ч в течение 7 дней По 1 г в/в каждые 8 ч в течение 7 дней По 500 мг в/в каждые 12 ч в течение 7 дней По 2 г в/м каждые 12 ч в течение 7 дней	Терапия может быть завершена через 24–48 ч после исчезновения симптомов путем назначения: Ципрофлоксацин внутрь 500 мг в течение 2 дней или Офлоксацин внутрь 400 мг в течение 2 дней или Цефиксим внутрь 400 мг в течение 2 дней
Гонококковая офтальмия новорожденных	Цефтриаксон или Цефотаксим	25–50 мг/кг в/в или в/м однократно, но не более 125 мг 100 мг/кг в/м однократно	Дополнительно частые конъюнктивальные орошения солевым раствором

Учащение первверзивных половых контактов нередко приводит к появлению экстрагенитальных очагов гонококковой инфекции (поражение глаз, полости рта и глотки, прямой кишки). Стоматиты, гингивиты, ларингиты, фарингиты регистрируются у 7,4 % гетеросексуальных мужчин, чаще у женщин и наиболее часто у гомосексуалистов (25 %). Эти поражения нередко носят асимптомный характер, могут осложняться поражением суставов.

При этом увеличилась частота гонококковых проктитов у женщин и мужчин, протекающих с незначительными клиническими проявлениями.

Гонорейное поражение глаз может развиваться у лиц разных возрастных групп путем механического переноса выделений из гениталий, у новорожденных внутриутробно, во время родов и при уходе за ребенком. Явления гнойного конъюнктивита могут закончиться изъязвлением роговицы, ее деструкцией и офтальмией.

Наиболее тяжело и с разнообразными клиническими симптомами протекает диссеминированная гонококковая инфекция, которая может проявляться гоносепсисом, поражением глаз, кожи, мышц, плевры и легких, эндокарда, суставов, мозговых оболочек (менингит), перигепатитом, перитонитом. В данных случаях прибегают к внутримышечному или внутривенному введению цефтриаксона, цефиксима, спектиномицина и других высокоэффективных антибиотиков в повышенных дозах до ликвидации основных клинических проявлений гонококковой инфекции (см. табл. 1.91).

Стационарное лечение при гонорее показано главным образом при наличии инфекции у детей, беременных, осложненном течении гонококковой инфекции (эндометрит, сальпингоофорит, пельвиоперитонит, простатит, эпидидимит, конъюнктивит, поражения сердечно-сосудистой, нервной систем, опорно-двигательного аппарата и

т. п.). В таких случаях продолжительность стационарного лечения определяется степенью тяжести клинических проявлений и может составлять 2–4 нед.

Условия оценки эффективности этиотропной терапии: эрадикация *Neisseria gonorrhoeae* и исчезновение клинических проявлений гонококковой инфекции.

При отсутствии указанных требований возможна следующая тактика:

1. Назначают антибиотики или их комбинацию из других химических групп.
2. Определяют чувствительность *N. gonorrhoeae* к антибиотикам, иногда β -лактамазную активность *N. gonorrhoeae* (при наличии показаний и лабораторных возможностей).

Профилактика. Профилактика гонореи не отличается от таковой других венерических заболеваний. Однако для предупреждения заражения детей необходимо проведение противоэпидемических мероприятий в семье (дети должны отдельно спать от взрослых, иметь индивидуальные средства гигиены), детских учреждениях и родильных домах. Специфическая профилактика не разработана.

1.7.3. Мягкий шанкр

Определение. Мягкий шанкр (шанкроид, третья венерическая болезнь, *ulcus molle*), передающийся половым путем, — острое инфекционное заболевание, которое проявляется болезненной язвой (язвами) на наружных половых органах и регионарным гнойным лимфаденитом.

Этиология. Палочка мягкого шанкра (*Haemophilus ducreyi*) — грамотрицательные стрептобациллы, имеющие вид коротких палочек длиной 1,5–2,0 мкм и толщиной 0,4–0,5 мкм. В отделяемом язвы могут располагаться в виде цепочек. Хорошо окрашиваются анилиновыми красителями.

Эпидемиология. Заражение происходит в основном половым путем. Заражаются моряки и военнослужащие, имеющие половые контакты преимущественно с проститутками. Возможен и внеполовой путь заражения. Шанкроид является эндемическим заболеванием для стран Африки, Юго-Восточной Азии, Центральной и Южной Америки, в некоторых регионах заболевание преобладает над сифилисом. Шанкроид регистрируется также в Великобритании, Португалии, Италии, США и других странах.

Шанкроид часто сочетается с ВИЧ-инфекцией; некоторые больные с мягким шанкром (около 10 %) могут одновременно страдать сифилисом или генитальным герпесом.

Клиника. В течение первых суток после генитального контакта на месте внедрения возбудителя (наружные половые органы, лобок, внутренняя поверхность бедер, область ануса) возникает красноватое отечное пятно, увеличивающееся по периферии. Через сутки в центре пятна образуется пустула, а на ее месте через 3–4 дня начинает формироваться болезненная быстрорастущая (до 2 см в диаметре) язва с подрытыми, неровными краями, периферическим воспалительным венчиком, без признаков инфильтрации, мягкая при пальпации, с обильным гнойно-геморрагическим отделяемым. В результате аутоинокуляции на прилегающих к язве участках образуются мелкие дочерние язвы. В течение 1 мес. язва очищается от экссудата, появляются грануляции, затем — рубцовая ткань.

Мягкий шанкр в перианальной области может иметь вид болезненной трещины. С области гениталий может серпигинировать на лобок, бедра, промежность, иногда

с явлениями гангренизации и фagedенизации, глубоким и обширным разрушением тканей кожи. Встречаются случаи экстрагенитальной локализации мягкого шанкроида (молочные железы, пальцы рук, слизистая оболочка рта).

Мягкий шанкр может осложняться явлениями фимоза и парафимоза; образованием лимфангита, однако наиболее часто — регионарного одностороннего лимфаденита паховых (50 % больных), реже бедренных лимфатических узлов. Лимфаденит развивается через 1—2 нед. после появления язвы, лимфоузлы при этом спаяны друг с другом и подлежащими тканями, воспалены, могут вскрываться с выделением гноя, иногда с общетоксическими явлениями и образованием типичного мягкого шанкра, который в течение 1 мес. (и более) заживает с образованием рубца (шанкрозный бубон).

Диагностика. Диагноз устанавливают на основании анамнеза, клинической картины, выявления при микроскопии экссудата и ткани краев язвы (окраска по Граму или фукином Циля) скоплений или параллельных цепочек стрептобацилл. Применяют также посев материала на специальные питательные среды (чувствительность метода менее 80 %).

Серологические реакции в диагностике мягкого шанкра не используются. ПЦР позволяет идентифицировать ДНК *H. ducreyi* в клиническом материале. Необходимо одновременное обследование пациентов на сифилис и ВИЧ-инфекцию.

Лечение. Лечение мягкого шанкра проводится антибиотиками (табл. 1.92).

Таблица 1.92

Антибиотикотерапия шанкроида

Препарат	Доза, режим применения
<i>Выбора</i>	
Азитромицин	1 г внутрь однократно
или	
Цефтриаксон	250 мг в/м однократно
или	
Эритромицин	По 500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 10 дней
<i>Резерва</i>	
Амоксициллин/клавуланат	По 500/125 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7 дней
или	
Ципрофлоксацин	По 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 3 дней

При назначении указанных препаратов язвы мягкого шанкра начинают заживать обычно через неделю, крупные дефекты могут выполняться более 2 нед. Регресс регионарных бубонов происходит более медленно, в ряде случаев требуется их дренирование. ВИЧ-инфицированным необходим более продолжительный курс лечения; при выявлении сифилитической инфекции проводится ее специфическое лечение по установленным схемам.

Обследованию и лечению подлежат все половые партнеры больных с мягким шанкром.

Профилактика. Профилактика не отличается от таковой других венерических заболеваний. Лица, имевшие контакт с больным с мягким шанкром, должны быть обследованы и пролечены, даже при отсутствии симптомов заболевания. Специфическая профилактика не разработана.

1.7.4. Донованоз

Определение. Донованоз (венерическая гранулема, пятая венерическая болезнь и др.) — хроническая, медленно прогрессирующая бактериальная инфекция половых органов и перианальной области, которая передается преимущественно половым путем и характеризуется изъязвлением кожи, разрушением подлежащих тканей, вегетациями, поражением генитально-перигенитальных лимфатических узлов.

Этиология. Возбудитель донованоза — *Calymmatobacterium granulomatis*, открыт в 1905 г. Ч. Донованом; паразитирует главным образом внутри макрофагов. Это полиморфный грамотрицательный микроорганизм овоидной или бобовидной формы, который может иметь форму кокка или короткой палочки. Бактерии выявляются при окраске по методу Романовского—Гимзы, при окраске по Райту имеют вид бациллярных телец, окруженных хорошо очерченными капсулами. Неустойчивы к действию кислот, неподвижны. Размножаются *C. granulomatis* путем поперечного деления; растут на свежей среде с яичным желтком, при определенных условиях — на других питательных средах и в инфицированном желточном мешке куриных эмбрионов.

Эпидемиология. Венерической гранулемой болеют только люди. Заражение происходит преимущественно половым путем, редко — бытовым. Распространению инфекции благоприятствуют влажный климат, высокая температура окружающей среды, несоблюдение правил личной гигиены и беспорядочные половые связи. Индивидуальную восприимчивость к *C. granulomatis* объясняют различной ее патогенностью, морфологическими особенностями, обуславливающими низкую контагиозность донованоза по сравнению с другими венерическими болезнями.

Донованоз — эндемическая тропическая болезнь, широко распространенная в Новой Гвинее, Индии, в странах Карибского бассейна, в Центральной и Южной Африке, в южных провинциях Китая. В США венерическая гранулема встречается в юго-восточных штатах и преимущественно у гомосексуалистов. В Бразилии венерическая гранулема занимает 5-е место среди болезней, передающихся половым путем. В Европе заболевание встречается редко.

Клиника. Инкубационный период донованоза может составлять от нескольких дней до 3 мес. и более. Возбудитель проникает через микротравмы кожи и слизистых оболочек, вызывая воспалительную реакцию в дерме, реже в подкожной клетчатке. Начинается заболевание с островоспалительной плоской дермальной папулы величиной с горошину (иногда везикуло-папулы), безболезненной. Затем папулы изъязвляются и образуют единичные безболезненные язвы с бархатистой поверхностью, приподнятыми краями, ярко-красным дном, имеющим зернистый характер. Обычно поражаются головка полового члена, крайняя плоть, клитор, малые половые губы, промежность, область заднего прохода, паховая область, кожа лица, туловища, кисти, голени, слизистая оболочка носа, полости рта, гортани, глотки. Типичная донованозная язва имеет вид растущей массы грануляций, напоминающих опухоль, с зубчатыми (волнистыми) краями и резкими границами, мягкую на ощупь. Окружающая ее кожа может быть отечной и уплотненной, ярко-красного цвета. При присоединении вторичной инфекции язва принимает грязный вид, покрывается струпьями и некротическими массами. Донованозные язвы увеличиваются медленно по периферии, выделяют скудный серозно-гнойный, иногда с примесью крови экссудат, издающий зловонный запах. Язвенный процесс протекает достаточно безболезненно, аденопатия выражена незначительно; общее со-

стояние больных не нарушается. В результате аутоинокуляции или механического переноса заразного материала руками на другие участки кожи могут появиться несколько «дочерних» язв.

Из экстрагенитальных локализаций 2-е место по частоте занимает донованоз полости рта. Для него характерны болезненность и вовлечение в процесс зубов, губ, десен, щек, нёба, глотки, гортани, носа, шеи, груди. Иногда возникает системный донованоз, при котором поражаются кости, суставы, печень и селезенка.

В зависимости от особенностей клинического течения различают язвенный, верукозный, цветущий, некротический, склерозирующий, слизистый, смешанный варианты донованоза.

Наиболее часто встречается язвенная форма донованоза, которая отличается склонностью к развитию вегетаций, серпигиозному росту, распространению инфекции с наружных гениталий на паховые области.

Некротическая форма является наиболее тяжелой и развивается обычно при хроническом течении донованоза, чаще осложненном вторичной инфекцией. При некротической форме появляются глубокие язвы с гнойным распадом тканей вплоть до фасций, мышц и костей. У женщин наружные половые органы, промежность и область заднего прохода могут быть полностью разрушены, у мужчин возможен некроз полового члена. Этот процесс сопровождается лимфангитом и лимфаденитом, симптомами интоксикации (слабость, головная боль, озноб, лихорадка, вторичная анемия). В результате генерализации процесса инфекция может метастазировать в среднее ухо, печень, селезенку, кости, возможно развитие сепсиса с летальным исходом.

При венерической гранулеме могут возникнуть следующие осложнения:

- псевдослоновость половых органов у женщин;
- стеноз мочеиспускательного канала;
- сужение влагалища;
- фимоз полового члена;
- слоновость и некроз полового члена;
- сужение заднего прохода;
- эпидермоидная карцинома.

Диагностика. Диагноз донованоза устанавливают после клинического и лабораторного исключения сифилитической инфекции, мягкого шанкра, хламидийной лимфогранулемы, туберкулезных язв, паразитарных заболеваний, рака кожи.

Возбудителя донованоза выявляют в мазках-отпечатках раздавленных кусочков ткани краев язв между предметными стеклами. В окрашенных по Райту или Гимзе препаратах обнаруживаются макрофаги с цитоплазматическими включениями — тельцами Донована.

Лечение. Основными препаратами для лечения донованоза являются антибиотики (табл. 1.93).

Антибиотики применяют также местно на донованозные язвы в виде присыпок после их обработки дезинфицирующими растворами. Некоторым больным показано хирургическое вмешательство — устранение слоновости, грубых рубцов, пересадка кожи и др., т. к. нередко заболевание заканчивается увечьем или уродством.

Профилактика. Профилактические мероприятия при донованозе не отличаются от таковых других венерических заболеваний. Специфическая профилактика не разработана.

Таблица 1.93

Этиотропная терапия донованоза
(Summary of 2001 European STD Treatment Guidelines)

Рекомендуемые препараты	Доза, режим применения	Альтернативные препараты и другие мероприятия
Ко-тримоксазол или Доксициклин или Эритромицин или Азитромицин или Гентамицин	По 960 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 14 дней По 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 14 дней По 500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 14–28 дней 1 г внутрь 1 раз в неделю, 4 нед. или 500 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней По 1 мг/кг в/м или в/в через 8 ч	Гентамицин применяют как дополнительное средство у пациентов, у которых не наблюдается положительных сдвигов в первые несколько дней лечения

1.7.5. Микоплазмы

Определение. Заболевания человека, вызываемые микоплазмами (уреаплазмами), объединяют в группу микоплазмозов человека.

Этиология. Микоплазмы относят к семейству *Mycoplasmataceae* (порядок *Mycoplasmatales* класса *Mollicutes*). Это семейство подразделяется на род *Mycoplasma*, включающий около 100 видов, и род *Ureaplasma* (urea — мочеви́на, plasma — принимающий любую форму), в котором насчитывается пока только 3 вида. Признаком уреаплазм является их способность гидролизовать мочеви́ну. *M. hominis*, *M. genitalium* и *U. urealyticum* относят к возбудителям инфекций урогенитального тракта (патогенам), способным вызывать явления уретрита, простатита, послеродового эндометрита, пиелонефрита, патологии беременности и плода, артрита, сепсиса. Однако некоторые исследователи считают, что микоплазмы являются комменсалами урогенитального тракта, способными при определенных условиях вызывать инфекционно-воспалительные процессы мочеполовых органов, чаще в ассоциации с другими патогенными или условно-патогенными микроорганизмами (В. П. Адаскевич, 1999).

В последние годы этиологическая роль *M. hominis* в развитии негонококковых уретритов дискутируется. Частота выделения *M. hominis* при данных заболеваниях варьирует от 13 до 37 %. Негонококковый, или неспецифический, уретрит — наиболее распространенное следствие уреаплазменной инфекции у мужчин. Инкубационный период длится 3–5 нед. Заражение происходит половым путем. При обследовании половых партнеров у 87 % из них заболевание протекало торпидно, а иногда бессимптомно.

Показано, что только у 10 % лиц с хроническим абактериальным простатитом выделяют *M. hominis*. В то же время присутствие в секрете предстательной железы уреаплазм в количестве 10^3 – 10^4 КОЕ/мл указывает на их этиологическую роль в развитии простатита.

Часто выявляют колонизацию уреаплазмами прямой кишки мужчин-гомосексуалистов. Высказывается предположение, что *U. urealyticum* может быть причиной проктита.

Имеются доказательства того, что *M. genitalium* является одним из возбудителей острого негонококкового уретрита, определенные доказательства ее причастности к развитию хронического или рецидивирующего течения заболевания.

Эпидемиология. Урогенитальный микоплазмоз довольно широко распространен среди населения. Часто обнаруживается у лиц с повышенной половой активностью, при ряде венерических заболеваний, во время беременности. Данные о частоте распространения *M. genitalium* и *U. urealyticum* разноречивы. Показатели инфицированности варьируют от 10 до 50 %. Частота выявления *U. urealyticum* у мужчин и женщин составляет примерно 25 и 80 % соответственно.

Заражение урогенитальной микоплазменной инфекцией происходит преимущественно половым путем. Возможен и непрямой путь заражения женщин, особенно девочек. Инфицирование микоплазмами верхних отделов генитального тракта может осуществляться через сперматозоиды — переносчики микоплазм. Внутриутробное инфицирование плода и заражение новорожденных происходят при прохождении через инфицированные микоплазмами родовые пути матери.

Патогенез. После попадания в дыхательные пути возбудителя происходит его взаимодействие с гликопротеидными рецепторами базальной мембраны реснитчатого эпителия, где и происходит его паразитирование. В процессе жизнедеятельности *M. pneumoniae* выделяет супероксиданты, что приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса, гибели эпителия. Исходом этого является развитие воспалительного процесса вначале в бронхах, а затем в альвеолах. Благодаря явлению антигенной мимикрии возможно развитие аутоиммунных реакций, что клинически проявляется возникновением экзантемы, гемолитической анемии, тромбоза сосудов, миокардита, артрита, менингоэнцефалита.

При урогенитальном микоплазмозе, как правило, возникает местная воспалительная реакция мочеполовых путей без аутоиммунных осложнений.

Клиника. Клиническая картина микоплазменной инфекции не имеет патогномоничных симптомов. Имеют место клинические симптомы негонеоккоккового уретрита, простатита, орхиэпидидимита, послеродового эндометрита, спонтанного аборта, преждевременных родов, постабортной и послеродовой лихорадки, артрита у взрослых, сепсиса и менингита у новорожденных, при которых выделялись *M. hominis*, *M. genitalium* или *U. urealyticum* в монокультурах.

Диагностика. Для постановки диагноза микоплазмоза, вызванного *M. pneumoniae*, используется РСК, ИФА, реакция агрегатгеммагглютинации. Диагностическим титром в РСК считается нарастание титра антител к микоплазмам в 4 раза и более в парных сыворотках. Возможна постановка ПЦР.

Для лабораторной идентификации *U. urealyticum* проводят соскоб со слизистой оболочки уретры с последующим культивированием и ПЦР.

Лечение. Рекомендации по лечению микоплазмозов представляют определенные трудности, т. к. еще не полностью изучены характеристики заболевания. Как и в вопросе о патогенности уреоплазм, существующие медицинские школы придерживаются различных взглядов в отношении тактики лечения. С точки зрения одних, терапии подлежат все пациенты, у которых выделены микоплазмы из половых органов (независимо от наличия признаков воспаления), а также их половые партнеры. С точки зрения других, лечение следует назначать при наличии клинических проявлений заболевания, если не выявлены иные возбудители инфекции. Мы придерживаемся второй точки зрения.

Подбор лекарственных средств для лечения микоплазмозов определяется особенностями биологии возбудителей. Они устойчивы ко всем препаратам, действие которых связано с биосинтезом белков клеточной стенки. Большинство из них чувствительно к антибиотикам тетрациклинового ряда, многим макролидам, линкозамидам

(табл. 1.94), противогрибковым и противопротозойным препаратам. Однако некоторые препараты обладают различной активностью по отношению к разным видам микоплазм, поэтому необходима информация об антибиотикоустойчивости их штаммов. Особенно это касается генитальных видов микоплазм. Большинство микоплазменных инфекций может быть излечено соответствующими антибиотиками. Трудности могут возникать при лечении больных с иммунодефицитом.

Таблица 1.94

Препараты для химиотерапии микоплазмозов

Рекомендуемая терапия	Альтернативная терапия
Доксициклин: 1-й прием 0,2 г, затем по 0,1 г 2 раза в сутки в течение 7–10 дней Азитромицин: 1-й день 0,5 г, затем 0,25 г 1 раз в сутки (на курс 1,5 г) Эритромицин: по 0,5 г 4 раза в сутки в течение 7–10 дней Кларитромицин: по 0,25 г 2 раза в сутки в течение 5–7 дней Рокситромицин: по 0,15 г 2 раза в сутки в течение 7–10 дней	Ломефлоксацин: 0,6 г 1 раз в сутки в течение 5–7 дней Пефлоксацин: 0,6 г 1 раз в сутки в течение 5–7 дней Офлоксацин: 0,4 г 1 раз в сутки в течение 5–7 дней

M. hominis, *M. genitalium* и *U. urealyticum* были описаны как микроорганизмы, при выделении которых следует искать заболевание. В то же время четкие доказательства этиологической роли уреаплазм при их ассоциации с другими микроорганизмами во многих случаях отсутствуют. Остается неясным, может ли присутствие в клинических пробах возбудителя уреаплазменной инфекции означать наличие патологического процесса. В таком случае может ли быть правомерен диагноз микоплазмоз, урогенитальный уреаплазмоз. Для оценки роли уреаплазменной инфекции в патологии урогенитального тракта человека требуется проведение дополнительных исследований. Генотипирование и характеристика вирулентных свойств *M. hominis*, *M. genitalium* и *U. urealyticum* позволят решить эти вопросы.

Профилактика. Профилактические мероприятия при данной группе инфекций практически отсутствуют. Однако, вероятно, они должны быть такими же, как и при других инфекциях, передающихся половым путем. Большое значение должно уделяться обследованию беременных женщин на разных стадиях беременности, их половых партнеров, своевременному лечению.

1.7.6. Бактериальный вагиноз

Определение. Бактериальный вагиноз (БВ) — самостоятельное заболевание, клинически характеризуется появлением неприятно пахнущих выделений из влагалища при отсутствии в них патогенных микроорганизмов (*Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*) и выраженных признаков воспаления слизистой оболочки (определение по предложению научной группы King Holmes, международная конференция по проблеме Vaginella; Стокгольм, 1984).

Этиология. С микроэкологических позиций БВ рассматривается как инфекционный невоспалительный синдром, характеризующийся чрезмерно высоким уровнем облигатно-анаэробных бактерий и резким снижением содержания лактобацилл или их отсутствием в отделяемом из влагалища. При БВ общее количество бактерий увеличивается на 3–4 порядка, достигая $10\text{--}11 \log \text{КОЕ/мл}$ вагинального отделяемого. При этом резко снижено количество лактобацилл (менее 30 % общего количества) или они отсутствуют, а доминируют условно-патогенные микроорганизмы, в первую очередь облигатно-анаэробные виды. К так называемым БВ-ассоциированным микроорганизмам относят облигатно-аэробные бактерии рода *Prevotella* (*Bacteroides*), *Mobiluncus spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, а также микроаэрофилы *Gardnerella vaginalis* и *Mycoplasma hominis*.

У здоровых женщин репродуктивного возраста общее количество микроорганизмов в вагинальном отделяемом составляет $6\text{--}8,5 \log \text{КОЕ/мл}$ (или на 1 г) и состоит из разнообразных видов, число которых может достигать 40 и более. Доминирующими бактериями влагалищной среды являются *Lactobacillus spp.* (95–98 %) — большая группа бактерий, в основном микроаэрофилов. Значительно меньшую долю составляют облигатно-анаэробные виды лактобацилл. Несмотря на разнообразие видового состава лактобацилл, выделяемых из влагалища здоровых женщин (более 10 видов), не удается определить ни одного вида, который присутствовал бы у всех женщин. Чаще всего выделяются следующие виды лактобацилл: *L. acidophilus*, *L. brevis*, *L. jensenii*, *L. casei*, *L. leishmanii*, *L. plantarum*.

Эстрогензависимая способность лактобацилл к адгезии на эпителиальных клетках влагалища, продукция перекиси водорода и антибиотикоподобных веществ, способность при ферментативном расщеплении гликогена образовывать молочную кислоту, снижающую уровень pH до 4,0–4,5, обеспечивают наиболее благоприятные условия для жизнедеятельности лактобацилл и препятствуют размножению ацидофобных бактерий. При этом отмечаются низкий редокс-потенциал тканей, высокая концентрация короткоцепочечных жирных кислот, низкая концентрация кислорода, что создает условия для относительного анаэробнозиса и ограничивает рост сопутствующих лактобациллам многочисленных видов условно-патогенных микроорганизмов, количество которых обычно на 2–5 порядков ниже, чем доминирующая группа лактобацилл.

Среди транзиторных микроорганизмов влагалища чаще других удается выделить коагулазаотрицательные стафилококки, в первую очередь *Staphylococcus epidermidis*. Кроме того, *Corynebacterium spp.*, *Bacteroides* — *Prevotella spp.*, *Mycoplasma hominis*, которые обычно присутствуют в умеренном количестве (до $4 \log \text{КОЕ/мл}$). Столь же часто, но в меньшем количестве встречаются *Micrococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Veillonella spp.*, *Eubacterium spp.*

Сравнительно редко (менее чем у 10 % обследованных) обнаруживают *Clostridium spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Actinomyces spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Ureaplasma urealyticum*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria spp.*, *E. coli* и другие колиформные бактерии, *Mycoplasma fermentans*, *Gardnerella vaginalis*, *Candida spp.*

Таким образом, при БВ на фоне резкого подавления резидентной лактофлоры возникает симбиоз ряда условно-патогенных микроорганизмов, количество которых превышает в десятки и сотни тысяч раз их доленое участие в составе нормального микроценоза влагалища.

Клиника. БВ клинически характеризуется длительными и обильными выделениями серовато-белого цвета из влагалища, часто с резким неприятным (рыбным) запахом, который возникает в результате распада аминов, вырабатываемых анаэробными бактериями. У большинства пациенток наблюдаются диспареуния и дизурические расстройства, 25–30 % пациенток предъявляют жалобы на жжение и зуд в области вульвы и боль во влагалище. Эти симптомы могут быть разной степени выраженности и продолжаться годами. Примерно у 50 % пациенток с БВ какие-либо жалобы отсутствуют.

БВ — заболевание, которое само по себе не представляет прямой угрозы здоровью женщины. Однако при БВ в нижних отделах полового тракта накапливаются и постоянно сохраняются в чрезвычайно высоких концентрациях условно-патогенные микроорганизмы, которые являются основными возбудителями гнойно-воспалительных заболеваний органов малого таза. Такие бактерии, как *Prevotella spp.*, *Bacteroides spp.*, некоторые виды *Porphyromonas* и *Peptostreptococcus* — самые частые возбудители хориоамнионита, интраамниальной инфекции, послеродового эндометрита, сальпингоофорита, послеабортных и послеоперационных воспалительных осложнений. Отмечена связь БВ с неблагоприятным исходом беременности. Риск преждевременных родов и преждевременного излития околоплодных вод у женщин с БВ возрастает в 2,6–3,8 раз. Послеродовые гнойно-воспалительные осложнения у родильниц с БВ возникают в 3,5–5,8 раз чаще.

На фоне БВ резко увеличивается риск заражения венерическими заболеваниями (в т. ч. ВИЧ-инфекцией), а также происходит активация латентной вирусной инфекции, что приобретает особое значение во время беременности. Это объясняется низким редокс-потенциалом и гипоксией тканей при БВ и высокими показателями рН вагинального содержимого.

Особое место занимают осложнения, связанные с общностью многих антигенов условно-патогенных микроорганизмов с тканевыми антигенами организма-хозяина. В частности, условно-патогенные микроорганизмы вырабатывают фосфолипазы, аналогичные фосфолипазам амниоального эпителия, которые являются биохимическими триггерами родовой деятельности. Поэтому при восходящем инфицировании плода, когда бактерии проникают из влагалища в околоплодные воды (часто через неповрежденные плодные оболочки) и размножаются в них (развитие синдрома инфекции околоплодных вод), в большом количестве накапливаются микробные фосфолипазы, которые запускают синтез простагландинов $F_{2\alpha}$ и E_2 из тканевых фосфолипидов амниоального эпителия. Это приводит к развитию родовой деятельности при любом сроке беременности. Одновременно происходит внутриутробное заражение плода при аспирации и заглатывании им инфицированных околоплодных вод. Бактериальные фосфолипазы разрушают также сурфактант легочной ткани плода, и ребенок рождается с клиническими проявлениями респираторного дистресс-синдрома, генез которого связан не с гипоксией, а отражает патогенетические этапы дисбиоза гениталий.

У мужчин гарднереллезный уретрит чаще регистрируется после перенесенных ранее воспалительных процессов в уретре, возможно развитие куперита, простатита, эпидидимита.

Диагностика. Лабораторное подтверждение диагноза БВ осуществляется измерением рН влагалищного отделяемого, постановкой амино-теста, методом микроскопии мазка, окрашенного по Граму, и нативных препаратов с определением ключевых клеток. Диагностические критерии БВ представлены в табл. 1.95.

Таблица 1.95

Диагностические критерии бактериального вагиноза (R. Amsel et al., 1983)

Диагностический критерий	Методика определения
Обнаружение ключевых клеток	В нативных препаратах обнаруживают плоские эпителиальные клетки, к поверхности которых прикрепляются гарднереллы, придавая им характерный «приперченный» вид. Окрашивание метиленовым синим усиливает контраст
Гомогенные кремообразные влагалищные выделения	Визуально наличие гомогенных, жидких, имеющих запах рыбы выделений, прилипающих к стенке влагалища
Изменения pH влагалища до 4,5 и более	Продуцирующая амины флора поднимает pH до 4,5 и более. Величина pH определяется с помощью погружения пинцетом pH бумаги в секрет заднего или бокового влагалищного свода
Аминовый тест	При добавлении одной или двух капель выделений к 5–10% гидроокиси калия на предметном стекле, возникает запах рыбы (аминовый запах)

Наличие трех из перечисленных выше критериев служит основанием для установления диагноза БВ.

Лечение. Для лечения БВ и гарднереллезного уретрита у мужчин применяют метронидазол, тинидазол, орнидазол, клиндамицин (наиболее эффективен), а также амоксициллин, эритромицин или препараты тетрациклинового ряда (по 500 мг 4 раза в сутки в течение 7 дней), в торпидных случаях назначают вакцину СолкоТриховак®, местные антибактериальные и дезинфицирующие средства (табл. 1.96).

Кроме указанных в табл. 1.96 местных средств, больным БВ назначают инстилляции влагалища раствором борной или молочной кислоты (2–3%) на 10 мин 1 раз в сутки.

Небеременным женщинам назначают также вагинальные свечи или мазевые тампоны, содержащие:

- метронидазол (орнидазол, тинидазол) 0,5 г;
- синестрол 0,005 г;
- овестин 1,5 мл (или фолликулин 10 000 ЕД);
- аскорбиновая кислота 0,3 г;
- молочная кислота 0,05 г.

Свечи или тампоны вводят интравагинально 2 раза в сутки на 2–3 ч в течение 7–10 дней.

После общей и местной этиотропной терапии проводят восстановление биоценоза влагалища. Назначают интравагинально эубиотики: бифидум, бифидумбактерин, биоллакт, лактобактерин, ацилакт, бифидин, флоневин-ВС и др. Сухую биомассу (содержимое 1 флакона) разводят кипяченой водой (5–10 мл) с добавлением 5% раствора лактозы. Полученной взвесью смачивают ватно-марлевый тампон, который вводят интравагинально на 2–3 ч. Данные процедуры проводят утром и вечером в течение 7–10 дней.

Контроль излеченности осуществляют через неделю после окончания лечения, затем через 4–6 нед.

Профилактика. Основой профилактики является раннее специфическое лечение, наблюдение за выявленными больными и санитарно-просветительная работа

(особое значение уделяется использованию барьерных контрацептивов). С профилактической целью может быть использована вакцина из специальных штаммов лактобацилл — солкотриховак. Специфическая профилактика не разработана.

Таблица 1.96

Химиотерапия бактериального вагиноза

Препарат	Доза, режим применения
<i>Небеременные женщины</i>	
Метронидазол	Внутрь по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней
Метронидазол	Внутрь 2 г однократно
Далацин Ц (克林да米西林 гидрохлорид)	Внутрь 2 раза в сутки по 300 мг в течение 7 дней
Орнидазол	Внутрь по 0,5 г 2 раза в сутки 7 дней
Метронидазол-гель (0,75%)	Интравагинально с помощью аппликатора 5 г 1 раз в сутки в течение 7 дней или по 5 г 2 раза в сутки в течение 5 дней
Далацин вагинальный крем (2% 克林да米西林 фосфат)	7 дней с помощью аппликатора
Ко-тримоксазол крем	Вагинальные аппликации 2 раза в сутки в течение 7 дней
Солкотриховак (вакцина из штаммов лактобацилл)	Внутримышечно 3 инъекции по 1 мл с интервалом в 2 нед. Через год — повторная вакцинация однократно 0,5 мл
<i>Беременные женщины</i>	
Далацин вагинальный крем (2% 克林да米西林 фосфат)	<u>На разных сроках гестации</u> Интравагинально 5 г 1 раз в сутки перед сном в течение 7 дней с помощью аппликатора
Амоксициллин	<u>Начиная с I триместра беременности</u>
Метронидазол-гель (0,75%)	Внутрь по 500 мг 3 раза в сутки 7 дней <u>Со II триместра беременности</u> Интравагинально с помощью аппликатора 5 г 1 раз в сутки в течение 7 дней или по 5 г 2 раза в сутки в течение 5 дней
Метронидазол	По 500 мг 2 раза в сутки в течение 3–5 дней
Клиндамицин	По 300 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней
Орнидазол	По 0,5 г перорально 2 раза в сутки в течение 5 дней

1.7.7. Пиелонефриты и циститы

Определение. Пиелонефрит — инфекционно обусловленное воспалительное заболевание почек с поражением лоханки и чашечек, паренхимы и интерстициальной ткани.

Этиология. Пиелонефрит относится к заболеваниям инфекционной природы, при котором возбудитель попадает в чашечно-лоханочную систему почек из мочевого пузыря (восходящий, ретроградный путь инфицирования). Как правило, пиелонефриты и циститы вызываются одним микроорганизмом. Наиболее частыми возбудителя-

ми являются грамотрицательные энтеробактерии, главным образом *E. coli* — 70–95 %. Вторым по частоте выделения является *S. saprophyticus* (5–20 % случаев), который несколько чаще выделяется у молодых женщин. Значительно реже пиелонефриты и циститы вызывают другие грамотрицательные бактерии (родов *Klebsiella*, *Proteus* и др.). В 1–2 % случаев возбудителями являются грамположительные микроорганизмы, такие как стрептококки и энтерококки (Л. С. Страчунский и др., 2000).

Эпидемиология. Значительно чаще данная патология регистрируется у женщин. Бульшая частота встречаемости инфекционных воспалительных заболеваний мочевого пузыря (цистит) и почек (пиелонефрит) у женщин обусловлена анатомическими особенностями строения их мочевыводящей системы. Развитие воспалительных процессов мочевыводящей системы, в т. ч. и пиелонефритов, у детей связывают с наличием у них частого пузырно-мочеточникового рефлюкса.

Патогенез. Неосложненные пиелонефриты возникают у больных при отсутствии обструктивных уropатий и структурных изменений в почках и мочевыводящих путях, а также у пациентов без серьезных сопутствующих заболеваний (табл. 1.97). В полной мере к неосложненным относится только острый цистит и острый пиелонефрит у небеременных женщин, без структурных уropатий и неврологических дисфункций.

Таблица 1.97

Классификация пиелонефритов

Классификационные признаки	Проявления
По патогенезу	Первичный Вторичный: обструктивный, при анатомических аномалиях при дизэмбриогенезе почек при дисметаболических нефропатиях
По течению	Острый Хронический Манифестная рецидивирующая форма Латентная форма
По периоду	Обострение (активный) Обратное развитие симптомов (частичная ремиссия) Ремиссия (клинико-лабораторная)
По сохранности функции почек	Без нарушения функции почек С нарушением функции почек Хроническая почечная недостаточность

Важность выделения осложненных и неосложненных пиелонефритов и циститов определяется различием их этиологии и подходов к лечению.

Клиника. Заболевание, как правило, начинается остро с повышения температуры тела до фебрильных цифр и появления интоксикационного синдрома. При этом возникает боль в поясничной области, учащается и становится болезненным мочеиспускание. Объективно может определяться пастозность лица, болезненность при поколачивании по поясничной области и при пальпации мочеточниковых точек.

Диагностика пиелонефритов, циститов основывается на клинических данных, данных лабораторных методов исследования (в общем анализе мочи — выраженная

лейкоцитурия, бактериурия, умеренная протеинемия, могут быть единичные эритроциты; в анализе мочи по Нечипоренко — повышенное количество лейкоцитов; в общем анализе крови — явления лейкоцитоза со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ).

Лечение. Проведенные в России исследования показали, что распространенность уропатогенных штаммов *E. coli*, устойчивых к ампициллину и ко-тримоксазолу, является весьма высокой и составляет 33,3 и 18,4 % соответственно (Л. С. Страчунский и др., 2000). Фторхинолоны (ципрофлоксацин и норфлоксацин) являются наиболее активными препаратами в отношении штаммов *E. coli*, выделенных при циститах и пиелонефритах. Резистентность к ним составляет 2,6 %. Выбор антибиотиков при лечении больных циститами и пиелонефритами в подавляющем большинстве случаев проводится эмпирически на основе данных о преобладающих возбудителях и тяжести состояния пациента (табл. 1.98).

Таблица 1.98

**Химиотерапия при остром неосложненном цистите у женщин
(Л. С. Страчунский и др., 2000)**

Клинический вариант	Рекомендуемая эмпирическая терапия
Без особенностей	Перорально в течение 3 дней: фторхинолон (норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, цiproфлоксацин и др.), амоксициллин/клавуланат, фосфомицин
Диабет Сохранение симптомов более 7 дней Рецидив Возраст более 65 лет	Перорально в течение 7 дней: фторхинолон (норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, цiproфлоксацин), амоксициллин/клавуланат, фосфомицин
Беременность	Перорально в течение 7 дней: цефалоспорин, амоксициллин, нитрофурантоин, ко-тримоксазол
Легкое или среднетяжелое течение без выраженных симптомов интоксикации, амбулаторные пациенты	Перорально в течение 10–14 дней: фторхинолон (норфлоксацин, цiproфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин)
Тяжелое течение, необходимость госпитализации	Парентерально до исчезновения лихорадки: цефалоспорин II–IV поколения, фторхинолон или ампициллин ± гентамицин; затем перорально в течение 14 дней фторхинолон
Тяжелое течение, беременность — рекомендуется госпитализация	Парентерально до исчезновения лихорадки: цефалоспорин II–III поколения, ампициллин ± гентамицин, азтреонам; затем перорально в течение 14 дней амоксициллин, цефалоспорин или ко-тримоксазол

Пациентам с часто рецидивирующими циститами и пиелонефритами (более 2 обострений в течение 6 мес. или более 3 обострений в течение года) целесообразно проводить профилактическую терапию. С этой целью используют продолжительный профилактический прием низких доз фторхинолонов, нитрофурантоина, ко-тримоксазола, у подростков, беременных и кормящих — цефалоспорины внутрь (например,

цефалексин). У пациентов с рецидивами заболеваний, связанными с половыми актами, рекомендуется однократный прием препарата после полового акта. При таком режиме профилактики снижается доза препарата и число нежелательных реакций, риск селекции резистентных штаммов.

При редких рецидивах циститов и пиелонефритов и отсутствии возможности обратиться за медицинской помощью пациентам можно рекомендовать самостоятельный прием антибактериального препарата при появлении симптомов заболевания. Однако при этом для подтверждения элиминации возбудителя желательно бактериологическое исследование мочи через 1–2 нед. после приема препарата.

У женщин в постменопаузе антибиотики играют меньшую роль, чем у молодых. Периуретральное и интравагинальное применение гормональных кремов, содержащих эстрогены (0,5 мг/г), на ночь в течение 2 нед. с последующим применением 2 раза в неделю в течение нескольких месяцев значительно снижает частоту обострений пиелонефритов и циститов, в связи с чем может быть рекомендовано до начала профилактического применения антибактериальных препаратов.

Профилактика. Основой профилактики является предупреждение развития инфекций нижних отделов мочевыделительной системы, избегание переохлаждений, общеукрепляющие препараты. Специфическая профилактика не разработана.

Паразитарные болезни

Паразитизм — образ жизни, при котором организм, принадлежащий к одному виду (паразит), живет внутри или на теле представителя другого вида (хозяина), используя его в качестве источника пищи. Явлению паразитизма присущи следующие общие черты: 1) та или иная степень опасности для хозяина; 2) более или менее постоянная связь между хозяином и паразитом; 3) полная зависимость паразита от пищи, получаемой от хозяина в виде либо переваренных продуктов, либо тканей его организма.

Этими чертами характеризуется также инвазия вирусов, бактерий, риккетсий и других возбудителей инфекции. Однако принято ограничивать применение термина «паразитизм» и не называть паразитами инфекционные агенты.

Диагностические методы, применяемые в паразитологии, не претерпели существенных изменений в последние годы. Внедрение современных лабораторных методов диагностики (ПЦР, ИФА) ограничено из-за сложности биологического цикла и строения паразитов.

Используемые для лечения больных паразитарными заболеваниями препараты имеют широкий спектр активности и эффективны против различных паразитов, далеких друг от друга в зоологической классификации. Противопаразитарные препараты являются одними из первых специфических средств, которые начали применять в медицине. Часть этих препаратов назначали в античные времена. Однако значительный прогресс, достигнутый в области химиотерапии паразитарных заболеваний, привел к тому, что в настоящее время используется только 6 препаратов, применение которых было начато до 1940 г. Это такие препараты, как сурамин, который стал известен в 1920 г., трипарсамид — в 1921 г., винносурьмянокислая соль — в 1924 г., тетрахлорэтилен — в 1925 г., мепакрин — в 1930 г. и дийодогидроксихинон — в 1936 г. Сегодня продолжается поиск новых лекарственных препаратов, т. к. целый ряд проблем лечения больных паразитарными болезнями остается нерешенным.

2.1. Заболевания, вызванные простейшими

2.1.1. Амебиаз

Определение. Амебиаз — антропонозная протозойная болезнь с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя. В клинически выраженных случаях протекает с преимущественным поражением толстой кишки, печени и других органов, со склонностью к затяжному и хроническому течению.

Этиология. Возбудитель амебиаза — *Entamoeba histolytica*. Из фекалий человека можно выделить 7 видов амеб: *Entamoeba histolytica*, *Entamoeba dispar*, *Entamoeba hartmanni*, *Entamoeba coli*, *Endolimax nana*, *Iodamoeba butschlii* и *Blastocystis hominis*, но только *E. histolytica* может вызывать инвазивные инфекции у человека. Отмечаемый ранее диссонанс между высокой частотой выделения *E. histolytica* и в то же время относительно низкой частотой клинических проявлений отчасти, как оказалось, связан с наличием в популяции *E. histolytica* двух видов амеб — потенциально патогенных штаммов *E. histolytica* и непатогенной *E. dispar*, различить которые можно лишь путем анализа ДНК. В последние годы разработан чувствительный и специфичный метод ПЦР, позволяющий относительно просто и быстро идентифицировать в фекалиях одновременно *E. histolytica* и *E. dispar*. Вместе с тем вопрос о различии патогенности штаммов внутри вида *E. histolytica* остается недостаточно ясным. Посредством изоэнзимного анализа выявлено 9 потенциально патогенных зимодемов *E. histolytica* и 13, по-видимому, непатогенных зимодемов, между которыми выявлены также отличия в ДНК.

E. histolytica относится к роду *Entamoeba*, принадлежащему к семейству *Entamoebidae*, отряду *Amoebida*, классу *Lobosea*, суперклассу *Rhizopoda*, подтипу *Sarcodina*, типу *Protozoa*.

Цисты амеб, в свою очередь, довольно устойчивы в окружающей среде: во влажных испражнениях при комнатной температуре они выживают до 15 дней, при нулевой — до 30, при минусовой — 60–90 дней. В воде при температуре 27–30 °С иногда погибают через 8 дней, быстро погибают при температуре выше 50 °С.

Эпидемиология. Амебиаз имеет широкое распространение в мире, преимущественно в странах тропического и субтропического климата. После малярии данная инфекция занимает 2-е место в мире по частоте летальных исходов при паразитарных заболеваниях. Около 480 млн людей в мире являются носителями *E. histolytica*, у 48 млн из них развивается колит и внекишечные абсцессы, у 40–100 тыс. заболевших наступает летальный исход.

Заражение, как правило, происходит при заглатывании цист с загрязненной водой и продуктами питания, обычно через сырые овощи и фрукты, не подвергающиеся термической обработке. В последнее время не исключается половой путь передачи амеб среди партнеров-гомосексуалистов. В конце 1970-х годов 40–50 % гомосексуалистов Нью-Йорка и Сан-Франциско оказались инфицированными амебами; по-видимому, в данной группе риска амебиаз может служить индикатором ВИЧ-инфекции. Заболеваемость острым амебиазом, как правило, не носит характер эпидемических вспышек, почти всегда отдельные заболевания возникают без видимой связи между собой. Эпидемические вспышки развиваются обычно в результате попадания в воду нечистот. В последнее время описаны эпидемические вспышки в закрытых коллективах, в частности среди заключенных в колониях строгого режима.

Число носителей во много раз превышает число больных и в отдельных странах достигает 40 % населения. В странах, где амебиаз представляет собой важную проблему здравоохранения (страны с эндемическим распространением инфекции), большинство (приблизительно 90 %) населения, зараженного *E. histolytica*, являются носителями, т. е. не имеют практически никаких признаков кишечной инфекции, тогда как остальные 10 % страдают от инвазивного кишечного амебиаза.

Патогенез. Цисты амёбы вместе с пищей и водой попадают в ЖКТ человека. В тонком кишечнике под действием кишечных ферментов оболочка цисты растворяется и образуется восемь одноядерных амёб. В результате последующих делений они превращаются в вегетативные просветные стадии — трофозоиты размером от 10 до 60 мкм (в среднем 25 мкм), имеющие одно ядро. Местом обитания вегетативных малых (просветных) форм является просвет верхних отделов толстого кишечника, где указанные формы могут длительно паразитировать, обуславливая здоровое носительство. В нижнем отделе толстой кишки просветная форма превращается в вегетативную тканевую, которая затем инцистируется. По мере продвижения по кишечнику трофозоиты превращаются в 1–4-ядерные цисты (в среднем 12 мкм в диаметре), которые выделяются с фекалиями.

Инвазивные, или так называемые тканевые, стадии амёб больших размеров, чем просветные, могут фагоцитировать эритроциты, обладают протеолитическими свойствами и поверхностными пектинами, способствующими их прикреплению к слизистой оболочке кишечника. В последнее время установлено, что основным фактором вирулентности у *E. histolytica* являются цистеиновые протеиназы, отсутствующие у *E. dispar*. Дальнейшие исследования в этом направлении могут способствовать разработке ингибиторов цистеин-протеиназ, которые можно будет использовать при создании новых амёбцидов.

Клиника. Инкубационный период при амёбиазе составляет от нескольких дней до нескольких месяцев, чаще 2–4 нед. Действительную продолжительность инкубационного периода установить в естественных условиях трудно, а зачастую невозможно.

Продромальный период выражен неотчетливо. За несколько дней до заболевания больные отмечают увеличивающееся недомогание, снижение аппетита, боль в животе разлитого характера. Болезнь начинается постепенно. Появляется учащенный стул, обычно не чаще 3–5 раз в сутки, редко до 10–15 раз в сутки. Фекалии сначала носят каловый характер, полуоформленные или жидкие, потом к ним примешивается слизь, количество которой день ото дня увеличивается. Затем появляются прожилки крови, которые пропитывают слизь, придавая ей характерный при амёбной дизентерии вид малинового желе. При развитии язвенного процесса больные жалуются на тенезмы, носящие порой мучительный характер; при пальпации живота отмечаются вздутие и спастические сокращения слепой и толстой кишки, болезненность по ходу толстого кишечника. Для острой амёбной дизентерии высокая лихорадка нехарактерна, температура, как правило, нормальная или повышается до субфебрильных цифр.

Первичные проявления амёбиаза заключаются в образовании небольших участков некроза в слизистой оболочке толстого кишечника, которые могут прогрессировать с образованием язв. 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 нее — вот наиболее типичные черты изъязвлений

при кишечном амебиазе. Наряду с изменениями слизистой оболочки и некрозом, в кишечной стенке идет регенеративный процесс, ведущий к восстановлению дефекта путем образования фиброзной ткани. Такой процесс при хроническом амебиазе может обусловить образование стриктур и стеноз кишечного просвета, обычно в восходящем и нисходящем отделах толстого кишечника. При присоединении вторичной бактериальной инфекции образуется экссудат, содержащий нейтрофилы, лимфоциты, гистиоциты, иногда эозинофилы.

Бессимптомное нахождение (носительство) просветных форм *E. histolytica* в толстом кишечнике может отмечаться в течение многих лет. Однако в любой момент просветные формы могут перейти в тканевые формы, вызывающие инвазивный или клинически выраженный амебиаз.

Патологические изменения и клинические проявления инвазивного амебиаза варьируют в широких пределах — от колита со слабовыраженными клиническими проявлениями до фульминантного колита и амебного абсцесса печени. У пациентов с амебным абсцессом печени указания на перенесенный ранее кишечный амебиаз выявляются только в 30–40 % случаев, а амёбы в фекалиях обнаруживаются не более чем у 20 % больных. Амебный абсцесс печени чаще развивается у взрослых, чем у детей, и у лиц мужского пола, чем женского. Для клиники амебного абсцесса печени характерны лихорадка с ознобом и обильным потоотделением в ночное время, увеличение печени и боль в области ее проекции, умеренный лейкоцитоз. При крупных абсцессах возможно развитие желтухи, что является плохим прогностическим признаком. Относительно часто (10–20 % случаев) отмечается длительное скрытое или нетипичное течение абсцесса (например, только лихорадка, псевдохолецистит, желтуха) с возможным последующим прорывом его, что может вызвать перитонит и поражение органов грудной клетки. Амебный перикардит развивается за счет прорыва абсцесса печени из левой доли через диафрагму в перикард, что может вести к тампонаде сердца и летальному исходу.

Одной из форм амёбиаза гематогенного происхождения является церебральный амёбиаз. Абсцессы могут быть единичные и множественные, находятся в любом участке мозга, но чаще в левом полушарии. Обычно наблюдается острое начало и молниеносное течение с летальным исходом. У ослабленных и истощенных больных может встречаться кожный амёбиаз. Язвы локализуются в перианальной области, на месте прорыва абсцессов в области фистулы. У гомосексуалистов возможны абсцессы в области половых органов.

Диагностика. В подавляющем большинстве случаев инвазивного амёбиаза с локализацией поражения в толстой кишке наиболее надежным диагностическим методом является ректороманоскопия с немедленным микроскопическим исследованием ректальных мазков (эффективно для постановки диагноза в случаях, когда поражения слизистой оболочки находятся в нижних отделах толстого кишечника — прямая и сигмовидная кишка) и/или исследование свежих проб фекалий на наличие подвижных трофозоитов *E. histolytica* (гематофагов), а также нативного неокрашенного мазка и свежего мазка, окрашенного йодом. Промежуток времени от момента выделения фекалий до исследования не должен превышать 15–20 мин. Под термином «теплые фекалии» следует понимать фекалии, не остывшие после выделения их из организма, но не подогретые искусственно. Если препараты фекалий не могут быть просмотрены немедленно, материал следует заключить в поливиниловый спирт или заморозить, т. е. при комнатной температуре трофозоиты разрушаются через 30 мин.

Для диагностики амебиаза можно использовать серологические тесты для выявления специфических антител. Эти тесты особенно полезны для диагностики внекишечного амебиаза, поскольку в этих случаях в фекалиях инвазивные стадии *E. histolytica*, как правило, отсутствуют. Серологические тесты на противоамебные антитела дают положительные результаты приблизительно в 75 % случаев инвазивного амебиаза с локализацией в толстой кишке. Серологическая диагностика весьма информативна для дифференцирования *E. dispar* от *E. histolytica*: при инфекции *E. dispar* специфические антитела не образуются в отличие от инфекции, вызванной *E. histolytica*, при которой даже асимптомные носители являются серопозитивными.

Лечение. Все препараты, используемые для лечения амебиаза, можно разделить на две группы: «контактные», или «просветные» (воздействующие на кишечные просветные формы), и системные тканевые амебоциды.

Антиамебное действие этемина было доказано еще в 1912 г., однако выраженное токсическое действие на сердце исключает его применение в настоящее время.

Высокоактивным средством является метронидазол, производное нитромидазола. Метронидазол имеет высокую биодоступность. Препарат хорошо всасывается из ЖКТ. Максимальные количества препарата в крови определяются через 30–60 мин после перорального приема. В то же время биодоступность его при введении в суппозиториях, составляет не менее 90 % от биодоступности при употреблении таблеток. Препарат минимально связывается с белками плазмы. Период его полувыведения составляет в среднем 8 ч. Препарат хорошо проникает через ГЭБ, плаценту, полостные пространства (суставы), кости и полости абсцессов, поступает в молоко кормящих матерей. Метронидазол интенсивно накапливается печенью, где частично метаболизируется путем расщепления на гидроксипроизводные и соединения глюкуроновой кислоты. Препарат секретируется с желчью в высоких концентрациях как в неизменном, так и в виде производных, выводится с калом. По данным различных исследователей, 30–77 % препарата выводятся с мочой. Снижение клиренса креатинина не оказывает значительно-го влияния на фармакокинетику препарата.

Метронидазол результативно применяется при лечении лямблиоза, амебиаза (как при бессимптомном носительстве цист, так и при кишечной и внекишечной локализации процесса), балантидиоза, кожной формы лейшманиоза. Побочные эффекты включают гастроинтестинальные симптомы: снижение аппетита различной степени выраженности, металлический вкус и сухость во рту, обложенность языка, тошнота, рвота, изжога, диарея. Описано возникновение панкреатита, лейкопении. К нарушениям деятельности ЦНС относят головную боль, головокружения, атаксию, парестезии, антабус-синдром (спутанность сознания при одновременном употреблении алкоголя), периферическую нейропатию, эпилептиформные приступы. Встречаются крапивница, кожный зуд, жжение во влагалище, уртикарные сыпи и ангионевротический отек. Почечная экскреция метаболитов метронидазола вызывает окрашивание мочи в красно-коричневый цвет.

Несмотря на имеющие место сообщения о канцерогенном действии метронидазола на грызунов и способности вызывать мутагенез бактерий, повышения частоты онкологических заболеваний на фоне лечения этим препаратом не зарегистрировано, в этом плане ограничений в использовании данного препарата нет. Только при беременности прием метронидазола ограничивается (возможен в ряде случаев прием в последнем триместре беременности). Схемы терапии антиамебными средствами представлены в табл. 2.1.

Таблица 2.1

Лечение больных амебиазом

Форма заболевания	Препарат	Доза, режим применения
Активный амебный колит	Метронидазол Метронидазол + дийодохин Дегидроэметин	По 0,75 г 3 раза в сутки внутрь в течение 5–10 дней По 0,65 г 3 раза в сутки внутрь в течение 20 дней По 1–1,5 мг/кг/сут (максимально 90 мг/сут) до 5 дней
Бессимптомное течение (цистосительство)	Дилоксанида фуруат	По 0,5 г 3 раза в сутки внутрь в течение 10 дней

Применяются и другие эффективные антиамебные дериваты нитроимидазола. Можно использовать тинидазол, при котором более короткий курс лечения и, следовательно, менее опасный с точки зрения развития осложнений. Тинидазол по химическому строению близок к метронидазолу. Отличается наличием сульфонэтильного радикала вместо гидроксильного при этильной группе в первом положении имидазольного кольца. Фармакокинетические особенности тинидазола: максимальная концентрация препарата в крови при пероральном приеме обнаруживается через 6 ч. Препарат лучше метронидазола проникает через ГЭБ, время полувыведения составляет 13 ч. Препарат экскретируется с мочой в неизмененном виде.

Спектр антибактериальной активности и показания к применению не имеют существенных отличий от метронидазола. Побочные эффекты со стороны ЖКТ при лечении тинидазолом менее выражены. Кроме того, не установлено тетурамоподобной реакции на алкоголь у больных, принимавших тинидазол.

В последние годы появились сведения о недостаточной эффективности метронидазола и тинидазола. Остается неясным, почему паразит не может быть устранен из кишечника, несмотря на применение достаточно высоких доз. Поэтому с точки зрения предотвращения рецидивирования заболевания можно добавлять к терапии метронидазолом еще одно средство, например йодохинол (йодохин) или дилоксанида фуруат (фурамид), в частности, у больных с подавленным иммунитетом, при тяжелом течении заболевания или у ослабленных больных. Эти препараты активны против амев, находящихся в просвете кишки, в то время как метронидазол действует главным образом на внедрившихся в ткани паразитов.

Йодохинол, как и другие дериваты оксихинолина, активен только в отношении кишечных форм *E. histolytica*. Наиболее целесообразно использовать его при хроническом кишечном амебиазе и бессимптомном цистосительстве. При амебном гепатите и абсцессе печени он неэффективен. При лечении больных кишечным амебиазом йодохинол назначают внутрь по 600–650 мг трижды в сутки в течение 20 дней. Повторно препарат можно вводить лишь после 2–3-недельного интервала. В детской практике данный препарат применяется в следующих дозировках: до 1 года — 50–100 мг в сутки в 3 приема; в 1–5 лет — по 150–300 мг 2 раза в сутки; в 6–12 лет — по 300 мг 3 раза в сутки.

При лечении больных амебиазом йодохинол может быть назначен и в комбинации с другими антиамебными препаратами. Из нежелательных реакций в основном встречаются связанные с раздражающим действием йодохинола на ЖКТ. Редко наблюдаются реакции, связанные с наличием в препарате йода, такие как ознобы, лихорадка, сыпь и

фурункулез. У некоторых больных, получающих препарат, бывает головная боль и головокружение, что в ряде случаев является грозным предупреждением для изменения схемы применения лекарственного вещества. Препарат нельзя использовать у пациентов с повышенной чувствительностью или непереносимостью йода. С осторожностью следует применять йодохинол у лиц с гиперфункцией щитовидной железы, т. к. он способен усугублять течение заболевания за счет действия йода, входящего в его состав.

Дилоксанида фураат назначается по 0,5 г внутрь 3 раза в сутки в течение 10 дней и применяется в основном при бессимптомном носительстве цист. При использовании данного препарата могут возникать такие побочные явления, как метеоризм, тошнота, рвота, зуд, крапивница.

Кроме того, вместо указанных средств можно применять антибиотики. Паромомицин (мономицин, аминозидин), неабсорбируемый аминокгликозид, обладает амeboцидным свойством *in vivo* и *in vitro*, может способствовать уничтожению паразитов в полости кишки и уменьшению вторичной колонизации кишечника бактериями. Механизм действия паромомицина заключается в нарушении переноса генетического кода в системе нуклеиновых кислот. Кроме того, он ингибирует процесс окислительного фосфорилирования в митохондриях амев (бактерии их не имеют).

Назначают паромомицин при кишечном амебиазе внутрь в течение 5–7 дней в суточной дозе 0,6–1,5 г. У взрослых больных паромомицин применяют по 0,25 г 4–6 раз в сутки, детей — по 10–25 мг/кг в сутки в 2–3 приема. При необходимости курс лечения длительностью в 5–7 дней можно повторять. Поскольку при приеме внутрь препарат плохо всасывается, то побочные действия его проявляются главным образом в виде поражений ЖКТ (тошнота, рвота, изжога, диарея). Подобно другим аминокгликозидам, паромомицин оказывает нефро- и нейротоксическое действие, что и определяет противопоказания к его назначению. Применение паромомицина при беременности должно проводиться только по особым показаниям и с большой осторожностью. После общего наркоза и использования миорелаксантов в связи с опасностью возобновления мышечной релаксации и угнетения дыхания не рекомендуется вводить паромомицин в дозе, превышающей 0,5 г.

Тетрациклины также могут оказывать положительное действие, изменяя кишечную флору и подавляя жизнедеятельность паразита. Если эти меры окажутся недостаточными, то можно применить парентерально дегидроэметин (менее токсичный дериват эметина). Антиамебное действие тетрациклинов имеет два механизма. Первый связан с прямым амeboцидным эффектом антибиотиков. Второй механизм, имеющий наибольшее значение, обязан непрямоу действию препаратов и является результатом подавления бактериальных комменсалов *E. histolytica* в кишечнике. Амеба является анаэробом. Необходимые условия для ее существования обеспечивают бактерии, присутствующие в кишечнике. Они создают благоприятную для амев среду, продуцируя важные для простейших метаболиты и витамины, поглощая кислород и вызывая вторичное инфицирование очагов поражения.

Среди тетрациклиновых антибиотиков антиамебное действие наиболее выражено у окситетрациклина. Препарат действует лишь на кишечные формы амев. Его назначают по 250 мг внутрь каждые 6 ч в течение 15 дней. Высшая суточная доза, как правило, не должна превышать 2 г. Однако при тяжелых формах начинать лечение можно с дозы в 2 раза больше обычной. После нормализации температуры тела дозу снижают, а после исчезновения симптомов заболевания лечение продолжают еще 1–3 дня. Длительность лечения в таких случаях составляет 7–10 дней. Побочные явления, возникающие при использовании тетрациклинов, описаны ранее.

Дегидроэметин — активное амебоцидное средство. Препарат оказывает прямое действие на *E. histolytica*, вызывая дегенерацию ядер и ретикуляцию цитоплазмы. Под влиянием дегидроэметина погибают вегетативные формы амёб. На цистные формы он оказывает слабое действие. Препарат более активен при абсцессном амёбиазе, чем при амёбной дизентерии, поэтому он используется для лечения внекишечного амёбиаза и острой амёбной дизентерии. Под влиянием дегидроэметина ядра вегетативных форм амёб подвергаются дегенеративным изменениям, появляется сетчатость цитоплазмы, прекращается размножение простейших, в результате чего они фагоцитируются. При бессимптомном цистоносительстве препарат неэффективен. Дегидроэметин назначается внутримышечно и внутрь в виде резината. Внутримышечно он вводится в дозе 1–1,5 мг/кг курсом 5 дней. Максимально допустимая суточная доза не должна превышать 90 мг. Повторный курс лечения можно проводить не ранее чем через 6 нед. Детям до 8 лет назначают 5-дневный курс лечения по 10 мг препарата в сутки, старше 8 лет — максимальную суточную дозу доводят до 20 мг. Повторный курс проводят с интервалом не менее 6 нед.

Осложнения при терапии дегидроэметином выражаются в поражении ЖКТ, нарушении нервно-мышечной проводимости, проявлении кардиотоксического действия. Дегидроэметин противопоказан больным с поражениями печени неамёбного происхождения, при поражениях почек и нарушении нервно-мышечной проводимости. Препарат нельзя назначать при болезни сердца, особенно при сердечной слабости, аритмиях и стенокардии. Во время лечения препаратом больной должен соблюдать постельный режим, а после терапии еще в течение как минимум 3 нед. необходимы щадящий режим и сокращение физической нагрузки. Во избежание развития серьезных поражений сердечно-сосудистой системы препарат нельзя сочетать с лекарственными препаратами, которые обладают однонаправленным с ним кардиотоксическим действием.

Профилактика. Выявление, изоляция и лечение больных амёбиазом и носителей до стойкого исчезновения возбудителей из испражнений. Дезинфекция выделений (5% раствор лизола) и белья (3% раствор лизола) больного. Плановые бактериологические обследования работников системы водоснабжения и питания на амёбиаз. Предотвращение загрязнения пищи, воды, защита водоемов от заражения, кипячение питьевой воды. Санитарно-просветительная работа. Специфической химиопрофилактики нет.

2.1.2. Балантидиаз

Определение. Балантидиаз — протозойное заболевание, характеризующееся симптомами общей интоксикации и язвенным поражением толстой кишки, в большинстве случаев склонное к затяжному и хроническому течению.

Этиология. Возбудитель заболевания — *Balantidium coli*, относится к семейству *Balantididae*, классу *Ciliata* (ресничные инфузории), типу *Protozoa*. *B. coli* является самым крупным среди патогенных кишечных простейших. Жизненный цикл паразита включает две стадии: вегетативная и цистная.

Эпидемиология. Основным источником инвазии являются свиньи, реже — человек. Механизм передачи — фекально-оральный, реализующийся водным и пищевым путем.

Заболевание диагностируется достаточно редко, как правило, в виде спорадических вспышек. В то же время инфицированность населения может быть довольно высокой. Так, среди сельских жителей, занимающихся свиноводством, показатели зараженности колеблются от 1–3 до 28 %. Наибольшее число случаев балантидиаза описано в странах Азии, Европы и Америки.

Патогенез. Из проглоченных цист в тонком кишечнике выходят трофозоиты, которые могут длительное время обитать и размножаться в дистальных отделах тонкого кишечника, не оказывая патогенного воздействия.

Причина перехода балантидий к паразитическому образу жизни до конца неясна. Балантидии способны продуцировать фермент гиалуронидазу, благодаря которому они проникают в ткани толстой кишки. В тканях кишечной стенки балантидии стремительно размножаются, приводя к формированию некрозов, что в конечном итоге обуславливает образование язв с валикообразными, подрытыми краями и грязно-бурым либо черным дном. Слизистая оболочка между язвами обычно не изменена. Патологические изменения локализуются в стенке толстой кишки, наиболее часто — сигмовидной и прямой.

Клиника. Инкубационный период колеблется от 5 до 30 дней, чаще — 10–15 дней. Балантидиаз может протекать в субклинической, острой, хронической формах.

Субклиническая форма характеризуется отсутствием симптомов интоксикации и дисфункции кишечника. Заболевание распознается лишь при инструментально-лабораторном обследовании пациента: при эндоскопическом исследовании выявляется катарально-геморрагическое или язвенное поражение слизистой оболочки толстой кишки; в крови возможна эозинофилия.

Острая форма балантидиаза протекает обычно с выраженными явлениями общей интоксикации и симптомами колита или энтероколита, в зависимости от степени выраженности которых различают легкую, средней тяжести и тяжелую формы болезни.

Как правило, заболевание начинается остро, с повышения температуры тела до высоких цифр. Лихорадочная кривая часто имеет неправильный характер. Больных беспокоит снижение аппетита, головная боль, прогрессирующая общая слабость. Появляются признаки поражения ЖКТ: тошнота, многократная рвота, сильная боль в животе, метеоризм, диарея. При вовлечении в процесс прямой кишки возможны тенезмы. Стул обильный, жидкий, с гнилостным запахом, часто с примесью крови и гноя. Частота актов дефекаций колеблется от 3–5 раз в сутки при легких формах балантидиаза до 15–20 раз — при тяжелых. При этом больные быстро худеют, уже через неделю могут появиться признаки кахексии.

Хроническая форма балантидиаза подразделяется на рецидивирующую и непрерывную формы. Хроническая рецидивирующая форма болезни протекает в среднем 5–10 лет с чередованием периодов обострения (до 1–4 нед.) и периода ремиссии (до 3–6 мес.). Признаки общей интоксикации выражены меньше, чем при острой форме балантидиаза, при этом желудочно-кишечные расстройства часто преобладают.

Хроническая непрерывная форма балантидиаза характеризуется монотонным течением с умеренно выраженными интоксикационными и кишечными проявлениями на протяжении многих лет. В отсутствие этиотропного лечения может приводить к кахексии.

Диагностика. Диагноз основывается на данных эпидемиологического анамнеза, анализе клинической картины заболевания, инструментальных и лабораторных методах исследования.

При ректоромано-, фиброколоноскопии выявляют язвенные дефекты слизистой оболочки толстой кишки.

В крови может наблюдаться гипохромная анемия, умеренный лейкоцитоз, эозинофилия, повышение СОЭ, снижение общего количества белка и альбуминов.

Паразитологический метод: обнаружение вегетативных форм в мазках свежего кала или материала, взятого из-под края язвы при проведении эндоскопических методов исследования. Выявление только цистных форм в фекалиях подтверждает лишь наличие инвазии.

Лечение. При клинически выраженных формах инвазии предпочтительнее назначать тетрациклин. Курс лечения 10 дней. Взрослым дают по 0,5 г 4 раза в сутки, детям (с 7 лет) — по 10 мг/кг 4 раза в сутки, максимальная суточная доза у детей 2 г. Хорошие результаты терапии удается получить при использовании мономицина внутрь по 0,6–1,5 г/сут двумя циклами по 5 дней с интервалом между ними 5 дней.

Можно провести курс лечения ампициллином (взрослым — 2 г в сутки в течение 5–7 дней), паромомицином или метронидазолом (дозировки этих препаратов такие же, как и при амебиазе). Бессимптомные инвазии нередко заканчиваются спонтанным выздоровлением, но в ряде случаев проводится лечение метронидазолом или йодохинолом (дозировки препаратов те же, что и при лечении больных амебиазом).

Профилактика. Выявление, изоляция и лечение больных и носителей до стойкого исчезновения возбудителей из испражнений. Соблюдение правил личной гигиены, кипячение питьевой воды, соблюдение санитарно-гигиенических норм при строительстве и эксплуатации свинарников и клозетов, предотвращение загрязнения окружающей среды необезвреженными испражнениями свиней и людей. Санитарно-просветительная работа. Специфической химиопрофилактики нет.

2.1.3. Лямблиоз

Определение. Лямблиоз — широко распространенное заболевание человека, вызываемое представителем семейства *Protozoe Giardia lamblia*. Лямблии считаются причиной более 20 % острых кишечных заболеваний.

Этиология. Возбудитель — *Lambliа intestinalis*, относится к типу *Sarcostigophora*, подтипу *Mastigophora*, классу *Zoomastigophora*, отряду *Diplomonadida*.

Лямблии существуют в виде вегетативной и цистной форм. Вегетативная форма — крупная подвижная грушевидная клетка с двумя симметрично расположенными ядрами, заостряющаяся к заднему концу. Ядра смещены к вентральному концу клетки, между ними симметрично расположены четыре пары жгутиков, благодаря которым осуществляется движение лямблий. Тело лямблий сплющено в дорсовентральном направлении. Спинная сторона выпуклая, брюшная — плоская. В ее передней части имеется присасывательный диск, с помощью которого лямблии плотно прикрепляются к эпителиальным клеткам. Длина вегетативной формы составляет 12–15 мкм, ширина — 8–10 мкм. Вегетативные формы паразитируют в тонком кишечнике.

Цисты лямблий имеют овальную форму, их длина 12–14 мкм, ширина 6–10 мкм. Передний конец цисты несколько эже заднего, в нем располагаются ядра (2–4 в зависимости от зрелости цист).

Вегетативные формы неустойчивы во внешней среде, быстро погибают под действием физико-химических факторов. Цисты более устойчивы и во внешней среде могут оставаться жизнеспособными в течение длительного времени.

Эпидемиология. Механизм передачи лямблиоза — фекально-оральный, реализующийся контактно-бытовым (факторы передачи — ковры, игрушки и др.), пище-

вым (употребление термически необработанных продуктов), водным (через воду открытых водоемов, водопроводную воду) путями. Описаны случаи заражения мужчин, имеющих секс с мужчинами, путем анально-оральных половых контактов.

Патогенез. Патогенез остается недостаточно ясным, не установлено, почему клинические проявления возникают не у всех зараженных лиц. Цисты, попадая в пищеварительный тракт, эксцистируются. Vegetативные формы обитают в верхних отделах тонкого кишечника. С помощью присасывательных дисков они прикрепляются к эпителиальным клеткам кишечной стенки, при этом в большинстве случаев морфологические изменения в тонкой кишке отсутствуют. Будучи прикрепленными к кишечной стенке, вегетативные форма интенсивно размножаются и питаются продуктами пристеночного пищеварения. Достигнув большого количества, паразиты механически блокируют пристеночное пищеварение и всасывание питательных веществ, в первую очередь жиров и жирорастворимых витаминов, D-ксилозы и цианокобаламина. Развивается дисбиоз кишечника, может встречаться повышенное размножение аэробных бактерий и дрожжеподобных грибов, что обусловлено усилением бродильных процессов в кишечнике в связи с нарушением активности ферментов, гидролизующих углеводы. Механизм развития диареи при лямблиозе до конца неизвестен. Полагают, что усиление перистальтики обусловлено раздражением рецепторов кишечной стенки.

Клиника. Инвазия *G. lamblia* слизистой оболочки тонкого кишечника может давать различную клиническую картину — от бессимптомного течения до уртикарных проявлений и диарейного синдрома, особенно тяжело протекающего при выраженной иммуносупрессии. Инфицирование лямблиями может спонтанно исчезнуть через 6 нед., а может персистировать годами. При этом экскреция цист происходит с 10–20-дневными паузами. Показано, что клинические симптомы, формы и время развития лямблиоза могут зависеть от ряда факторов, включающих наследственные различия чувствительности организмов к инвазии этим паразитом, кратность инвазии, иммунный статус в начале инвазии, наличие других заболеваний и инфекций, а также возраст. Установлено, что дети более подвержены инвазии лямблиями и заболевание у них протекает с более выраженными клиническими признаками. Для детей особенно характерен синдром мальабсорбции, вызывающий серьезные нарушения функционирования слизистой оболочки тонкой кишки, а именно ее проницаемости для жиров, углеводов, сахаров и витаминов. Документально доказано, что мальабсорбция является причиной резкой потери массы тела и развития дистрофии у детей.

Наряду с кишечными проявлениями при лямблиозе наблюдаются такие клинические проявления, как макулопапулезная и уртикарная сыпь, афтозные изъязвления слизистой оболочки полости рта, а также артриты различной этиологии.

Диагностика. Хотя лямблиоз известен уже на протяжении длительного времени, существуют серьезные проблемы в его диагностике. Традиционно она проводится по обнаружению цист или трофозоитов в образцах фекалий либо дуоденальном содержимом. Эффективность данных методов составляет около 50 % из-за характерной прерывистости в цистовыделении, связанной с особенностями размножения трофозоитов лямблий. Сложность представляет также идентификация атипичных цист.

Лечение. Применение мепакрина или метронидазола позволяет добиться выздоровления у 90 % больных.

Мепакрин (акрихин) назначают в течение 5 дней: взрослым по 0,1 г 3 раза в сутки, детям по 2 мг/кг 3 раза в сутки, максимальная суточная доза 300 мг. У ряда больных

в процессе лечения данным препаратом могут развиваться головокружение, диспептические расстройства, гемолитическая желтуха, психозы.

Метронидазол назначают в течение 5–8 дней (взрослым по 0,4 г 3 раза в сутки, детям по 5 мг/кг 3 раза в сутки). В некоторых случаях требуются повторные курсы лечения, однако у этих больных наблюдаются, по-видимому, не рецидивы заболевания, а реинвазии от больных членов семьи.

Препаратом резерва у детей является фуразолидон, который назначается в суточной дозе 6 мг/кг в течение 10 дней.

При бессимптомных инвазиях лямблиями терапевтические мероприятия необходимы с целью предупреждения дальнейшего распространения инвазий в семье.

Профилактика. Выявление, изоляция и лечение больных и носителей до стойкого исчезновения возбудителей из испражнений. Соблюдение правил личной гигиены, кипячение питьевой воды, предотвращение загрязнения окружающей среды испражнениями. Поддержание санитарно-гигиенического режима на объектах питания и водоснабжения, в детских учреждениях. Плановые бактериологические обследования работников системы водоснабжения, питания, торговли, детских учреждений на кишечные простейшие. Бактериологическое обследование на кишечные простейшие детей при оформлении в детский сад, интернат. Уничтожение механических переносчиков — мух, тараканов. Санитарно-просветительная работа. Специфической химио-профилактики нет.

2.1.4. Малярия

Этиология. Заболевания у человека вызывают четыре вида малярийных плазмодиев: *Plasmodium falciparum* — возбудитель тропической малярии, *Plasmodium vivax* — возбудитель трехдневной малярии типа вивакс, *Plasmodium ovale* — возбудитель трехдневной малярии типа овале, *Plasmodium malariae* — возбудитель четырехдневной малярии.

Эпидемиология. Малярия — заболевание, которое широко распространено в тропических и субтропических зонах по всему земному шару. Кроме того, некоторые разновидности малярии (в частности, вивакс) способны формировать устойчивые местные очаги в умеренных широтах. Наиболее широкий ареал распространения у трехдневной малярии вивакс: Юго-Восточная Азия, Индокитай, страны Центральной Азии, районы африканского континента к северу и западу от пустыни Сахара (населенные преимущественно арабами и выходцами из Европы), обширные зоны умеренных широт, преимущественно Азии, а также тропические и субтропические зоны Южной Америки. Тропическая (фальципарум) малярия распространена преимущественно в тропических зонах Африки, населенных негроидами (так называемый Черный континент), а также, в меньшей степени, в тропических зонах Азии (Юго-Восточная Азия: Индия, Индокитай), реже — в тропических зонах Южной Америки (где она уступает по распространенности малярии вивакс).

Трехдневная малярия овале распространена на ограниченных территориях Западной Африки, спорадические случаи также регистрируются в Индонезии, Индокитае и на Филиппинах. Ограниченность ареала *P. ovale* обусловлена значительной теплолюбивостью этого возбудителя (минимальная температура, при которой завершается спорогония, — 25 °С в течение 15–16 сут), а также низкой и непостоянной продукцией

гаметоцитов у инфицированных лиц. Четырехдневная малярия относительно редко регистрируется в странах Средней Азии и средиземноморского региона, единичные случаи отмечались в странах Кавказа и Закавказья, в Поволжье; ареал ее распространения разорван и не имеет топологического единства. Следует отметить, что, несмотря на относительно ограниченный регион распространения тропической малярии, *P. falciparum* является причинным агентом не менее 50 % всех случаев малярии по всему земному шару и обуславливает 98 % всех летальных исходов, связанных с малярией.

По данным ВОЗ, в странах Африки малярией ежегодно заражается около 500 млн человек, 1,5–2,7 млн из которых погибает, причем почти 90 % смертей приходится на детей до 5 лет.

Патогенез. В основе клинических проявлений малярии лежит эритроцитарная шизогония. В конце цикла эритроцитарной шизогонии происходит лизис пораженных эритроцитов с выходом в кровь продуктов жизнедеятельности малярийного паразита, а также продуктов распада эритроцитарных структур.

После перенесенной малярии остается специфический иммунитет. Согласно современным представлениям, это преимущественно гуморальный иммунитет. Как показывает практика, в большинстве случаев этот иммунитет нестойкий и всегда нестерильный, т. е. для поддержания титров паразитоцидных антител на достаточно высоком уровне требуется постоянный контакт паразита с организмом (так называемая премунция). При частых повторных реинфекциях (что имеет место в регионах, гиперэндемичных по малярии) титры специфических антител могут быть очень высокими; при этом, хотя инфицирование и происходит, паразитемия остается на очень низком уровне, как правило не превышающем пирогенный порог, и заболевание либо клинически не манифестируется, либо протекает нетяжело.

Практически у 100 % детей тропических и субтропических стран уже к 3 годам жизни в крови обнаруживаются протективные титры противомаларийных антител. Именно благодаря постоянным реинфекциям и наличию нестерильного, но напряженного иммунитета жители стран, гиперэндемичных по малярии, как правило, переносят клинически манифестную малярию однократно, в раннем детстве, и, если заболевание не приводит к смерти, в дальнейшем клинически манифестной малярией не болеют. В отсутствие постоянных реинфекций напряженность иммунитета постепенно снижается, титры антител уменьшаются и через некоторое время (обычно — несколько лет) противомаларийный иммунитет исчезает совсем. Показано, что до 75 % африканских и индийских студентов, длительное время обучавшихся в российских либо европейских учебных заведениях, по возвращении на родину переносят малярию (тропическую либо вивакс) в тяжелой форме. Европейцы, не болевшие малярией и не имеющие к ней иммунитета, в гиперэндемичных зонах заболевают почти всегда, и заболевание (особенно тропическая малярия) протекает у них тяжело и иногда фатально.

Новорожденные, родившиеся в гиперэндемичных регионах от матерей, переболевших малярией, приобретают пассивный противомаларийный иммунитет за счет трансплацентарной передачи материнских IgG. Этот иммунитет надежно защищает их от малярии в течение первого месяца жизни; в возрасте 1–3 мес. у отдельных детей регистрируется малярия, но частота ее невелика; с 6 мес. и далее частота заболевания детей такая же, как и в целом в популяции. У новорожденных кроме материнских IgG в крови выявляются также противомаларийные IgM-антитела, которые, как известно, через плаценту не проходят, что свидетельствует о том, что при реинфекциях активируется собственная иммунная система новорожденных.

Клиника. Инкубационный период трехдневной малярии вивакс составляет 10–21 день, трехдневной малярии овале — 11–16 дней, тропической малярии — 8–16 дней, четырехдневной малярии — 21–40 дней.

Клинические проявления различных видов малярии (кроме тропической) отличаются значительным сходством. Следует различать клинику малярии у лиц с иммунной защитой и без нее. При *первичном инфицировании* по истечении срока инкубации появляются признаки продрома: температура тела повышается до различных цифр (от фебрильной до гиперпиретической); больных беспокоят неспецифические проявления общеинтоксикационного синдрома различной выраженности (озноб, жар, слабость, головная боль на высоте лихорадки, снижение аппетита, тошнота, ломота в пояснице, боль в костях, мышцах, ломота в суставах на высоте лихорадки и др.). Температурная кривая с начала заболевания имеет неправильный вид (инициальная лихорадка), что связано с наличием в крови нескольких генераций малярийных плазмодиев, покидающих эритроциты не одновременно. Продолжительность инициальной лихорадки, согласно общепринятым представлениям, при всех видах малярии, кроме тропической, относительно невелика и составляет в среднем 2–3 дня, после чего температурная кривая принимает вид типичных лихорадочных пароксизмов. Тем не менее наблюдения за военными с установленным диагнозом трехдневной малярии вивакс показали, что инициальная лихорадка может продолжаться вплоть до 10–14 сут с момента проявления клиники заболевания, что, вероятно, связано с массивностью паразитемии и индивидуальной реактивностью организма.

По мере нарастания противопаразитарного иммунитета из крови элиминируются второстепенные генерации паразитов, и к концу периода инициальной лихорадки в организме остается одна основная генерация плазмодиев, которая покидает эритроциты и инфицирует другие эритроциты синхронно. С этого времени клиническая картина заболевания приобретает вид типичных малярийных пароксизмов с характерными фазами озноба, жара и пота. Эти фазы соответствуют: озноб — нарастанию лихорадки, жар — стабилизации температуры тела на повышенных цифрах, пот — снижению температуры тела до нормальных или субнормальных показателей.

В фазу озноба больных беспокоит выраженный озноб, общая слабость, ломота в мышцах, костях, суставах, пояснице; наблюдается выраженная пиломоторная кожная реакция, определяется бледность кожных покровов. Нарастает тахикардия, тахипноэ. Температура тела быстро повышается до 38–40 °С.

В фазе жара озноб прекращается. Больные ощущают выраженный прилив тепла к кожным покровам, чувство жара. Отмечается гиперемия кожных покровов. Тахикардия нарастает, АД снижается. Больных беспокоит головная боль, жажда, тошнота.

В следующую фазу температура тела снижается и достигает нормальных (или субнормальных) величин. При этом отмечается обильное потоотделение (отсюда название фазы), выраженная общая слабость (нередко именно в эту фазу пароксизма общая слабость достигает наибольшей выраженности), тахикардия со снижением наполнения и напряжения пульса, более или менее выраженная артериальная гипотензия. После прекращения малярийного пароксизма обессиленные больные обычно засыпают.

Продолжительность фазы озноба обычно 20 мин — 1 ч, жара — 2–4 ч, пота — 3–4 ч, общая продолжительность малярийного пароксизма — 5–8 ч. При трехдневной малярии пароксизмы повторяются через 40–43 ч (одни полные сутки апирексии), при четырехдневной малярийный пароксизм продолжается дольше (около 13 ч); соответственно пароксизмы повторяются через 59–60 ч (двое полных суток апирексии). Уста-

новившиеся малярийные пароксизмы обычно повторяются в одно и то же время суток, вплоть до того, что больные сами ожидают наступления пароксизма в определенное время и готовятся к нему. В межприступный период самочувствие больных поначалу остается практически удовлетворительным, они нередко способны выполнять обычную работу; заболевание ничем себя не проявляет. В дальнейшем, по мере нарастания гемолитической анемии, отмечается бледность кожных покровов, а нередко — их сероватый оттенок (за счет прокрашивания гемомеланином) и незначительная/умеренная желтушность (за счет отложения не прямой фракции билирубина); больных постоянно беспокоит более или менее (в соответствии со степенью анемии) выраженная общая слабость, повышенная утомляемость, головокружение; выявляются и другие признаки астенизации. При наличии желтушности кожных покровов отмечается также желтушность склер и слизистых оболочек.

В разгаре лихорадочного пароксизма у больных малярией нередко отмечается боль в животе (чаще приступообразная, по всему животу или в околопупочной области; связана она, вероятно, с микротромбозом капилляров внутренних органов, прежде всего кишечника, поэтому чаще бывают при тропической малярии), вздутие живота и послабление стула энтеритного характера. Данная симптоматика чаще встречается при тяжелой малярии, ввиду этого почти не наблюдается у больных малярией вивакс и довольно часто у лиц без иммунной защиты, инфицированных *P. falciparum*.

С конца первой недели клинических проявлений малярии у большинства больных можно выявить гепатоспленомегалию; в дальнейшем при прогрессировании заболевания выраженность ее нарастает. Селезенка обычно увеличивается в большей степени, чем печень, и иногда достигает значительных размеров (см. *Патогенез*).

При естественном течении болезни лихорадочные пароксизмы продолжают около 3—4 нед. (10—14 пароксизмов) независимо от формы болезни. Затем наступает клиническое выздоровление (так называемый первичный латент). После 6—8 нед. от начала заболевания могут возникать ранние рецидивы. Иногда клиническое выздоровление действительно совпадает с элиминацией паразита из организма (чаще — при тропической малярии, реже — при четырехдневной, практически никогда — при трехдневной вивакс и овале).

У лиц с иммунной защитой малярия протекает несколько иначе. Прордом у них не выражен, инициальной лихорадки не бывает, температурная кривая сразу принимает вид типичных пароксизмов, поскольку существующий противомаларийный иммунитет сразу вытесняет из крови второстепенные генерации возбудителя. Повторное заболевание протекает нетяжело (и всегда легче, чем первичная атака), а при значительной напряженности иммунитета — стерто и даже субклинически. У лиц, неоднократно подвергавшихся инфицированию, клиническая картина нередко не принимает вида типичных пароксизмов, повышение температуры тела однократно и кратковременно (продолжительность лихорадочного периода 1—2 дня). У таких лиц печень и селезенка обычно стабильно увеличены и в период между заболеваниями; повторное инфицирование не приводит к существенному изменению их размеров. Клинически манифестная анемия практически никогда не развивается. Приблизительно так же протекают ранние и поздние рецидивы малярии. В таких случаях клиническая диагностика малярии нередко представляет значительные трудности, а часто — невозможна, поэтому опираться следует прежде всего на анамнез заболевания.

Особняком стоит тропическая малярия. У лиц без иммунной защиты она практически всегда протекает тяжело и дает высокую летальность. Течение же тропической

малярии у лиц с иммунитетом такое же, как и при других разновидностях малярии. При первичном инфицировании *P. falciparum* характерна массивная, очень высокая паразитемия с персистенцией в крови большого количества равноправных генераций возбудителей, покидающих эритроциты не одновременно. Напряженный иммунитет при тропической малярии нередко не формируется, поэтому селекции генераций плазмодиев не происходит и лихорадка при тропической малярии у ранее не болевших лиц всегда имеет нетипичный вид, напоминающий таковой при септических состояниях или тифопаратифозных заболеваниях, а типичные пароксизмы нередко не формируются вовсе.

Продолжительность лихорадки при тропической малярии различна и чаще определяется продолжительностью жизни больного; в случае, если больной не умер на высоте паразитемии, она продолжается 3–14 сут, а в дальнейшем приобретает типичный перемежающийся характер. На фоне высокой неправильной лихорадки у больных тропической малярией наблюдается яркая симптоматика тяжелой интоксикации: выраженная общая слабость, интенсивная головная боль, анорексия, тошнота и рвота на высоте лихорадки, ломота в костях, мышцах и суставах, боль в пояснице, нередко — различные степени нарушения сознания (обнubilация, ступор, сопор, бред), обморочное состояние. На губах и крыльях носа нередко высыпает герпетическая сыпь. Кроме того, часто отмечается приступообразная боль и вздутие живота, послабление стула (нередко каловые массы содержат примесь крови). Поскольку температура тела при тропической малярии не снижается до нормальных цифр, обильное потоотделение нехарактерно.

С первых дней заболевания увеличивается печень и селезенка. К концу первой недели заболевания селезенка может достигать значительной величины, нередко бывает болезненна. В легких могут выслушиваться рассеянные сухие хрипы как проявление специфического бронхита. У многих больных (до 25 %) наблюдаются признаки более или менее выраженного токсического нефрозонефрита (умеренно выраженная протеинурия, лейкоцитурия, микрогематурия, цилиндрурия за счет гиалиновых цилиндров). Признаки анемии отмечаются с первых дней заболевания: характерно бледно-серовато-желтушное окрашивание кожных покровов, желтушность склер, в крови быстро снижается содержание эритроцитов и гемоглобина, нарастает уровень непрямого билирубина. Анемия носит нормоцитарный характер. Нередко развивается ДВС-синдром с множественным микротромбозом капилляров внутренних органов, вторичной коагулопатией потребления и проявлением геморрагического синдрома в виде множественных кровоизлияний в ткани внутренних органов, кожу, слизистые оболочки, а также кровотечений из мест инъекций.

При тяжелой тропической малярии в периферической крови можно обнаружить промежуточные эритроцитарные формы возбудителя, что является прогностически неблагоприятным признаком.

Тропическая малярия может осложняться развитием злокачественных форм малярии — коматозной (церебральная форма) и алгидной (ИТШ малярийной этиологии). Другие разновидности малярии практически никогда не осложняются злокачественными формами. Соответственно летальность от злокачественных форм малярии определяет подавляющее большинство смертельных исходов от малярии вообще и тропической малярии в частности. Как правило, злокачественные формы осложняют течение тяжелой тропической малярии на 1–2-е сутки заболевания.

Церебральная (коматозная) форма развивается при наличии множественных кровоизлияний в ткань мозга и мозговые оболочки. При этом на фоне других симптомов тя-

желой малярии выявляется интенсивная головная боль, выраженная тошнота, повторная или многократная рвота. У больных выражены менингеальные знаки: ригидность затылочных мышц, симптом Кернига, симптомы Брудзинского. Как правило, имеют место более или менее выраженные нарушения сознания (возбуждение, суетливость), в дальнейшем сменяемые оглушением (ступором) и сомноленцией (сопором). Больные принимают позу децеребрационной ригидности (лежа на боку, голова запрокинута назад, руки приведены к груди). Нередки судороги, от изолированных сокращений отдельных групп мышц до генерализованных клонико-тонических эпилептиформных припадков. В дальнейшем сознание утрачивается, нарастают явления нарушения сердечной деятельности (брадикардия, аритмии, гипотензия) и дыхания (развиваются патологические типы периодического дыхания), исчезают нормальные рефлексы, появляются патологические; в финале наступает арефлексия. Больные умирают на фоне нарастающей сердечной и дыхательной недостаточности вследствие поражения мозговых центров регуляции дыхания и кровообращения.

Алгидная форма характеризуется всеми признаками ИТШ (не зависят от этиологии процесса), которые накладываются на клинические проявления тяжелой малярии. У больных отмечается выраженная общая слабость, прострация. Кожные покровы холодные, бледные, покрыты липким потом. Нередко наблюдается акроцианоз. Пульс на периферических артериях не определяется или слабый, нитевидный. Выявляется положительный симптом белого пятна. Температура тела, измеряемая в подмышечных впадинах, снижается до нормальных или субнормальных цифр, отсюда и название формы (algos — холодный). В то же время температура, измеренная ректально, остается повышенной (происходит централизация кровообращения с запустеванием подкожных капилляров и, соответственно, уменьшением теплоотдачи с поверхности тела). Отмечается прогрессирующее снижение оксигенации крови на фоне относительно умеренных физикальных изменений в легких (ослабление дыхания, рассеянные сухие и влажные хрипы) вследствие артериоловеноулярного шунтирования крови в легких — так называемое шоковое легкое, или респираторный дистресс-синдром. Также закономерно развивается олигурия, а впоследствии — анурия (ухудшение кровоснабжения почечной ткани, снижение перфузионного давления). Пульс учащается, его наполнение и напряжение снижаются, системное АД падает, индекс Альговера («шоковый индекс») становится больше единицы. В дальнейшем наступает потеря сознания и смерть на фоне нарастающей ПОН.

В крови — нормоцитарная анемия различной степени в зависимости от массивности паразитемии, полихроматофилия, ретикулоцитоз (до 47 %), а также лейкоцитоз (обычно — умеренный, при тяжелой малярии может быть высоким) и повышение СОЭ (степень ускорения прямо пропорциональна тяжести и давности процесса). При нетяжелой и среднетяжелой малярии изменения в крови могут быть невыраженными. При наличии синдрома гиперспленизма — панцитопения. Иногда при массивной паразитемии в крови выявляются увеличенные деформированные эритроциты, содержащие плазмодии в различных фазах развития (при четырехдневной малярии увеличения и деформации эритроцитов не происходит).

В моче — явления инфекционно-токсической нефропатии: умеренно выраженная или незначительная протеинурия, умеренная лейкоцитурия, микрогематурия, цилиндрурия (преимущественно за счет гиалиновых цилиндров). При четырехдневной малярии иногда — нефротический синдром с высокой протеинурией, гипоальбуминемией и развитием отеков.

В биохимическом анализе крови — гипербилирубинемия за счет непрямой фракции. Выраженность гипербилирубинемии прямо пропорциональна интенсивности гемолиза; при нетяжелой и среднетяжелой малярии уровень билирубина чаще нормальный. При выраженном увеличении печени нередко повышается уровень АЛТ; при тяжелом течении процесса закономерно увеличивается уровень мочевины, креатинина и глюкозы.

Диагностика. Основной метод лабораторного подтверждения диагноза — микроскопия толстой капли крови, окрашенной по Романовскому—Гимзе. Кровь для приготовления толстой капли следует забирать на высоте малярийного пароксизма (ввиду того, что наиболее высокая паразитемия наблюдается именно в это время), желательно до начала специфической терапии. При микроскопии выявляются эритроциты, содержащие малярийные плазмодии на разных этапах развития. Паразита можно идентифицировать по индивидуальным морфологическим особенностям плазмодиев, форме и размеру пораженных эритроцитов, наличию псевдоподий на их поверхности, а также характеру зернистости в цитоплазме эритроцитов. При обоснованных (типичная клиническая картина, характерный анамнез) подозрениях на малярию, но отрицательных результатах микроскопии толстой капли следует настойчиво проводить поиск возбудителя, вновь и вновь забирая кровь на высоте каждого очередного лихорадочного пароксизма; при этом следует в приготовленном препарате просматривать не менее 1000 полей зрения микроскопа. В том случае, если состояние больного действительно обусловлено малярийной инвазией, возбудитель рано или поздно будет обнаружен. При подозрении на тропическую малярию и отсутствии типичных пароксизмов мазки нужно брать через каждые 6 ч.

Можно определять в крови наличие специфических противомаларийных антител в различных серологических реакциях (обычно — РПГА или ИФА). Можно также определять нарастание титра указанных антител в динамике заболевания. Значимые титры противомаларийных антител появляются в крови с конца 1-й недели заболевания, высокие — с конца 2-й недели. Метод является вспомогательным, используется редко и более пригоден для ретроспективной диагностики.

Лечение. Несмотря на проблемы, связанные с лекарственной устойчивостью, малярия при условии ранней диагностики и адекватной этиотропной терапии остается вполне излечимой болезнью. Успех же лечения малярии в значительной степени определяется своевременностью и правильностью выбора препарата.

Препараты для этиотропной терапии малярии делятся на 4 группы.

1. Гематошизотропные средства — серноокислый хинин, хлорохин, прогуанил, пириметамин, мефлохин, хлоридин, сульфаниламидные и тетрациклиновые препараты. Препараты из этой группы действуют только на эритроцитарные формы возбудителя, подавляя эритроцитарную шизогонию.
2. Гистошизотропные средства — примахин, хиноцид. Эти препараты эффективны в отношении тканевых форм паразита, подавляя тканевую (преэритроцитарную) шизогонию.
3. Гамонтоцидные (гамотропные) препараты — примахин, хиноцид, пириметамин, прогуанил. Эти препараты уничтожают в крови половые клетки возбудителя — гаметоциты (гамонты);
4. Споронтоцидные средства — пириметамин, прогуанил. Эти препараты воздействуют на инокулированные комаром спорозоиты, предотвращая их попадание в печень.

Ряд препаратов относится только к какой-либо одной из перечисленных групп, некоторые — к нескольким группам одновременно, из них наиболее выделяются широ-

ким спектром противопаразитарной активности примахин и пириметамин. Пириметамин в странах Юго-Восточной Азии известен под названием фансидар.

Существуют особенности применения препаратов каждой группы. Так, гематошизотропные средства, подавляя эритроцитарную шизогонию, купируют клинические проявления заболевания и приводят к клиническому выздоровлению от малярии. В то же время препараты из этой группы не дают профилактического эффекта (не действуют на спорозоиты) и не предотвращают наступление истинных поздних рецидивов (поскольку не действуют на тканевые формы паразита — брადиспорозоиты). Наступление поздних рецидивов способны предотвратить гистошизотропные препараты, но они не купируют клинические проявления уже развившегося заболевания/рецидива, поскольку не влияют на эритроцитарные формы возбудителя. Споронтоцидные средства можно назначать для профилактики малярии (предотвращают инфицирование, инактивируя инокулированные спорозоиты), но нельзя для лечения малярии либо профилактики рецидивов. Гамонтоцидные препараты вообще не имеют прямого отношения к лечению малярии. Не предотвращают они и инфицирования. Но, воздействуя на циркулирующие гаметоциты, препараты этой группы предупреждают инфицирование комаров при кровососании, что способствует ограничению распространения малярии, соответственно их назначение, является профилактическим мероприятием в полном смысле этого слова. Особенно актуально применение гамонтоцидных препаратов при тропической малярии, для которой характерна длительная (до нескольких месяцев) циркуляция жизнеспособных гаметоцитов в крови, ввиду чего даже выздоровевший от тропической малярии человек в течение длительного срока все же остается источником инфекции для комаров.

Лечение острых атак малярии

Для лечения острых малярийных атак используют кровяные шизонтоциды, которые действуют непосредственно на неполовую эритроцитарную стадию паразита. Наиболее быстродействующие шизонтоциды — хлорохин и хинин. Оба препарата обладают, кроме того, и противовоспалительным свойством. Гаметоциты *P. falciparum* в отличие от других видов плазмодиев не повреждаются этими препаратами, поэтому их можно обнаруживать в мазках крови в течение 3 нед. после окончания лечения. Относительно активный шизонтоцид — мепакрин, однако он довольно токсичен.

При неосложненных приступах, вызванных любыми плазмодиями, за исключением резистентных к хлорохину штаммов *P. falciparum*, необходим стандартный пероральный курс приема хлорохина (табл. 2.2).

При приеме внутрь хлорохин быстро и хорошо всасывается, равномерно распределяется в организме, может кумулироваться за счет способности связываться с белками крови, нуклеиновыми кислотами и меланином. Основная масса препарата накапливается в печени, селезенке, в тканях, содержащих меланин, почках, легких, мышце сердца, где она в 200—500 раз выше, чем в плазме. Метаболизируется препарат в печени и выводится из организма в виде своих метаболитов, в основном, почками и только 10 % с содержимым кишечника. Поэтому при ингибировании микросомных ферментов печени инаktivация препарата замедляется и период полувыведения из крови увеличивается. Во время лечения хлорохином не рекомендуется назначать щелочное питье и щелочи, т. к. они ускоряют его выведение из организма. Кратковременное применение хлорохина внутрь обычно переносится без выраженных побочных явлений. При назначении больших доз препарата возможны кардиомиопатии и полная сердечная блокада. Крайне редко могут развиваться периферические невриты и нейромиопатии.

Таблица 2.2

Схемы лечения больных малярией

Заболевание, возбудитель	Рекомендуемые препараты	Препараты резерва
Трехдневная малярия <i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i>	Хлорохина фосфат 1 г внутрь, затем по 0,5 г через 6 ч, затем 0,5 г 1 раз в сутки в течение 2 дней + примахина фосфат 0,0263 г 1 раз в сутки 14 дней	
Четырехдневная малярия <i>P. malariae</i>	Хлорохина фосфат 1 г внутрь, затем по 0,5 г через 6 ч, далее 0,5 г 1 раз в сутки в течение 2 дней	
Тропическая малярия <i>P. falciparum</i> , чувствительные к хлорохину		
Тропическая малярия <i>P. falciparum</i> , нечувствительные к хлорохину	Хинина сульфат по 0,6 г внутрь 3 раза в сутки 3–7 дней + доксициклин по 0,1 г внутрь 2 раза в сутки 7 дней Хинина сульфат по 0,6 г внутрь 3 раза в сутки 3–7 дней + клиндамицин по 0,45 г внутрь 4 раза в сутки 3 дня При использовании данной схемы в лечении больных в Юго-Восточной Азии длительность лечения хинином составляет 10 дней	Мефлохин 1,25 г внутрь однократно или га-лофантрин по 8 мг/кг внутрь 3 раза с интервалом в 6 ч; впервые заболевшим через 7 сут курс повторяют Артемизинин 0,2 г внутримышечно, затем через 6 ч 0,1 г внутримышечно, далее 0,1 г в сутки внутримышечно в течение 4 дней

Последние характеризуются медленным началом, сначала слабеют мышцы проксимальных отделов нижних конечностей, а затем слабость медленно распространяется на все группы мышц. Возможны также диспептические расстройства, проявления дерматита (красно-фиолетовые папулы, напоминающие красный лишай и располагающиеся на разгибательной поверхности конечностей), головокружения, головная боль, тошнота, рвота, шум в ушах, нарушение аккомодации. Если развивается глухота через несколько недель после назначения препарата, то, как правило, она носит необратимый характер. Детям на первый прием назначают хлорохин из расчета 10 мг/кг, через 6 ч 5 мг/кг и далее по 5 мг/кг в течение последующих 2 дней.

Хинин — алкалоид, получаемый из коры различных видов хинного дерева. До настоящего времени механизм действия хинина остается неясен. Считается, что он связан с прямым влиянием на кровяные формы плазмодиев, с изменением свойств оболочки эритроцитов, что препятствует проникновению в них шизонтов, уменьшает синтез нуклеиновых кислот за счет интеркаляции с ДНК плазмодия. Хинин хорошо всасывается при приеме внутрь, причем абсорбция его происходит преимущественно в верхних отделах тонкого кишечника и бывает достаточно полной даже у больных диареей. Из-за выраженного раздражающего действия препарат нельзя вводить внутримышечно и подкожно. Пик концентрации в плазме после приема внутрь хинина создается в промежутке между первым и третьим часом. Период полувыведения препарата из ор-

ганизма составляет приблизительно 12 ч. Хинин в плазме крови связывается с белками на 70 %. Препарат часто вызывает побочные эффекты. При длительном применении препарата у ряда пациентов развивается типичный для хинина синдром, получивший название цинхонизма (сочетание звона в ушах с головной болью, тошнотой и нарушениями зрения). Наиболее грозным осложнением является идиосинкразия. Хинин оказывает кардиотоксическое действие в виде аритмий, иногда развивается желудочковая тахикардия. У лиц с повышенной чувствительностью хинин может вызывать развитие тромбоцитопении и даже тромбоцитопенической пурпуры, гемолитическую анемию. При отравлении хинином развивается почечная недостаточность.

В лечении больных малярией можно использовать шизонтоциды более медленного действия, например пириметамин (хлоридин). Этот препарат имеет еще одно преимущество: он превращает гаметоциты *P. falciparum* в неинвазивные для комаров формы. Пириметамин является ингибитором дигидрофолатредуктазы — одного из жизненно важных ферментов малярийного паразита. В основном пириметамин применяют как профилактическое средство, т. к. он длительное время (до 2 нед.) сохраняется в организме. Поскольку данный препарат выделяется с молоком матери, он в определенной степени может предупреждать заболевание малярией новорожденных. Для лечения острых проявлений малярии данный препарат принимают внутрь вместе с хлорохином, что обеспечивает быстрый купирующий эффект. Суточная доза пириметамина для взрослых составляет 0,03 г (в первые сутки дозу можно удваивать) в 2–3 приема. Длительность курса лечения 3 дня. При приеме пириметамина иногда наблюдаются диспептические явления, головная боль, головокружение, нарушения функции печени, боль в области сердца, мегалобластная анемия, лейкопения. Препарат обладает тератогенным свойством.

Больным с тяжелым течением тропической малярии хлорохин или хинин следует вводить парентерально. Многие клиницисты считают, что при церебральных формах малярии хинин дает более быстрый терапевтический эффект, чем хлорохин. Тем не менее хлорохин применять легче, кроме того, он менее токсичен. При использовании хлорохина требуется более короткий курс лечения. Эти два препарата не следует применять одновременно, т. к. они обладают антагонизмом по отношению друг к другу. При парентеральном введении любого из препаратов могут наблюдаться проявления их токсичности. Наиболее безопасный способ введения — медленные внутривенные вливания, проводимые в течение 4 ч и повторяемые через каждые 12 ч. Доза хлорохина или дигидрохлорида хинина должна составлять на каждое вливание 5–10 мг на 1 кг массы тела, причем больного необходимо как можно раньше перевести на пероральный прием препарата. Хлорохин эффективен также при внутримышечном введении (по 5 мг/кг через каждые 12 ч), однако при этом иногда отмечают нарушения ритма сердечных сокращений или наступает внезапная смерть.

При тяжелых формах заболеваний, вызванных предположительно хлорохинрезистентными штаммами *P. falciparum*, лечение следует начинать внутривенным введением дигидрохлорида хинина по описанной выше схеме, а после улучшения состояния больного переходить на пероральный прием сульфата хинина.

У больных с очень легкими формами малярии нередко можно добиться полного выздоровления после приема одной дозы фансидара (взрослым назначают 3 таб.; каждая таблетка фансидара содержит 25 мг пириметамина и 500 мг сульфадоксина).

Радикальное лечение с целью предупреждения рецидивов

Примахин — единственный препарат, который используют для элиминации из организма больного вторичных шизонтов *P. vivax* и *P. ovale*. Курс лечения необходимо

проводить в течение 2 нед. (взрослым — 15 мг 1 раз в сутки, детям — 0,3 мг/кг 1 раз в сутки). Примахин при приеме внутрь хорошо и быстро всасывается в кишечнике. В организме он быстро метаболизируется. Максимальная концентрация его в плазме крови определяется в течение 1–2 ч, период полувыведения составляет 3–6 ч. Примахин концентрируется в печени, в больших количествах содержится в легких, мозге, сердце и скелетных мышцах, из организма элиминируется с мочой в виде метаболитов. Препарат обладает относительной токсичностью — у людей с дефицитом глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы может развиваться выраженный гемолиз, а иногда и метгемоглобинемия. Неудачи при лечении наблюдаются примерно у 10 % больных трехдневной малярией. Препарат следует использовать только для лечения больных, покидающих эндемичные районы. Примахин не следует применять в тех случаях, когда сохраняется вероятность реинвазии и больной намерен продолжать прием химиопрофилактических препаратов.

Химиопрофилактика малярии

Для этой цели используют несколько препаратов; их выбор определяется в некоторой степени самим больным и переносимостью того или иного лекарства. Приезжающие в эндемичный район должны начинать прием лекарственного средства в день приезда и продолжать его в течение 4 нед. после отъезда из этого района. Такой длительный прием препарата гарантирует разрушение попадающих в кровь паразитов, если инвазия произошла незадолго до отъезда больного. Хлорохин имеет горький вкус, из-за чего многие больные не хотят его принимать; для детей этот препарат выпускается в виде душистого сиропа. Не обладающий горьким вкусом пириметамин также выпускается в виде сиропа. Возможные схемы применения этих препаратов представлены в табл. 2.3.

Таблица 2.3

Дозировка препаратов, используемых для химиопрофилактики малярии

Препарат	Дозы для взрослых	Дозы для детей			
		до 1 года	1–3 лет	4–7 лет	8–12 лет
Прогуанил (палудрин), суточная доза	100–200 мг	25 мг	50 мг	75 мг	100 мг
Пириметамин (дараприм), недельная доза	25 мг	6,25 мг	8 мг	12,5 мг	19 мг
Хлорохин, базовая недельная доза	300 мг	50–75 мг	75–125 мг	125–200 мг	250 мг
Малоприм ¹ , число таблеток в неделю	1	¼	¼	½	¾
Фансидар ² , число таблеток за 2 нед.	2	¼	½	1	1½

¹ Таблетка малоприма содержит 12,5 мг пириметамина и 100 мг дапсона.
² Таблетка фансидара содержит 0,025 г пириметамина и 0,5 г сульфадоксина.

При возможности следует назначать прогуанил или пириметамин. Однако в настоящее время известно, что многие штаммы *P. falciparum* и *P. vivax*, циркулирующие на различных территориях (особенно в странах тропической Африки), обладают резис-

тентностью к одному или обоим этим препаратам. Очаговая неравномерная резистентность *P. falciparum* к хлорохину выявлена во многих районах Азии, а также в Центральной и Южной Америке. Кроме того, резистентность *P. falciparum* установлена и в странах Восточной Африки. На территориях, где отмечается резистентность плазмодиев к хлорохину, целесообразно применять малоприм; кроме того, в ряде случаев может быть эффективным и прогунил.

Фансидар можно применять и для химиопрофилактики малярии, если длительность его приема не превышает 6 мес.

Наиболее целесообразен для химиопрофилактики малярии хлорохин, за исключением районов с выявленной или предполагаемой резистентностью *P. falciparum* к нему. Для этой же цели может быть использован и малоприм. На территориях с интенсивной циркуляцией возбудителей (например, в странах тропической Африки) в настоящее время рекомендуют в течение первых 3 мес. применять хлорохин в более высокой дозировке, чтобы достигнуть соответствующего уровня его концентрации в крови. Следует учитывать, что хлорохин имеет длительный период полувыведения. Рекомендуемая для указанных выше территорий более высокая доза хлорохина составляет в настоящее время для взрослых 0,075–0,1 г в сутки. Однако в такой дозировке хлорохин нельзя применять более 3 лет из-за риска развития стойкой ретинопатии. В рекомендуемых дозировках ни один из перечисленных препаратов не обладает тератогенной активностью. Поэтому данные препараты можно принимать во время беременности. Названные выше средства не предупреждают развитие поздних рецидивов малярии, вызванной *P. vivax* или *P. ovale*, однако прием этих лекарств снижает вероятность возникновения таких рецидивов.

В последнее время появились сообщения об эффективности использования азитромицина с целью профилактики тропической малярии. Препарат начинают принимать за 14 дней до попадания в эндемичную зону: в первый день — 500–700 мг/сут, в последующие дни — 250 мг/сут. Прием препарата продолжают в течение 7 дней после выезда из эндемичной зоны.

Профилактика. Уничтожение или сокращение мест выплода комаров (гидротехнические мероприятия: очистка от растительности и выравнивание берегов водоемов, приведение водоисточников в должное санитарно-техническое состояние, ликвидация мелководий на территории населенных пунктов и др.). Истребление личинок комаров в водоемах (применяют экологически безопасные препараты, содержащие энтомопатогенные бактерии: ларвиоль, бактицид и др.). Истребление взрослых комаров (имаго) в помещениях путем обработки (циперметрин, цифлутрин и другие пиретроиды), использования инсектицидно-репеллентных шнуров и спиралей, пиротехнических инсектицидно-репеллентных составов (шашки, таблетки, брикеты). Защита жилых помещений от залета комаров (засетчивание окон, вентиляционных отверстий; устройство тамбуров, блокировки в дверях; сетчатые пологи, пропитанные перметрином), защита населения от нападения комаров средствами индивидуальной защиты (репелленты, защитная одежда, сетки, пологи и т. д.).

Выявление, изоляция и лечение больных и паразитоносителей. Обследование на малярию в группах риска: граждане, вернувшиеся из тропических стран в течение 2 лет после возвращения; лица с периодическими подъемами температуры тела, несмотря на проводимое лечение; температурающие в течение 5 дней с неустановленным диагнозом; реципиенты крови при повышении температуры тела, развившемся в течение ближайших 3 мес. после переливания крови; лица с лихорадящим заболеванием, имеющие

в анамнезе заболевание малярией в течение последних 2 лет; больные с анемией неясной этиологии и увеличением печени, селезенки.

Индивидуальная химиопрофилактика для выезжающих в неблагополучные по малярии районы за 1 нед. до выезда, во время пребывания и в течение 4–6 нед. после возвращения (изложена выше). В активных очагах трехдневной малярии всем лихорадящим больным для предупреждения возможного заражения комаров плазмодиями после взятия крови рекомендуется предварительное лечение хлорохином (0,5 г однократно). Массовая сезонная химиопрофилактика населения активных очагов трехдневной малярии при появлении местных случаев (хлорохин 0,25 г 1 раз в неделю). Санитарно-просветительная работа.

2.1.5. Трипаносомозы

Определение. Трипаносомозы — тропические трансмиссивные заболевания, вызываемые трипаносомами — простейшими класса жгутиковых. Различают трипаносомоз африканский (сонная болезнь, *morbus dormitivus*, *sleeping sickness*) и американский (болезнь Шагаса, *morbus Shagasy*).

Этиология. Возбудители относятся к типу простейших, классу жгутиковых, семейству *Trypanosomatidae*. Трипаносомы в организме животных и человека имеют типичную удлинённую форму с ундулирующей мембраной по периметру тела, переходящей в жгутик в каудальном конце. В процессе размножения, а также в организме насекомых-переносчиков образуются атипичные криптидиальные и метациклические формы трипаносом. При окраске по Романовскому—Гимзе ядро, жгутик и митохондриальный аппарат розового цвета, а протоплазма — голубого. Африканский трипаносомоз вызывают *T. gambiense* и *T. rhodesiense*, американский — *T. cruzi*. Морфологические различия возбудителей несущественны.

2.1.5.1. Африканский трипаносомоз

Эпидемиология. Эпидемиология хронической и острой форм африканского трипаносомоза (сонная болезнь) также неодинакова. Хроническая форма является антропонозом, распространение ее приурочено, главным образом, к берегам крупных рек. Возбудитель (*Trypanosoma brucei gambiense*) передается от человека человеку двумя видами мух цеце — *Glossina palpalis* и *G. tachinoides*. Заражение происходит при укусах этих насекомых или при попадании экскрементов насекомых на скарифицированные участки кожи.

Острая форма заболевания представляет собой типичный антропозооноз. Возбудитель (*T. brucei rhodesiense*) циркулирует в природных очагах, приуроченных к зоне саванн. Резервуарами возбудителя служат антилопы, а переносчиками — *G. morsitans*, *G. pallidipes*, *G. swinnertony*, обитающие в саваннных лесах. Возможно заражение алиментарным путем, при гемотрансфузиях и трансплацентарно. Описаны случаи лабораторного заражения, связанные с нарушением правил работы с инфицированным материалом.

Природные очаги африканского трипаносомоза имеют чрезвычайно широкое распространение. На западе и востоке границы распространения сонной болезни совпадают с побережьем Атлантического и Индийского океанов. На севере она протекает

примерно вдоль параллели 15° с. ш., от Сенегала на западе до южной части Сомали на востоке. На юге граница нозоареала проходит от 17° ю. ш. на Атлантическом побережье Анголы до 30° ю. ш. на побережье Индийского океана. В целом характер распространения сонной болезни определяется особенностями распространения мух цеце — переносчиков трипаносом. В пределах указанных границ африканский трипаносомоз распространен неравномерно, образуя отдельные крупные и мелкие очаги заболелания. В поясе обитания мух цеце насчитывается около 200 очагов сонной болезни. Трипаносомозы человека и животных встречаются в 28 странах Африки с общим населением 250 млн человек.

Эпидемиология и эпизоотология трипаносомозов связаны в первую очередь с биологией и экологией переносчиков. Зараженность отдельных видов переносчиков трипаносомами в разных районах Африки в разные сезоны года колеблется от 0,2 до 76,6 %. Известно большое число факторов, связанных с переносчиками и внешней средой его обитания, которые в той или иной степени влияют на взаимоотношения мух цеце с трипаносомами. Так, температура влияет на скорость развития трипаносом в переносчике и степень заражения мух цеце этими паразитами. При этом большое значение имеет температура, при которой развиваются куколки мух цеце. Повышение температуры с 26 до 31 °C ведет к увеличению процента зараженности мух, а понижение температуры до 20 °C — к снижению общей зараженности переносчика. Рост зараженности трипаносомами отмечается при понижении относительной влажности воздуха до 30 %. Предполагается косвенное влияние этого фактора, индуцирующего у мух цеце состояния голода.

Молодые мухи цеце, питающиеся в течение первых 24 ч после вылета из куколки, заражаются трипаносомами чаще, чем более старые. Это связано с состоянием перитрофической мембраны, через которую мигрируют в процессе своего развития трипаносомы. Эти различия могут быть обусловлены разной скоростью переваривания крови у молодых и более старых мух; медленное переваривание у молодых мух, возможно, позволяет трипаносомам адаптироваться к условиям существования в кишечнике кровососов. С увеличением возраста мух в популяции общая зараженность их трипаносомами возрастает. Разные виды и подвиды мух цеце неодинаково заражаются одними и теми же трипаносомами в одинаковых условиях. Более эффективными переносчиками являются виды, выделяющие в процессе питания больше слюны (например, *G. pallidipes* в противоположность *G. austeni*). Скорость и объем выделяемой слюны зависят от физиологического состояния переносчика перед кровососанием: наибольшее количество слюны выделяется мухами цеце, голодавшими в течение 2 сут.

Характер распространения отдельных видов мух цеце и особенности их биологии определяют возможность включения этих кровососов в цепь циркуляции возбудителей трипаносомозов. Совпадение ареалов возбудителя и переносчика, а также постоянный контакт мух цеце с различными позвоночными хозяевами трипаносом являются основными факторами, определяющими участие отдельных видов мух цеце в цикле циркуляции трипаносом, т. е. саму возможность контакта мух цеце с этими паразитами. При осуществлении такого контакта ряд экзогенных и эндогенных факторов обуславливает количественные характеристики взаимоотношений возбудителя и переносчика. Так, генетический статус и защитные механизмы переносчика, возраст мух цеце при заражающем кровососании, температура и относительная влажность воздуха прямым или косвенным образом оказывают влияние на степень инфицированности переносчиков (как отдельных видов, так и отдельных особей в популяции мух цеце) и скорость раз-

вития в них трипаносом. Все это, в свою очередь, сказывается на интенсивности циркуляции возбудителей трипаносомозов в очагах этих инфекций.

Патогенез. На месте внедрения паразитов образуется инфильтрат с деструкцией клеток. В последующем происходит распространение трипаносом по лимфатическим сосудам в регионарные лимфатические узлы. Спустя 3–4 нед. возбудитель попадает в кровь и затем во внутренние органы, ликвор, головной мозг. Очаги размножения трипаносом характеризуются местной лейкоцитарной инфильтрацией. Трипаномы активируют эозинофилы с реакцией дегрануляции этих клеток. Выделяющиеся при этом вещества способны повреждать клетки окружающих тканей вплоть до развития некрозов. В зависимости от локализации некротических очагов наблюдается поражение миокарда, серозных оболочек, вещества мозга с соответствующей клинической симптоматикой. Заболевание имеет тенденцию к прогрессирующему течению.

Клиника. Инкубационный период составляет 2–3 нед. В месте инвазии возбудителя образуется узелок диаметром до 2 см с инфильтрированным основанием, темно-красного цвета. Спустя 5–7 дней узелок исчезает, оставляя после себя пигментацию кожи, в ряде случаев — рубец.

Первый период заболевания (до года) соответствует генерализации инфекции и диссеминации возбудителя, проявляющийся кожными поражениями. Типичны кольцевидная эритема, бляшки с отеком кожи вокруг них, локализующиеся обычно на туловище и реже на конечностях. Эти элементы сыпи напоминают высыпания при клещевом боррелиозе (болезни Лайма). Эволюционируют они в течение нескольких недель, достигая диаметра 5 см и более, исчезая бесследно спустя 1–3 мес. Иногда возникает обильная зудящая папулезная или точечная сыпь. Нередко наблюдается катаральный и геморрагический конъюнктивит.

Одновременно с кожными поражениями возникает высокая лихорадка неправильного типа с выраженной общей интоксикацией, иногда отмечаются гиперестезии и бессонница. Длительность лихорадочного периода от 1 нед. до нескольких месяцев. С первых дней болезни выявляется увеличение селезенки и печени.

Второй период заболевания — собственно сонная болезнь — соответствует проникновению возбудителя через ГЭБ с поражением вещества мозга. Первыми признаками поражения нервной системы считаются прогрессирующая слабость, апатия, заторможенность, сонливость днем и бессонница ночью. Постепенно развивается летаргическое состояние и кома. Признаки очагового поражения нервной системы выражены незначительно и характеризуются спонтанным тремором конечностей и парезами мышц. Длительность этого периода обычно от 3 до 12 мес. В этой стадии самопроизвольного выздоровления не происходит.

При американском трипаносомозе в большей степени вовлекается в процесс периферическая нервная система, характерно поражение нервного сплетения Ауэрбаха с паралитическим нарушением перистальтики и патологическим расширением различных отделов ЖКТ.

Тяжелым осложнением является менингоэнцефалит в разгаре заболевания, чаще всего приводящий к летальному исходу.

Диагностика. Диагноз подтверждается при выявлении трипаносом в крови методом темнопольной микроскопии или в мазках крови и мазках-отпечатках и биопсийном материале с окраской по Романовскому—Гимзе. При подозрении на африканский трипаносомоз исследуют ликвор у всех больных. Применяются серологические методы — РСК и РНИФ.

Лечение. Основой успеха терапии является своевременное применение этиотропных средств. На ранних стадиях африканского трипаносомоза при отсутствии неврологических расстройств и патологических изменений в СМЖ больным назначают курс лечения, состоящий из пяти внутривенных инъекций сурамина после проверки на толерантность к пробной дозе (0,1–0,2 г). Препарат вводят в дозе 1 г в 1, 3, 7, 14 и 21-й дни лечения; доза для детей берется из расчета 20 мг/кг на каждую инъекцию.

Сурамин вводится только парентерально. При внутривенном введении создаются высокие концентрации его в плазме. Однако уровень препарата в плазме быстро снижается в течение первых 4 ч после инъекции, в последующие дни падение концентрации идет менее интенсивно. Низкие концентрации вещества в крови поддерживаются на протяжении длительного периода, по крайней мере в течение 3 мес., что связано с образованием прочных комплексов с белками плазмы, особенно с альбуминами. Это создает возможность использовать сурамин не только в лечебных целях, но и для профилактики заболевания. Препарат не проникает через ГЭБ. Последнее ограничивает применение сурамина во второй менингоэнцефалитической стадии, когда возбудитель уже проник в ЦНС.

Сурамин является высокоактивным трипаноцидным средством, дает хорошие клинические результаты в профилактике и лечении ранних стадий африканского трипаносомоза. Он активен в случаях наличия резистентности к препаратам мышьяка. К сурамину трипаносомы приобретают резистентность не так быстро, как к мышьяковистым соединениям. Препарат можно комбинировать с другими средствами, например с препаратами мышьяка.

Сурамин в общем малотоксичное вещество, но при его введении могут развиваться побочные реакции двух видов: немедленного типа и осложнения, развивающиеся после достаточно длительного применения препарата. К реакциям немедленного типа можно отнести тошноту, рвоту, коллапс, шок с потерей сознания, развивающиеся немедленно после введения препарата. Эти виды осложнений встречаются редко (0,1–0,3 % больных). Другим видом немедленных реакций являются осложнения, развивающиеся в течение 24 ч после введения препарата, такие как папулезная сыпь, парестезии, фотофобии, слезотечение, отек глаз, болезненность ладоней и стоп. Еще более поздними осложнениями являются альбуминурия, гематурия, цилиндрурия, агранулоцитоз и гемолитическая анемия. Однако среди всех осложнений чаще других встречаются реакции, связанные с повышенной чувствительностью к препарату (дерматиты и невриты). Кумуляция препарата в организме может привести к поражению почек, что вызывает необходимость определять уровень белка в моче перед каждой инъекцией препарата. Определенное значение имеет способность сурамина замедлять свертывание крови и в период лечения вызывать кровотечения. При появлении побочных реакций в дальнейшем использовать препарат нельзя.

Вместо сурамина можно применять пентамидин (курс лечения состоит из 10 внутримышечных инъекций, продолжительность курса 10–20 дней, доза 4 мг/кг на каждую инъекцию). Пентамидин является одним из препаратов выбора в лечении больных на ранних стадиях африканского трипаносомоза. Для лечения больных в поздних стадиях болезни, характеризующихся поражением ЦНС, пентамидин комбинируют с трипарсамидом. Наилучшим способом введения является внутримышечное. Внутривенное введение препарата надо проводить медленно в течение 3–5 мин. Препарат менее эффективен при *T. rhodesiense*, чем при *T. gambiense*, т. к. при последней быстрее развивается поражение ЦНС. В связи с этим нецелесообразно назначать препарат больным

на 3–4-й неделе заболевания. Препарат можно применять в целях профилактики трипаносомоза, преимущественно в отношении гамбийского варианта. С этой целью его вводят внутримышечно 1 раз в 6 мес. в дозе 3–5 мг/кг.

Пентамидин является активным либератором гистамина. В результате высвобождения гистамина из тканей при его применении развивается депрессорная реакция, головокружение, головная боль, повышение тонуса гладкой мускулатуры, слюнотечение, повышение секреции соляной кислоты, тошнота и другие симптомы. При быстром внутривенном введении помимо этого возможны рвота, одышка, резкое снижение АД, компенсаторная тахикардия, отеки лица и век, судороги эпилептического характера. Эти реакции обычно исчезают через 10–20 мин после окончания введения препарата. Другой тип осложнений, возникающий при применении пентамидаина, связан с резким снижением содержания сахара в крови. Для предупреждения этой реакции обычно препарат вводят внутривенно на 5% растворе глюкозы. Крайне редко при введении пентамидаина может развиваться парадоксальная гипергликемия.

Иногда можно проводить лечение больных африканским трипаносомозом меларсопролом. При введении инъекций необходимо остерегаться попадания раствора в окружающие ткани во избежание развития интенсивного местного воспаления из-за сильного раздражающего действия. Меларсопрол является мышьяковистым соединением и обычно вводится внутривенно. Небольшие, но терапевтически значимые количества препарата проникают в СМЖ и проявляют губительное действие на трипаносом, находящихся в ЦНС. Препарат достаточно быстро экскретируется, в связи с чем профилактическое действие проявляется не более чем в течение нескольких дней. Меларсопрол эффективен как при гамбийском, так и родезийском варианте болезни. Его отличает высокая активность при обеих стадиях болезни, эффективность против резистентных форм трипаносом.

При лечении меларсопролом развитие побочных эффектов — обычное явление. Наиболее характерным осложнением является энцефалопатия. Клинически побочные реакции отмечаются, как правило, после первого 3–4-дневного курса лечения, затем они постепенно утихают. Дальнейшее продолжение лечения не усиливает побочные явления. Если состояние больного позволяет, необходимо несколько инъекций сурамина, что снижает вероятность развития аллергических энцефалопатий. Меларсопрол вводят внутривенно в виде 3,6% раствора в полиэтиленгликоле (ПЭГ). Доза препарата на каждую инъекцию 3,6 мг (0,1 мл) на 1 кг массы тела, но не более 5 мл на одно введение. Наиболее рациональная схема лечения больного: в 1-й день — 2,5 мл, 5-й день — 3,5 мл, перерыв 1–2 нед, далее 3 инъекции по 5 мл с 2-дневным интервалом, снова недельный перерыв и, наконец, еще 3 инъекции по 5 мл с 2-дневным интервалом. Больной должен находиться под наблюдением не менее года после окончания лечения. При выявлении неврологических симптомов необходимо провести второй полный курс лечения меларсопролом в сочетании с пероральным приемом нитрофуразона (по 0,5 г каждые 6 ч в течение 5 дней). Нитрофуразон — токсичный препарат, и курсы лечения следует повторять 2–3 раза.

Некоторые штаммы *T. gambiense* все еще сохраняют чувствительность к трипарсамиду, поэтому его можно использовать для лечения больных с неврологической симптоматикой, если заболевание вызвано именно такими штаммами трипаносом. Трипарсамид вводят внутривенно в виде 20% свежеприготовленного раствора на воде для инъекций. Вслед за первой дозой 1 г с интервалом 5–7 дней вводят препарат в количестве 2 г на инъекцию до общего курса в 9–10 доз. Иногда на курс лечения назначают 10–12 инъекций. Повторное применение препарата возможно не ранее чем через ме-

сяц. Дети плохо переносят это лекарственное вещество, поэтому применение его в педиатрии нецелесообразно.

Трипарсамид — весьма токсичный препарат, более токсичный, чем сурамин и ароматические диамидины. Частота развития токсических осложнений при его использовании составляет около 15 %. Кроме тошноты, рвоты, дерматитов, лихорадки трипарсамид может вызвать развитие нитриноидного криза и реакции Яриша—Герксгеймера. Довольно частым осложнением является поражение печени. Неожиданно в период лечения может развиваться полная слепота. Однако чаще всего симптомы нарастают постепенно, начиная с фотофобии, болезненности глаз, снижения остроты и поля зрения. Слепота является следствием атрофии зрительного нерва при непрерывном назначении препарата. Унитиол является специфическим антагонистом мышьяковистых средств, в т. ч. и трипарсамид. Поэтому унитиол может использоваться для устранения явлений интоксикации как донатор тиоловых группировок.

В последние годы в лечении больных африканским трипаносомозом успешно применяется орнидил — синтетическое соединение, обладающее широким спектром антипротозойной активности. Один из наиболее эффективных препаратов для лечения гамбийской разновидности африканского трипаносомоза. Менее токсичен, чем пентамин, сурамин и меларсопрол. Данный препарат хорошо проникает через ГЭБ, особенно у пациентов с церебральными формами трипаносомоза. Его биодоступность при приеме внутрь составляет 50 %. Препарат в целом хорошо переносится. Нежелательные реакции, как правило, выражены умеренно (обратимая лейкопения, анемия, тромбоцитопения, диспептические расстройства, временные нарушения слуха, судороги, чаще при тяжелом церебральном трипаносомозе, алопеция). У детей данный препарат не применяется. Вводится внутривенно медленно (за 45 мин) по 100 мг/кг каждые 6 ч в течение 14 дней, далее внутрь по 300 мг/кг/сут в течение 3–4 нед.

Для лечения церебральных форм африканского трипаносомоза можно применять арсобал — органическое соединение трехвалентного мышьяка. Обладает высокой токсичностью, поэтому должен применяться только в стационаре. Препарат создает мощный и быстрый эффект в отношении обеих разновидностей африканских трипаносом (*T. brucei gambiense*, *T. brucei rhodesiense*). При внутривенном введении распределяется во многие органы и ткани. Плохо проникает через ГЭБ. Концентрации в ликворе в 50 раз меньше, чем в плазме, однако достаточны для трипановицидного действия. Экскретируется почками. Период полувыведения 1,5 сут, при почечной недостаточности возрастает. Не рекомендуется на ранних стадиях заболевания.

При применении препарата возможны острые реакции (по типу Яриша—Герксгеймера): лихорадка, озноб в ответ на первое введение (обусловлены распадом большого количества трипаносом, находящихся в крови), периферические полинейропатии, энцефалопатия (10 % случаев). Кроме того, может развиваться энцефалопатия, которая обусловлена как токсическим действием препарата, так и антигенным влиянием распавшихся трипаносом. Как правило, развивается на 3–4-й день лечения, остро или постепенно. Проявляется лихорадкой, головной болью, тремором, судорогами, нарушениями речи, комой. У ряда больных при лечении арсобалом могут появляться схваткообразная боль в животе и рвота в момент внутривенного введения, аритмии, гипертензия. Препарат весьма гепато- и нефротоксичен. Нередко наблюдаются агранулоцитоз, гемолитическая анемия, флебиты в местах введения препарата. При попадании в ткани возможен некроз (инъекционный раствор меларсопрола содержит пропиленгликоль, усиливающий местно-раздражающее действие).

Вводится внутривенно медленно: 2–3,6 мг/кг/сут в одно введение в течение 3 дней. Рекомендуются начинать (особенно у детей) с дозы 0,36 мг/кг/сут и постепенно ее увеличивать. Курс терапии повторяется 2–3 раза с интервалом 1 нед.

Профилактика. Выявление, изоляция и лечение больных. Защита населения от нападения мух, уничтожение переносчиков трипаносомоза (импрегнированные инсектицидами цветные ловушки и экраны, обработка инсектицидами мест возможного выплода мух цеце и мест их убежищ, масштабное распыление инсектицидов во время эпидемии). В качестве химиопрофилактики лицам, временно находящимся в эндемичных районах, рекомендуется применение пентамидина, который вводится внутримышечно 1 раз в 6 мес. по 3–4 мг/кг. Санитарно-просветительная работа.

2.1.5.2. Американский трипаносомоз

Эпидемиология. *Trypanosoma cruzi* — возбудитель болезни Шагаса — встречается только на американском континенте. Заболевание передается клопами редувидами («убийцами» или «поцелуйными»), особенно в бедных, сельских местностях Центральной и Южной Америки.

Клиника. Первые симптомы заболевания появляются спустя неделю после контакта с паразитом. Первичное поражение в виде очага индурации, эритемы или отека и лимфаденопатия появляются, когда возбудитель проникает в организм через повреждение на коже; симптом Романа (односторонний безболезненный периорбитальный отек) возникает при внедрении возбудителя в конъюнктиву. Вслед за местными симптомами появляется лихорадка, анорексия, отек лица, нижних конечностей. В острой фазе иногда возможно развитие миокардита с сердечной недостаточностью. Острые симптомы исчезают спонтанно, вслед за чем следует бессимптомный период болезни. Клиническая картина хронической болезни Шагаса возникает через годы и даже десятилетия и проявляется серьезным поражением сердца и ЖКТ. Вовлечение в процесс сердца включает кардиомиопатию, аритмии и тромбоэмболию. Наиболее частым изменением ЭКГ является блокада правой ножки пучка Гиса. При поражении ЖКТ формируется мегаэзофагус (дисфагия, боль при глотании, боль в груди и регургитация) и мегаколон (боль в животе, хронический запор, непроходимость кишечника, перфорация, септицемия и смерть).

Диагностика. Обнаружение паразитов возможно при исследовании лейкоцитарной пленки в центрифугате крови, тонком мазке или толстой капле крови. Применяют заражение мышей и культуральные исследования крови на специальных средах.

Применяется метод ксенодиагностики, заключающийся в исследовании переносчика, укусившего пациента с подозрением на болезнь Шагаса. При хронической болезни Шагаса применяют серологические тесты (РСК, РИФ, ELISA), которые вполне информативны, хотя и могут давать ложноположительные результаты.

Лечение. При лечении больных американским трипаносомозом антипротозойные препараты используются только при острой форме заболевания и оказываются при хронических формах неэффективными.

В острый период заболевания применяют нифуртимокс (8–10 мг/кг в сутки внутрь в 4 приема в течение 4 мес.) или бензнидазол (5 мг/кг в сутки внутрь в 2 приема в течение 2 мес.). Нифуртимокс — трипаноцидный препарат, действующий одинаково активно как против трипамастиготных, так и амастиготных форм *T. cruzi*. Препарат хорошо всасывается из ЖКТ, но в крови и тканях концентрации препарата не бывают

высокими, а содержание его в моче незначительно. В основном присутствуют высокие концентрации его различных метаболитов. Последнее обстоятельство говорит о том, что биотрансформация препарата осуществляется чрезвычайно быстро. Однако до настоящего времени еще не выяснена ее роль в развитии анти трипаносомного действия.

Препарат применяют преимущественно в острой стадии болезни Шагаса, когда его эффективность наиболее выражена. В хронических случаях болезни терапия нифуртимоксом дает менее обнадеживающие результаты, причем, если в процессе заболевания развились необратимые поражения органов, лечение вообще неэффективно. В острой стадии заболевания применением нифуртимокса достигается излечение 80 % пациентов с устранением симптомов заболевания и явлений паразитемии.

Прием нифуртимокса может сопровождаться нежелательными эффектами, чаще всего связанными с повышенной чувствительностью к препарату. Это проявляется в виде дерматитов, анафилактической реакции, желтухи. При использовании повышенных доз вещества, а также у лиц пожилого возраста могут появляться расстройства ЖКТ, центральной и периферической нервной системы (M. Wolfe, 1973). При длительном приеме препарата у некоторых пациентов может развиваться лейкопения и снижение количества спермы. Дети значительно лучше переносят препарат, чем взрослые.

Абсолютных противопоказаний к назначению нифуртимокса нет, т. к. медицина не располагает другими средствами для лечения болезни Шагаса, способными сравниться с ним по эффективности. Относительными противопоказаниями являются поражения ЦНС. Единственным показанием к отмене препарата является непереносимость нифуртимокса. При расстройствах ЖКТ необходимо сочетать прием препарата с гидроокисью алюминия. При потере массы тела во время лечения следует снизить дозу лекарственного вещества.

Кроме нифуртимокса в лечении больных американским трипаносомозом можно применять бензнидазол, который является производным нитроимидазола. В отличие от других представителей этого класса (метронидазол, тинидазол и др.) он обладает более узким спектром активности. Действует только на *T. cruzi*. Препарат хорошо всасывается в ЖКТ. Метаболизируется в печени, экскретируется почками. Период полувыведения 10–13 ч, при почечной недостаточности не изменяется. Из нежелательных реакций при применении данного препарата встречаются диспептические расстройства, периферические полинейропатии, сыпи, дерматиты. Бензнидазол гематотоксичен.

Назначается внутрь взрослым пациентам в дозе 5–7 мг/кг/сут в 2 приема в течение 1–3 мес., детям — 10 мг/кг/сут в 2 приема в течение 1–3 мес.

Профилактика. Выявление, изоляция и лечение больных. Защита населения от нападения клопов, уничтожение переносчиков трипаносомоза (инсектицидные краски для окраски стен, фумигационные канистры, обеспечивающие поддержание низких концентраций инсектицидного аэрозоля в помещении). Благоустройство сельских населенных пунктов, ремонт домов для уничтожения условий, благоприятных для обитания триатомовых клопов. Санитарно-просветительная работа.

2.1.6. Токсоплазмоз

Определение. Токсоплазмоз — протозойная инвазия с преимущественно латентным или хроническим течением, характеризующаяся полиморфизмом клинических проявлений (поражение нервной, ретикулоэндотелиальной систем, мышц, миокарда, глаз).

Этиология. Возбудитель — кокцидия *Toxoplasma gondii* — облигатный внутриклеточный паразит, относится к простейшим (тип *Protozoa*, класс *Sporozoa*). Вид *T. gondii* существует в трех основных формах: трофозоиты (эндозоиты), цисты и ооцисты.

Эпидемиология, патогенез. Токсоплазмоз имеет широкое, практически повсеместное распространение. На земном шаре от 500 млн до 1,5 млрд человек инфицировано токсоплазмами. В США заражено 5–30 % лиц в возрасте 10–19 лет и 10–67 % лиц старше 50 лет. В странах СНГ инфицировано около 30 % населения.

Токсоплазмоз относится к зоонозам с природной очаговостью. Окончательным хозяином *T. gondii* являются домашние кошки и дикие представители семейства кошачьих, в организме которых происходит как бесполое размножение токсоплазм (шизогония), так и образование половых клеток (гаметогония, характеризующаяся появлением в конечном итоге ооцист). Трофозоиты размножаются внутриклеточно во всех клетках, за исключением безъядерных (эритроциты), млекопитающих и обнаруживаются в тканях в острой стадии инфекции. На трофозоиты активно воздействуют различные химиопрепараты (хлоридин, сульфаниламиды, макролиды и др.), они нестойки вне клетки и во внешней среде, быстро погибают при высушивании, прогревании, под влиянием дезинфицирующих средств.

Цисты формируются в организме хозяина, имеют собственную плотную оболочку. Через плотную оболочку цист не проникают ни антитела, ни лекарственные препараты. Они очень устойчивы к различным воздействиям и в организме хозяина сохраняются десятки лет. Большая их часть локализуется в скелетных мышцах, миокарде, ЦНС.

Ооцисты представляют собой образования овальной формы диаметром 10–12 мкм. Ооцисты выделяются с фекалиями кошки во внешнюю среду, где сохраняют инвазивность в почве при достаточной влажности до 2 лет. Срок появления ооцист в испражнениях кошки зависит от характера инфицирования и составляет от 3 до 24 дней. Экскреция продолжается 7–20 дней, за сутки с испражнениями может выделяться до 10 млн ооцист. Споруляция в выделенных фекалиях происходит через 2–3 дня (при температуре 24 °C); она не реализуется при температуре менее 4 °C и более 37 °C. Ооцисты играют основную роль в передаче инфекции, они могут приводить к инфицированию как человека, так и многих других животных (более 200 видов), которые служат промежуточными хозяевами.

У человека возможны четыре пути передачи инфекции: алиментарный (заглатывание ооцист или цист), контактный (контаминация возможна при повреждении кожных покровов и слизистых оболочек у ветеринарных врачей, работников боен, мясокомбинатов, продавцов мяса, внутрилабораторное заражение), трансплацентарный, а также возможно инфицирование при переливании крови и пересадке органов. Пероральное инфицирование происходит при употреблении недостаточно термически обработанного мяса (мясного фарша), содержащего цисты. Заражение может наступить и при проглатывании ооцист (контакт с загрязненными кошачьими испражнениями, землей, песком и др.). Около 1 % домашних кошек с испражнениями выделяют ооцисты, однако только на протяжении 2–3 нед. за время жизни, т. к. после первичного инфицирования у животных развивается иммунитет, предохраняющий их от повторного заражения. Контакт с промежуточными хозяевами (собаки и другие домашние животные) к инфицированию людей не приводит. Больной человек не выделяет возбудителя во внешнюю среду и никакой опасности для окружающих не представляет. Приобретенный токсоплазмоз у взрослых чаще протекает бессимптомно. Большинство случаев первичного заражения токсоплазмозом приходится на детский и юношеский возраст.

Трансплацентарное заражение плода может происходить при инфицировании матери во время беременности. Необходимо не забывать о двух моментах: 1) при инфекционном заболевании матери плод может не поражаться; 2) инфекционного поражения плода не происходит, если плацента не инфицирована.

Влияние инвазии на течение беременности и состояние плода реализуется двумя механизмами:

- 1) инфицирование плода, околоплодных вод, плаценты и оболочек, при этом может наблюдаться разная степень распространения инфекции (генерализованная инфекция плода и плаценты, локальная инфекция плода, тератогенное воздействие на эмбрион и плод, латентная инфекция плода с клиническими проявлениями в постнатальный период);
- 2) косвенное влияние в виде лихорадки, нарушения общего гомеостаза вследствие тяжелого течения инфекции, нарушения функции фетоплацентарного барьера, иммунного и гормонального дисбаланса.

При заражении матери в I триместре беременности врожденный токсоплазмоз наблюдается в 15–20 % случаев и протекает тяжело. При инфицировании в III триместре пораженными оказываются 65 % новорожденных. Если женщина инфицирована до беременности (за 6 мес. и более), внутриутробного поражения плода не наступает, а если заражение произошло незадолго до наступления беременности, риск инфицирования плода очень мал.

При исследовании плаценты при токсоплазмозе могут наблюдаться изменения в виде дистрофии трофобласта с наличием в нем, в материнской части плаценты и в ворсинках токсоплазм. В ворсинках могут обнаруживаться плазматические клетки и очаги некроза, вблизи которых располагаются псевдоцисты токсоплазм. Вполне оправданно проведение в таких случаях ПЦР-диагностики. Выявление ДНК токсоплазм позволяет отнести родившегося ребенка в группу высокого риска по токсоплазмозу, а в случае неблагоприятного исхода беременности или гибели плода (новорожденного) поставить соответствующий патологоанатомический диагноз.

Из входных ворот (чаще ЖКТ, реже поврежденные кожные покровы и слизистые оболочки) токсоплазмы с током лимфы попадают в регионарные лимфатические узлы, где размножаются и вызывают лимфаденит, при этом воспалительные гранулемы по клеточному составу напоминают туберкулезные или бруцеллезные. Мезентериальные лимфатические узлы значительно увеличиваются. Токсоплазмы попадают в кровь, разносятся в различные органы и ткани (печень, селезенка, лимфатические узлы, нервная система, глаза, миокард, скелетные мышцы), где образуются скопления паразитов в виде цист, которые могут сохраняться десятки лет и даже пожизненно. Выраженность воспалительных реакций бывает различной, однако во всех случаях преобладает некроз с последующим фиброзом и кальцинацией тканей. В участках воспаления и фиброза часто можно обнаружить цисты в стадии обызвествления. При ослаблении защитных сил организма и снижении напряженности иммунитета может наступить обострение заболевания (переход латентной формы в манифестную). Особое значение имеет генерализация латентного токсоплазмоза у ВИЧ-инфицированных, у которых в таких случаях ведущей является патология ЦНС с энцефалитом. Кроме того, возможно поражение других органов с развитием пневмонии, миокардита, некротизирующего хориоретинита и орхита.

К л и н и к а . По механизмам инфицирования выделяют врожденный и приобретенный токсоплазмоз. Инкубационный период длится около 2 нед. (от 3 до 21 дня), но мо-

жет удлиняться до нескольких месяцев. Первичное инфицирование *T. gondii* приводит в подавляющем большинстве случаев (95–99 %) к выработке специфических антител и формированию нестерильного иммунитета без каких-либо клинических проявлений заболевания. Такое состояние называется первично-латентным токсоплазмозом и, как правило, выявляется лишь при серологическом обследовании. В зависимости от состояния системы иммунитета (выраженности снижения иммунитета) возможно развитие первично-хронического или острого токсоплазмоза. Первично-латентный токсоплазмоз может трансформироваться во вторично-хронический или острый токсоплазмоз.

При остром токсоплазмозе в результате первичного инфицирования заболевание, как правило, начинается бурно, чаще всего протекает по типу менингита (менингоэнцефалита, энцефалита), с развитием неврита зрительных нервов, парезов, гемиплегий, через 4–5 нед. — миокардита. В ряде случаев наблюдается тифоподобная форма острого токсоплазмоза с характерной экзантемой, появляющейся на 4–7-й день (обильная, макулезная, от розового до темно-красного цвета) без поражения ЦНС, хотя чаще выявляется сочетание симптомов (смешанная форма). Наряду с тяжелыми формами встречаются легкие и инаппарантные формы (преимущественно, у взрослых). При легких формах болезнь проявляется общим недомоганием, субфебрильной температурой, болью в мышцах, слабыми диспептическими расстройствами. При инаппарантной форме клинические симптомы могут отсутствовать, однако нередко обнаруживаются очаги кальцификатов, склерозированные лимфатические узлы, остаточные явления перенесенного хориоретинита и др.

В случаях реактивации латентной инфекции острый токсоплазмоз начинается постепенно и характеризуется поражением ЦНС по типу менингоэнцефалита, который медленно прогрессирует с постепенным вовлечением в патологический процесс черепных (чаще зрительных) нервов. Позднее при КТ могут выявляться кисты в веществе головного мозга. Одновременно на фоне доминирующей картины нейроинфекции выявляются другие признаки токсоплазмоза: полилимфаденит, миокардит, гепатолиенальный синдром, артралгия и миалгия. У пациентов наблюдается повышение внутричерепного давления, в СМЖ — небольшой лимфоцитарный цитоз, IgM к *T. gondii*. При окраске мазка, полученного из центрифугированного ликвора, по Романовскому можно обнаружить трофозоиты токсоплазм.

При первично-хроническом токсоплазмозе наблюдается выраженный полиморфизм клинических проявлений при отсутствии патогномоничных симптомов. Заболевание развивается постепенно, отмечаются признаки общей интоксикации, поражения ЦНС, сердечно-сосудистой системы, лимфаденопатия, гепатолиенальный синдром, нарушение функции вегетативного отдела нервной системы, поражение опорно-двигательного аппарата и ЖКТ. Наиболее постоянный признак (90 % случаев) — субфебрилитет, который нередко продолжается многие месяцы, иногда носит волнообразный характер, у женщин может быть связан с менструальным циклом. У 85 % больных с первично-хроническим токсоплазмозом отмечается генерализованная лимфаденопатия. Нередко наблюдаются поражения органа зрения в виде хориоретинита (центрального, двустороннего). При длительном течении хронического токсоплазмоза может развиваться вторичная гормональная недостаточность с формированием привычного невынашивания беременности, вторичного бесплодия. Хронический токсоплазмоз протекает волнообразно. Периоды обострения сменяются кратковременными ремиссиями, во время которых клинические проявления болезни стихают, а работоспособность больных улучшается, не достигая уровня здоровых лиц.

Острая форма врожденного токсоплазмоза выявляется чаще всего у недоношенных детей, протекает очень тяжело по типу сепсиса, с развитием энцефалита. Летальность зараженных новорожденных колеблется от 1 до 6 %. Характерен выраженный интоксикационный синдром, экзантема, изменения внутренних органов и нервной системы. Распространенная экзантема свидетельствует о генерализованной инфекции. Элементы сыпи представляют собой небольшие пятна, иногда возвышающихся над уровнем кожи (розеолы, макулопапулезные элементы). Окраска их варьирует от розовой до красной. Сыпь более обильна на конечностях и нижних отделах живота, сохраняется от нескольких дней до 2 нед. Часто наблюдается поражение печени (увеличивается ее размер, появляется желтушность кожных покровов). Увеличиваются селезенка и периферические лимфатические узлы. При врожденном токсоплазмозе наблюдаются энцефалит, поражения глаз и других органов и систем. В случаях, когда острота процесса стихает, заболевание переходит во вторично-хроническую форму. У больных отмечаются периодические подъемы температуры тела, отставание умственного развития, парезы, параличи, эпилептиформные припадки, хориоретинит. Иногда наблюдается латентное течение врожденного токсоплазмоза с периодическими обострениями в виде хориоретинита и других проявлений. После стихания инфекционного процесса при врожденном токсоплазмозе часто сохраняются стойкие необратимые изменения (микроцефалия, кальцинаты, отставание в умственном развитии), которые трактуются как резидуальный токсоплазмоз.

Д и а г н о с т и к а . В диагностике токсоплазмоза используется комплекс лабораторных тестов: прямых, направленных на выявление возбудителя, его антигенов или ДНК, и непрямых (серологических), направленных на выявление антител к токсоплазмам.

Паразитологический метод (имеет ограничение использования ввиду технических сложностей) позволяет провести идентификацию токсоплазм либо непосредственно в тканях или жидкостях пациента (кровь, ликвор, биоптаты лимфатических узлов), либо опосредованно после введения их мышам или кошкам (биопроба с получением результата через 6 нед. после заражения), либо на тканевых культурах.

РИФ позволяет обнаружить антигены токсоплазм в крови, СМЖ, биоптате, патологоанатомическом материале по наличию специфического свечения. Чаще обнаруживаются эндоzoиты, имеющие форму полумесяца с закругленным задним концом и размер 2–4×4 мкм, что указывает на острую стадию токсоплазменного процесса. В головном мозге, сетчатке глаза, в мышцах можно обнаружить цисты, имеющие шарообразную или удлинненную форму, плотную оболочку при отсутствии воспалительной реакции, что может указывать на хроническую стадию заболевания.

ПЦР позволяет обнаружить ДНК токсоплазм в крови, ликворе, биоптатах. ПЦР преимущественно используется для установления активности инфекционного процесса у лиц с положительными серологическими реакциями.

Обнаружение антител класса IgM с применением метода ИФА позволяет дифференцировать активную инфекцию от латентно протекающей. IgM-антитела к токсоплазмам можно выявить уже на первой неделе после инфицирования. В последние годы появились тест-системы для определения антител класса IgA к токсоплазмам. Положительный результат теста свидетельствует о наличии активного процесса, позволяет установить подострое течение и рецидив токсоплазмоза. Он может эффективно использоваться для ранней диагностики как врожденного, так и приобретенного токсоплазмоза.

Все шире применяются тест-системы для определения низкоавидных IgG-антител в сыворотке крови с расчетом индекса авидности (ИА), позволяющие установить первичную инфекцию (предположить срок инфицирования), что чрезвычайно важно для

беременных женщин в плане выработки тактики их ведения. При ИА менее 40 % можно предполагать заражение в течение последних 6 мес. При инфицировании в течение последних 3 мес., предшествующих тестированию, ИА менее 30 %. ИА, равный 40–60 %, относится к числу пограничных и может свидетельствовать о завершении острого или подострого процесса. У пациентов с хроническим течением и у инфицированных в давние сроки ИА более высокий.

Лечение. Для лечения больных токсоплазмозом наиболее часто используют пириметамин (тиндурин, хлоридин) в сочетании с сульфаниламидными препаратами:

- пириметамин 0,1–0,2 г в сутки внутрь в 2 приема в течение 2 дней, затем 0,025 г внутрь 1 раз в сутки в течение 4–5 нед.;
- сульфадиазин 4–6 г в сутки внутрь в 4 приема 4–5 нед.

В последние годы рекомендуется сочетать пириметамин (в первые сутки 0,2 г, затем 0,1 г внутрь 1 раз в сутки) с клиндамицином (по 0,45 г внутрь 3 раза в сутки или по 0,6 г внутривенно 4 раза в сутки) и фолинатом кальция (0,01 г внутрь 1 раз в сутки) для профилактики угнетения кроветворения. При такой схеме курс лечения составляет 3–6 нед.

Пириметамин может вызывать побочные явления, такие как головная боль, головокружение, боль в области сердца, диспептические явления. Поскольку пириметамин является антагонистом фолиевой кислоты, возможны побочные явления, связанные с нарушением усвоения и обмена этого витамина (мегалобластическая анемия, лейкопения), особенно при длительном его применении. Препарат противопоказан при заболеваниях почек и кроветворных органов. Нельзя назначать пириметамин в первые 9 нед. беременности во избежание токсического действия на плод. В более поздние сроки беременности препарат также необходимо использовать с осторожностью.

В лечении больных токсоплазмозом может применяться спирамицин по 1 г (3 000 000 ЕД) 3 раза в сутки в течение 2–3 нед.

Эффективность этиотропной терапии можно оценивать по уровню IgG-антител в сыворотке крови. При этом при остром токсоплазмозе обычно уровень антител снижается довольно быстро (в ближайшие месяцы после отмены препарата). В большинстве случаев хронического токсоплазмоза отмечается подъем уровня специфических антител. Этот показатель не следует рассматривать как основной критерий для назначения повторных курсов этиотропной терапии.

У больных СПИДом при токсоплазмозе в 50–70 % случаев возникает поражение ЦНС с развитием токсоплазменного энцефалита. В таких случаях прием перечисленных выше препаратов проводится длительное и в больших дозах. Пириметамин 0,2 г внутрь в первые сутки однократно, затем 0,05–0,1 г внутрь 1 раз в сутки в сочетании с сульфадиазином по 1–2 г внутрь 4 раза в сутки в течение 8–9 нед. После этого для профилактики рецидивов пожизненно назначают пириметамин 0,025–0,05 г внутрь в сочетании с сульфадиазином по 2–4 г 4 раза в сутки 2 раза в неделю.

Профилактика. Соблюдение правил личной гигиены. Предупреждение заражения домашних кошек, ограничение контактов с инфицированными кошками. Достаточная термическая обработка мясных блюд. Тщательное мытье овощей, фруктов, огородной зелени. Уничтожение возможных механических переносчиков ооцист — мух, тараканов, грызунов. Санитарно-просветительная работа.

Для профилактики врожденного токсоплазмоза необходимо серологическое обследование беременных женщин при постановке их на учет в женской консультации. При отрицательных результатах их относят к группе риска и проводят исследование на специфические IgM ежемесячно.

Профилактические мероприятия в очаге не проводятся. Специфической химио-профилактики нет.

2.1.7. Трихомоноз

Определение. Трихомоноз — наиболее распространенная протозойная инвазия урогенитального тракта, передающаяся при половых контактах.

Этиология. Трихомоноз вызывается простейшими микроорганизмами — влагалищной трихомонадой (*Trichomonas vaginalis*). Тело трихомонады состоит из оболочки, протоплазмы, блефаробласта, ядра, аксостилия, четырех жгутиков, ундулирующей мембраны, фибрилл. В расширенной передней части тела трихомонады располагается удлиненное ядро с ядрышком. Размножаются трихомонады путем продольного деления; не образуют цист или других форм устойчивости; быстро теряют жизнеспособность вне организма человека. Типичные грушевидные жгутиковые формы трихомонад встречаются в настоящее время редко, наиболее часто выявляются округлые формы (71,3 %), реже амёбовидные, которые сохраняют синтез факторов адгезии и протеолитическую активность.

Эпидемиология. Вероятность заражения мужчин после полового контакта с женщинами, у которых диагностирован трихомоноз, составляет 40–80 %.

Девочки заражаются от своих матерей через загрязненные трихомонадами предметы обихода. Мочеполовой трихомоноз у девочек проявляется в виде вульвовагинита или вульвовагинита.

Патогенез, клиника. В уретре или во влагалище трихомонады фиксируются на клетках эпителия, распространяются *per continuitatem*, проникают в субэпителиальную ткань через межклеточные пространства и лимфатические щели, поражая железы и лакуны мочеиспускательного тракта. Основной экологической нишей обитания трихомонад у женщин является влагалище, инфекция поражает также уретру, парауретральные ходы, большие железы преддверия влагалища, канал шейки матки. Редко трихомонады могут проникать в полость матки, маточные трубы, мочевого пузыря, почечные лоханки, околопочечную клетчатку с явлениями абсцедирования. У мужчин трихомонады вызывают чаще уретрит, литтреит, лакунит, реже простатит, везикулит, эпидидимит (табл. 2.4). Инфекция может персистировать асимптомно (трихомонадоносительство). Встречаются случаи трихомонадных эрозивно-язвенных поражений кожи гениталий.

Значительный научный и практический интерес представляют смешанные трихомонадные поражения мочеполовой системы (микст-инфекции). Показано, что трихомонады могут фагоцитировать, кроме гонококков, стафилококки, стрептококки, хламидии, уреаплазмы и другие микроорганизмы, являться резервом персистирующих инфекционных агентов, которые могут быть причиной поддержания воспалительного процесса в урогенитальном тракте после проведения противотрихомонадной терапии. Поэтому при обнаружении трихомонад в патологическом материале из гениталий вначале проводится противотрихомонадная, а затем антибактериальная терапия, чаще эмпирическая, антибиотиками, обладающими широким спектром активности (азитромицин, доксициклин, эритромицин и др.).

Диагностика. Для лабораторной диагностики трихомоноза применяют микроскопию нативного и окрашенного препаратов, метод люминесцентной микроскопии, посевы на питательные среды, иммунологический и экспресс-метод.

Таблица 2.4

Клинические формы урогенитального трихомоноза

Мужчины	Женщины
Уретрит свежий передний (менее 2 мес.): острый подострый торпидный	Трихомоноз свежий (до 2 мес.): острый (вестибулит, уретрит, парауретрит, скенеит, бартолинит, вагинит, эндоцервицит) подострый (уретрит, скенеит, парауретрит, вагинит, эндоцервицит, бартолинит) торпидный (субманифестный уретрит, или вагинит, или скенеит, цервицит)
Уретрит хронический (более 2 мес.)	Хронический трихомоноз (более 2 мес.)
Асимптомный трихомоноз (трихомонадоносительство)	Локальное поражение уретры, парауретральных ходов, скенеевых желез; вагинит, цервицит, бартолинит
Осложнения трихомоноза	Асимптомный трихомоноз (трихомонадоносительство)
Инфильтративный уретрит	Осложнения трихомоноза
Уретральный аденит	Эндоцервицит
Парауретрит	Эндометрит
Периуретральный абсцесс	Сальпингит
Периуретрит	Аднексит
Куперит	Осложнения мочевых путей
Задний уретрит	Шеечный цистит
Простатит	Тригонит
Везикулит	Цистопиелонефрит
Эпидидимит	Пиелонефрит
Осложнения мочевых путей	Посттрихомонадные осложнения
Шеечный цистит	Инфильтративный уретрит
Тригонит	Парауретрит
Цистопиелонефрит	Скенеит
Пиелонефрит	Гранулярный вагинит
Посттрихомонадные осложнения	Эрозия шейки матки
Инфильтративный уретрит	Цервицит
Стриктуры уретры	Аднексит
Уретральный аденит	Временное бесплодие
Куперит	Трихомоноз у девочек
Простатит	Вульвовагинит
Везикулит	Вульвовагинит
Эпидидимит	Вульвовагинит
Временное бесплодие	

С целью уточнения давности заболевания урогенитальным трихомонозом, топографии поражений, возможных осложнений и, соответственно, лечебной тактики в практической деятельности следует учитывать данные, приведенные в табл. 2.4.

Лечение. Основными препаратами при лечении трихомонадных поражений урогенитального тракта являются нитроимидазолы (табл. 2.5). Они вмешиваются в синтез белков микротрубочек цитоскелета, жгутиков и митотического веретена и нарушают синтез β -тубулина.

Штаммы *T. vaginalis* обычно чувствительны к препаратам имидазола. Однако в последнее время выявляется снижение чувствительности *T. vaginalis* к имидазолам, а также к нифурантелу (макмирору) и орнидазолу (тибералу), что затрудняет этиологическое излечение больных трихомонозом, вызывает хронизацию процесса и скрытое течение заболевания.

Таблица 2.5

Этиотропная терапия урогенитального трихомоноза

Клинический вариант	Рекомендуемые препараты	Альтернативные препараты
<i>Вагинит, уретрит</i>		
Острый	Метронидазол 2 г внутрь однократно после еды. Влагалищные тампоны с 2,5% суспензией нитазола, обработка хлоргексидином 1:5000, влагалищные шарики с осарсолом, борной кислотой	Тинидазол (фазижин) 2 г на прием однократно или по 0,5 г через каждые 15 мин в течение часа, всего 2 г Эфлоран 0,8 г утром, 1,2 г вечером внутрь Наксоджин (ниморазол). Взрослые: внутрь 2 г однократно после еды Тиберал (орнидазол). Взрослые: 3 таб. (по 500 мг каждая) вечером или 2 таб. по 500 мг + 1 таб. 500 мг вагинально перед сном
Хронический, осложненный, рецидив	Метронидазол (трихопол, флагил) по 0,25 г 2 раза в сутки в течение 10 дней; на курс 5 г Метрогил внутривенно капельно в течение 20 мин 3 раза в сутки на протяжении 5–7 дней	Тинидазол 2 г на прием 2–3 дня или по 0,5 г 2 раза в сутки ежедневно в течение недели Метронидазол по 1 г 3 раза в сутки 3–5 дней Нитазол (аминитразол, трихолавал) по 0,1 г 3 раза в сутки в течение 15 дней Макмирор (активное вещество нифурател) по 1 таб. (200 мг) 2–3 раза в сутки после еды в течение 7–10 дней; по 1 свече или 2–3 г мази вводить во влагалище перед сном в течение 10 дней Клион D (метронидазол в сочетании с нитратом миконазола) в виде влагалищных таблеток 1 раз в сутки вечером в течение 10 дней Атрикан 250 (активное вещество тетонитрозол) по 1 капс. внутрь утром и вечером в течение 4 дней Наксоджин (ниморазол). Взрослые: по 1 таб. (500 мг) 2 раза в сутки в течение 6 дней Тиберал (орнидазол). Взрослые: по 1 таб. (500 мг) утром и вечером или по 1 таб. утром и вечером + 1 таб. вагинально перед сном в течение 5 дней Солкотриховак (вакцина из штаммов лактобацилл) 3 инъекции по 0,5 мл с интервалом 2 нед. Через год — однократно 0,5 мл (бустерная инъекция)
У беременных	Клотримазол (вагинальные таблетки) 0,1 г на ночь в течение 2 нед. Гиналгин по 1 вагинальной таблетке ежедневно 10 дней	Метронидазол (в последнем триместре) по 0,25–0,5 г внутрь 2 раза в сутки в течение 7–10 дней Атрикан 250 (активное вещество тетонитрозол). По 1 капс. внутрь утром и вечером в течение 4 дней
У детей (преимущественно у девочек)	Метронидазол 1–5 лет: по 0,08 г 2–3 раза в сутки 6–10 лет: по 0,125 г 2 раза в сутки 11–14 лет: по 0,25 г 2 раза в сутки. Курс 8–10 дней	Наксоджин 15 мг/кг в сутки в 3 приема после еды в течение 5–7 дней Тиберал 25 мг/кг массы тела однократно после еды в течение 5 дней

При осложнениях и хронических формах трихомоноза наряду с применением препаратов имидазолового ряда показано включение неспецифической терапии и местных трихомоноцидных или дезинфицирующих средств.

В упорных случаях трихомоноза женщинам назначают внутримышечные инъекции лактобациллярной вакцины солкотриховак по 1 мл 1 раз в 10–14 дней, всего 3 инъекции; через год для профилактики вводится бустерная инъекция вакцины в объеме 0,5 мл.

Больные считаются этиологически и клинически излеченными, если после окончания терапии при нескольких повторных исследованиях в течение 1–2 мес. у мужчин и 2–3 мес. у женщин не выявляются влагалищные трихомонады и отсутствуют симптомы посттрихомонадных воспалительных процессов в урогенитальной сфере.

Профилактика. Выявление и лечение больных. Использование презерватива в целях индивидуальной профилактики. Соблюдение мер, исключающих возможность внутрибольничного распространения трихомоноза в гинекологических учреждениях. Санитарно-просветительная работа. Для специфической профилактики женщин применяют вакцину солкотриховак — 0,5 мл внутримышечно троекратно с 2-недельным интервалом между введениями, ревакцинация — 0,5 мл внутримышечно однократно через год.

2.1.8. Криптоспоридиоз

Определение. Криптоспоридиоз — инфекционное заболевание ЖКТ, вызываемое простейшими паразитами (кокцидиями), характеризуется атрофией ворсинок слизистой оболочки, диареей, судорогами, снижением массы тела, тошнотой, рвотой и лихорадкой. Чаще болеют дети первых лет жизни.

Этиология. Возбудитель — мелкие кокцидии *Cryptosporidium oocystes* (семейство *Cryptosporiidae*, подпорядок *Eimeriina*), паразитирующие в поверхностном слое эпителия слизистой оболочки желудка, толстой и тонких кишки человека, различных животных и птиц. В пораженном организме одновременно происходят половой и бесполой процессы развития криптоспоридий. В окружающей среде могут сохранять жизнеспособность от 2 до 6 мес.

Эпидемиология. Резервуар и источники возбудителя — чаще сельскохозяйственные (телята, поросята, ягнята) и домашние животные (собаки, кошки), а также грызуны, птицы и др. Установлено, что около 30 видов животных могут быть хозяевами криптоспоридий. Возможна передача возбудителя и от инфицированного человека. Продолжительность заразительности источника — весь период заболевания и последующие несколько недель.

Человек заражается, употребляя инфицированные пищевые продукты или воду. Естественная восприимчивость людей невысокая; наиболее подвержены риску заболевания лица с иммунодефицитом: среди больных с различными хроническими болезнями 10–20 % поражаются криптоспоридиозом, среди больных СПИДом — около 4 %.

Болезнь распространена повсеместно. В развитых странах 1–4,5 % населения подвергаются риску заражения криптоспоридиями, в развивающихся странах — 3–20 %. К группе риска относятся дети до 10 лет (особенно в возрасте 2 лет), на долю которых приходится около 50 % всех заболеваний, а также представители таких профессий, как ветеринары, животноводы, работники предприятий по убою скота. Описаны крупные водные и молочные вспышки.

Патогенез. Кокцидии обычно паразитируют в эпителиальной выстилке тонкого кишечника. При этом происходит изменение формы энтероцитов, инфильтрация лимфоцитами эпителия с последующей его атрофией. При созревании возбудителя в клетках энтероциты теряют микроворсинки, затем происходит их полная деструкция. При этом развивается осмотическая диарея.

Клиника. Инкубационный период от 3 до 12 дней, в среднем 5–7 дней. Основные клинические признаки: жидкий водянистый стул до 10 раз в сутки в течение 5–7 дней, лихорадка, слабость, тошнота, рвота. У больных с иммунодефицитом болезнь приобретает тяжелый и длительный (до 6–8 нед.) характер с прогрессирующей диареей, сопровождающейся большой потерей жидкости (до 12 л/сут).

Диагностика. С целью диагностики заболевания проводят микроскопическое исследование кала и мокроты с целью выявления ооцист возбудителя, биопсию кишечника, желчного пузыря и желчных протоков, легких.

Лечение. Эффективная этиотропная терапия криптоспоридиоза в настоящее время не разработана. У иммунокомпетентных лиц диарея, как правило, проходит самостоятельно. При иммунодефиците, особенно у больных СПИДом, назначают октреотид по 50 мкг подкожно 3 раза в сутки в течение 2 дней. В отсутствие эффекта разовую дозу увеличивают до 500 мкг. Возможно также применение паромомицина по 500 мг внутрь 2 раза в сутки. В последнее время появились данные, указывающие на эффективность азитромицина, который назначается в дозе 1,25 г 1 раз в сутки в течение 14 дней, затем доза уменьшается до 0,5 г в сутки. Данный режим хорошо переносится и позволяет достигать положительных результатов.

Профилактика. Выявление, изоляция и лечение больных. Дезинфекция испражнений больных, контаминированных ооцистами предметов и материалов (пар, 10% раствор формалина, 5% раствор аммиака — 18-часовая экспозиция). Соблюдение правил личной гигиены, гигиенических мер при уходе за животными. Использование на водочистительных станциях систем фильтрации, задерживающих частицы размером 1 мкм и менее. Санитарно-просветительная работа. Специфической химиопрофилактики нет.

2.1.9. Пневмоцистоз

Определение. Пневмоцистоз — протозойное заболевание, обусловленное *Pneumocystis carinii*, которая является одной из самых частых причин развития пневмонии у лиц с ослабленным иммунитетом.

Этиология, патогенез. Возбудитель — *Pneumocystis carinii* относится к типу простейших, подтип *Sporozoa*, класс *Haplospora*. местом естественного обитания в нормальных условиях являются легкие. В альвеолярной ткани можно обнаружить две основные формы этого микроорганизма: мелкие одноядерные трофозоиты (1–5 мкм) и размножающиеся бинарным делением цисты (10 мкм), которые имеют толстую стенку и содержат 2–8 клеток (1–2 мкм), называемых спорозоитами. Когда зрелая циста разрывается, спорозоиты либо продолжают цикл развития в альвеолах, превращаясь в трофозоит, либо выходят во внешнюю среду (с каплями слизи при кашле) и в случае обретения нового хозяина также включаются в свой цикл развития. В результате активного размножения пневмоцист происходит повреждение альвеол, инфильтрация клетками системы иммунитета интерстициальной ткани. Все это приводит к ателектазированию участков легочной ткани и развитию выраженной дыхательной недостаточности.

В окрашенных гистологических препаратах определяются обычно лишь много-ядерные цисты.

Эпидемиология. Пневмоцисты широко распространены у людей и животных. Возбудитель заболевания передается воздушно-капельным путем. Установлено, что от 1 до 10 % здоровых людей являются носителями пневмоцист.

Клиника. Инкубационный период составляет 4–8 нед. Заболевания развиваются только у лиц с первичными или приобретенными нарушениями иммунитета. У больных СПИДом пневмоцистоз является одной из самых частых оппортунистических инфекций (более 80 %) и в отсутствие лечения почти всегда приводит к летальному исходу. У других больных с ослабленным иммунитетом пневмоциста выделяется в 40 % случаев. Пневмоцистоз у детей развивается обычно на 4–6-м месяце жизни (недоношенные, больные рахитом, гипотрофией, поражениями ЦНС) и в более старших возрастных группах (при гемобластозе, злокачественных новообразованиях, СПИДе).

Ведущую роль играют нарушения механизмов клеточного иммунитета. У больных пневмоцистозом отмечается местная и системная продукция антител, не обладающих, однако, протективным действием. Не встречая противодействия со стороны клеточных элементов защиты (в первую очередь, альвеолярных макрофагов), пневмоцисты постепенно заполняют всю полость альвеол. При гистологическом исследовании обнаруживают типичный пенистый вакуолизированный альвеолярный экссудат, содержащий микроорганизмы, белки сыворотки крови и остатки органических веществ. Отягощающим моментом является образование участков ателектаза, что усугубляет нарушение вентиляции и газообмена. Указанные изменения постепенно приводят к нарушению газообменной функции альвеолярного эпителия и, соответственно, тяжелой дыхательной недостаточности. Вне ткани легких пневмоцисты практически не обнаруживаются.

Заболевание начинается постепенно: у ребенка снижается аппетит, прекращается нарастание массы тела, появляется бледность и цианоз носогубного треугольника, легкое покашливание. Нормальная в начале заболевания температура тела сменяется субфебрильной с подъемами до фебрильной. В легких непостоянные мелко- и среднепузырчатые хрипы. Появляется одышка (до 50–70 в минуту), цианоз, кашель коклюшеобразного характера. Нередко кашель сопровождается выделением пенистой мокроты, в которой могут обнаруживаться пневмоцисты. Рентгенологически регистрируются очаговые тени разной величины и плотности, дающие картину «облаковидного» легкого. В крови обнаруживается лейкоцитоз, умеренная эозинофилия и увеличение СОЭ. Иногда пневмоцистоз у детей протекает под маской острого ларингита, обструктивного бронхита или бронхиолита.

У взрослых при медикаментозной иммуносупрессии заболевание часто манифестируется на фоне снижения дозы кортикостероидов. Продромальный период длится обычно 1–2 нед., а у больных СПИДом он достигает 10 нед. Постепенно появляется субфебрилитет, умеренная одышка при физической нагрузке, сухой кашель, боль в груди. Через 1–2 нед. возможна лихорадка, одышка в покое, усиливается сухой кашель (продуктивный кашель отмечается редко). При осмотре обнаруживается тахипноэ, тахикардия, цианоз. В легких часто выслушиваются сухие, реже влажные хрипы. Количество лейкоцитов обычно зависит от фонового заболевания. При газовом анализе крови обнаруживают прогрессирующую гипоксемию, повышение альвеолярно-артериального кислородного градиента и респираторный алкалоз.

Пневмоцистная пневмония при СПИДе обычно характеризуется вялым хроническим течением. Первоначально аускультативная симптоматика не выявляется, рентгенологическая картина тоже может оставаться без патологических изменений. По мере

прогрессирования заболевания появляются двусторонние прикорневые инфильтраты, трансформирующиеся затем либо в фокусные, либо интерстициальные изменения. Изредка обнаруживаются солитарные узелки, которые могут кавернизироваться с образованием обширной центральной полости. Причиной абсцедирования, вероятно, является присоединение бактериальных и микозных инфекций.

Диагностика. Пневмоцисты в мокроте больных обнаруживают крайне редко, а способов культивирования пневмоцист человека пока еще не разработано. Серологические методы признаны весьма ненадежными. По этим причинам основной возможностью идентификации возбудителя является гистологическое исследование жидкости бронхоальвеолярного лаважа и трансбронхиальных биоптатов, полученных при фибробронхоскопии.

Лечение. Основными препаратами для лечения пневмоцистоза являются триметоприм/сульфаметоксазол и пентамидин. Дозы препаратов и длительность терапии определяются тяжестью заболевания и наличием иммунодефицита. При нетяжелом течении пневмоцистной пневмонии триметоприм/сульфаметоксазол назначается внутрь в дозе 15–20 мг/кг/сут (доза по триметоприму) в 4 приема в течение 21 дня.

При пневмоцистозе могут также использоваться сочетания таких препаратов, как клиндамицин (по 900 мг внутрь 4 раза в сутки) и примахин (30 мг внутрь 1 раз в сутки) в течение 21 дня. Клиндамицин хорошо всасывается из ЖКТ. Однако необходимо учитывать, что прием пищи замедляет его всасывание, поэтому принимать препарат рекомендуется за 2 ч до еды. При почечно-печеночной недостаточности суточную дозу клиндамицина следует уменьшать на $\frac{1}{3}$ или на $\frac{1}{2}$ от обычной в зависимости от степени нарушения функции органов и удлинять интервал между введениями. При приеме клиндамицина могут наблюдаться нарушения ЖКТ (тошнота, боль в животе, понос). Возможно развитие псевдомембранозного колита, лейкопении, тромбоцитопении, аллергических реакций (крапивница, эксфолиативный дерматит, ангионевротический отек, анафилактический шок). При быстром введении описано развитие кардиоваскулярных расстройств (коллапс), нарушение дыхания.

При тяжелом течении пневмоцистоза триметоприм/сульфаметоксазол или сочетание клиндамицина с примахином назначают в тех же дозах и с той же длительностью, но препараты вводят внутривенно. Кроме того, при этой форме заболевания используют более эффективный, но в то же время и более токсичный препарат пентамидин в дозе 4 мг/кг/сут внутривенно в течение 21 дня.

Профилактика. Выявление, изоляция и лечение больных. После выписки больных в палате проводится влажная уборка, УФО и дезинфекция предметов (5% раствор хлорамина). В группах с высоким риском заражения для предупреждения развития пневмоцистной пневмонии применяют бактрим (5 мг/кг триметоприма и 25 мг/кг сульфаметоксазола в сутки).

2.1.10. Акантамебные болезни

Этиология. Акантамебы относятся к простейшим *Protozoa*, подтип *Sarcomastigophora*, надкласс *Sarcodina*, отряд *Amoebida*. В группу свободноживущих амев входят различные виды (*Acanamoeba castellani*, *A. polyphaga*, *Naegleria fowleri* и др.).

Эпидемиология. Обитают повсеместно в почве, воде, навозе и т. п. Размер амебной стадии 10–30 мкм. Цисты 7–17 мкм, длительно сохраняются во внешней

среде, патогенны для некоторых лабораторных животных. Можно культивировать на питательных средах и в культуре ткани.

Заражение человека происходит преимущественно при попадании амёб в носоглотку и на конъюнктиву глаз при купании (наблюдается повышение заболеваемости во время купального сезона (июль — август), а также групповые заболевания при купании в одном и том же водоеме). Реже инфицирование происходит через грязные руки (особенно детей), а также воздушно-пылевым путем.

Патогенез. Основу патогенеза акантамебных болезней составляет гранулематозный процесс, возникший после попадания амёб в макроорганизм через слизистую оболочку глаз или кожный покров.

Клиника. Для заболевания характерно поражение ЦНС и глаз. Менингоэнцефалитическая форма начинается внезапно, появляются и быстро прогрессируют признаки воспаления верхних дыхательных путей (назофарингит), с ознобом повышается температура тела. Появляются сильная головная боль, тошнота, рвота, ригидность затылка и другие менингеальные признаки, развивается энцефалит и коматозное состояние. Смерть наступает через 2—7 дней после первых симптомов болезни. Мозговые оболочки поражены, патологический процесс наиболее выражен в поверхностном кортикальном слое серого вещества больших полушарий мозга и в базальных ганглиях. Амёбы обнаруживаются также в мозжечке, менингеальном экссудате, СМЖ. Гематогенно они могут заноситься в различные органы (легкие, почки, печень, лимфатические узлы и др.).

Акантамебные поражения глаз связаны с применением контактных линз, преимущественно мягких, проявляются в виде кератоконъюнктивита. Кератит характеризуется повреждением эпителия, кольцевой инфильтрацией, очень длительным течением, формированием рубцов, помутнением роговицы и необходимостью в дальнейшем ее трансплантации. Весь процесс длится несколько месяцев. Перехода на головной мозг и генерализации инфекции при этой форме не наблюдается.

Диагностика. Диагноз основывается на эпидемиологическом анамнезе, анализе клинической картины заболевания, данных паразитологических методов исследования. Для паразитологического исследования берут слезно-мейбомиевую жидкость, смывы и соскобы из язвенных поражений роговицы и склер, биоптаты пораженных тканей кожи, СМЖ. Используют следующие методы: микроскопическое исследование нативных препаратов и мазков, окрашенных по Романовскому—Гимзе; культуральный метод (среда Робинсона, Кульберстона и др.), биопробы на мышах. Серологические методы не разработаны.

Лечение. Применяемые при других заболеваниях антипротозойные препараты неэффективны. В некоторых случаях возможен эффект при раннем назначении амфотерицина В в дозе 250—1000 ЕД/кг внутривенно капельно 1 раз в сутки. Основные побочные явления наблюдаются со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея. Кроме того, возможны озноб, температурные реакции, головная боль, нефротоксический эффект, у некоторых больных — анемия и изменения ЭКГ.

Препарат противопоказан при нарушениях функции почек, печени, острых заболеваниях ЖКТ негрибковой этиологии, индивидуальной непереносимости.

Профилактика. Выявление и лечение больных. Соблюдение правил гигиены при пользовании контактными линзами, хранение их в стерильных, приготавливаемых в офтальмологических учреждениях, растворах. Тщательное гигиеническое содержание плавательных бассейнов. Соблюдение правил личной гигиены, ограничение контактов с местами обитания свободноживущих амёб. Санитарно-просветительная работа.

2.1.11. Изоспориоз

Лечение. При клинически выраженных формах назначают триметоприм/сульфаметоксазол по 160/800 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 10 дней, затем 2 раза в сутки в течение 3 нед. Возможно также использование пириметамин по 25 мг/кг внутрь 3 раза в сутки в течение 14 дней. У больных СПИДом курс лечения в последующем продлевается до нескольких недель. При этом назначается триметоприм/сульфаметоксазол по 160/800 мг 3 раза в неделю или пириметамин в дозе 25 мг в сутки.

Профилактика. Выявление, изоляция и лечение больных. Соблюдение правил личной гигиены, кипячение питьевой воды, предотвращение загрязнения окружающей среды испражнениями. Контроль за питанием и водоснабжением. Санитарно-просветительная работа. Специфической химиопрофилактики нет.

2.1.12. Бабезиоз

Определение. Бабезиоз (пироплазмоз) — острое инфекционное заболевание, характеризующееся интоксикацией, лихорадкой, анемией и тяжелым прогрессирующим течением. Бабезиоз является трансмиссивным зоонозным паразитозом.

Этиология. Возбудитель относится к типу простейших, классу споровиков, семейству *Babesiidae*. Заболевание человека вызывают три вида бабезий: *Babesia divergens*, *rodhaini* в Европе и *Babesia microti* в Америке. Бабезии располагаются внутри пораженных эритроцитов в центре или по периферии клеток. При окраске по Граму имеют вид тонких колец диаметром 2–3 мкм или образований грушевидной формы диаметром 4–5 мкм.

Эпидемиология. Заболевание встречается в Европе (Скандинавские страны, Франция, Германия, страны Балканского полуострова, Польша) и в США (восточное побережье). Хозяевами являются мыши-полевки и другие грызуны, собаки, кошки и крупный рогатый скот. Ежегодно только в Европе регистрируются десятки тысяч случаев заболевания домашних животных. Переносчики заболевания — пастбищный клещ *Ixodes ricinus* и аргасовые клещи. Возбудитель сохраняется в организме клещей пожизненно и может передаваться трансвариально. Заболевают туристы, сельскохозяйственные рабочие, пастухи в период активности клещей (весенне-летний и летне-осенний сезоны). Возможна передача инфекции путем гемотрансфузий от инфицированных лиц, у которых имеется бессимптомная паразитемия.

Патогенез. После укуса клеща возбудитель проникает в кровеносные капилляры и в эритроциты. Размножение бабезий происходит в эритроцитах, лизис которых обусловлен не только воздействием паразитов, но и появлением антиэритроцитарных антител. Клинические проявления возникают, когда число пораженных эритроцитов достигает 3–5 %. При разрушении эритроцитов в кровь попадают продукты жизнедеятельности паразитов и гетерогенные протеины, что обуславливает мощную пирогенную реакцию и другие общетоксические проявления. Нарастающая анемия сопровождается выраженной тканевой гипоксией и нарушениями микроциркуляции. В почечных капиллярах оседают клеточные оболочки («тени») эритроцитов и свободный гемоглобин, что приводит к развитию гематурии и острой почечной недостаточности. При массивном лизисе эритроцитов развиваются нарушения пигментного обмена с накоплением в крови преимущественно непрямого билирубина.

Клиника. Манифестные формы заболевания развиваются только у лиц с резкими нарушениями иммунной системы, в частности после спленэктомии. У людей с нормально функционирующей иммунной системой заболевание протекает бессимптомно, несмотря на наличие паразитемии, частота которой достигает 1–2 %.

Инкубационный период продолжается от 3 сут до 3 нед. (в среднем 1–2 нед.). Болезнь начинается всегда остро с озноба и повышения температуры тела до 38–40 °С. Лихорадка сопровождается резкой слабостью, протрацией, головной болью, болью в эпигастрии, тошнотой и рвотой, не приносящей облегчения. Температурная кривая постоянного или неправильного типа. Высокая лихорадка продолжается обычно 8–10 сут с критическим падением до нормального или субнормального уровня в терминальной стадии заболевания. С 3–4-го дня болезни на фоне нарастания интоксикации появляются профузные поты, бледность кожных покровов и нарушения пигментного обмена. Увеличивается печень, нарастает желтуха и с 6–7-го дня развивается гемоглобинурия, олигоанурия. В последующем в клинической картине заболевания преобладают симптомы острой почечной недостаточности. Летальный исход обусловлен уремией или присоединившимися интеркуррентными заболеваниями (пневмония, сепсис и т. п.).

Диагностика. С целью диагностики заболевания проводят исследование мазков и толстой капли крови пациента. Применяют также РСК. При невысокой паразитемии иногда используют биологический метод, при котором кровь больного вводят спленэктомизированному хомячку. Спустя 2–4 нед. у животных развивается заболевание, и бабезии легко выявляют в мазке крови.

Лечение. При отсутствии клинических проявлений у инфицированных лиц с нормальной иммунной системой лечение не проводится. При наличии клинических проявлений применяют сочетание противомаларийных препаратов с клиндамицином по следующей схеме: клиндамицин по 600 мг внутрь 3 раза в сутки в сочетании с хинином по 650 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7 дней.

Профилактика. Защита от нападения клещей (само- и взаимоосмотры, защитная одежда, репелленты и др.). Химиопрофилактика сельскохозяйственных животных, борьба с клещами, дератизационные мероприятия в случаях, когда источником инфекции служат грызуны. Санитарно-просветительная работа.

2.1.13. Лейшманиозы

Лейшманиоз — группа хронических местных или генерализованных зоонозных или антропонозных паразитарных болезней населения тропических и субтропических стран.

2.1.13.1. Кожный лейшманиоз

Определение. Кожный лейшманиоз — трансмиссивный протозооз, эндемический в районах жаркого, тропического и субтропического климата, характеризуется поражениями кожи с образованием папул (бугорков), узлов, их изъязвлением и рубцеванием. Различают кожный лейшманиоз Старого Света (антропонозный и зоонозный подтипы) и кожный лейшманиоз Нового Света. Клинические формы, тяжесть течения, исходы во многом обусловлены степенью снижения клеточного иммунитета организма.

Этиология. Возбудитель лейшманиоза относится к семейству *Trypanosomatidae*, роду *Leishmania*. Жизненный цикл лейшманий протекает со сменой хозяев в виде двух стадий: амастиготная (безжгутиковая) в организме позвоночного животного и членистоногого и промастиготная (жгутиковая) в организме членистоногого. Амастиготы имеют овальную форму и размер $3-5 \times 1-3$ мкм. При окраске по Лейшману или Романовскому—Гимзе выявляется гомогенная или вакуолизирующая цитоплазма голубого цвета, центрально расположенное ядро и кинетопласт рубиново-красного цвета.

Промастиготы имеют веретенообразную форму длиной до 10–20 мкм и шириной до 4–6 мкм. При окрашивании наряду с цитоплазмой, ядром и кинетопластом выявляется жгутик на переднем конце простейшего, отходящий от кинетопласта; с помощью жгутика осуществляется активное движение паразита. Культивируются на среде NNN (Нови—Мак—Нила—Николля).

Эпидемиология. Лейшмании передаются кровососущими насекомыми — москитами отряда *Diptera*, семейства *Psychodidae*, подсемейства *Phlebotominae*.

2.1.13.1.1. Кожный лейшманиоз Старого Света

Антропонозный кожный лейшманиоз (поздно изъязвляющийся, городской тип, аш-хабадка, годовик, сухой лейшманиоз кожи; разновидность — туберкулоидный кожный лейшманиоз)

Этиология. Возбудитель *Leishmania tropica*. Источник инвазии — больной человек; в некоторых странах (Афганистан, Иран) резервуаром возбудителя могут служить также собаки. Переносчики — самки москитов вида *Phlebotomus sergenti*. В процессе кровососания на больном человеке москит инвазируется и через 6–8 дней становится заразным. Передача возбудителя человеку происходит при укусе москитом.

Эпидемиология. Антропонозный кожный лейшманиоз встречается в странах Ближнего Востока, Западной и Северной Африки, широко распространен на западе Индии, встречается в городах и поселках среднеазиатских стран и Закавказья.

Максимум заражаемости приходится на теплые месяцы, что связано с периодом лета москитов, однако сезонности в заболеваемости не отмечается из-за различной продолжительности инкубационного периода. Антропонозный подтип кожного лейшманиоза встречается преимущественно в городах и поселках городского типа, но иногда выявляется и в деревнях. Восприимчивость всеобщая. Эпидемические вспышки нехарактерны. После перенесенной болезни формируется стойкий иммунитет, однако не исключены и повторные заражения.

Патогенез. В месте внедрения в кожу лейшмании размножаются; возникает продуктивное воспаление и специфическая гранулема (лейшманиома). Лейшмании могут распространяться лимфогенно, иногда образуя бугорки обсеменения, лимфангиты, лимфадениты. Общая реакция организма обычно не выражена.

Клиника. Инкубационный период продолжается от 2–8 мес. до 1,5 лет и более. Возможны следующие варианты антропонозного кожного лейшманиоза:

- первичная лейшманиома, которая проходит стадии бугорка, изъязвления и рубцевания;
- последовательная лейшманиома;
- диффузно-инфильтрирующая лейшманиома;
- туберкулоидный кожный лейшманиоз.

На месте внедрения возбудителя в кожу возникает первичная гладкая папула (бугорок) розового цвета, диаметром 2–3 мм. Постепенно увеличиваясь, в течение 3–6 мес. она достигает 1–2 см в диаметре. В центре бугорка появляется чешуйка, затем корка, которая постепенно утолщается. После ее отпадения (через 6–10 мес.) образуется неглубокая язва с зернистым дном, покрытым гнойным налетом. Края язвы неровные, форма ее овальная или круглая. В подкожную клетчатку она не проникает, вокруг язвы и под ней определяется плотный инфильтрат. Увеличение размера язвы происходит вследствие распада краевого инфильтрата; к 8–12-му месяцу болезни она может достигать 4–6 см в диаметре. Отделяемое язвы скудное, серозное или серозно-гнойное.

Спустя несколько месяцев происходит рубцевание, при этом грануляции развиваются как с центра, так и с периферии язвы. Рубец вначале розовый, затем бледный, атрофичный, имеет характерный «штампованный» вид. От появления бугорка до формирования рубца проходит в среднем 1 год («годовик»), иногда более 2 лет. В случае присоединения вторичной инфекции течение язвы осложняется и удлиняется. Язвы в большинстве случаев безболезненные, локализуются обычно на лице и верхних конечностях, их число составляет 1–3, реже — до 8–10. Возможно развитие последовательных лейшманиом — ранних и поздних.

Ранние лейшманиомы развиваются параллельно и аналогично первичным лейшманиомам, поздние — протекают абортивно и не изъязвляются (формируется иммунитет). У пожилых и ослабленных больных иногда происходит лимфогенное распространение лейшманий с развитием диффузно-инфильтративных лейшманиом, имеющих вид обширных кожных инфильтратов без склонности к изъязвлению. Возникающие язвы неглубокие и оставляют после себя малозаметные рубцы. Через 5–7 мес. инфильтрат начинает рассасываться и постепенно исчезает.

У детей и подростков обычно развивается туберкулоидный кожный лейшманиоз (люпоидный лейшманиоз, металеишманиоз). Вокруг рубцов, реже на самих рубцах появляются мелкие (1–3 мм в диаметре) множественные бугорки, которые развиваются медленно, к изъязвлению не склонны, но могут увеличиваться в размере и сливаться. Процесс длится до 5–20 лет и разрешается рубцеванием.

Диагностика. Диагноз подтверждается обнаружением лейшманий в материале, полученном из бугорков, со дна язв и краевого инфильтрата, где обычно содержится большое количество возбудителей. Возможно использование биопробы на белых мышах или хомяках, а также получение культуры на среде NNN. Серологические реакции неспецифичны. В мазках-отпечатках с язв и аспирационном биоптате при окраске по Райту или Гимзе обнаруживают амастиготы.

Лечение. Тактика лечения больных, выбор препаратов и методов зависят от стадии заболевания и тяжести его течения. В лечении больных кожным лейшманиозом применяют средства химиотерапии (табл. 2.6), физиотерапевтического воздействия, а также хирургические методы. Системное химиотерапевтическое лечение с включением препаратов сурьмы, общеукрепляющая и стимулирующая терапия проводятся при тяжелом течении заболевания и его туберкулоидной форме.

Органические соединения пятиявалентной сурьмы (Sb) рассматриваются как препараты выбора при лечении лейшманиоза. Наиболее известными в мире являются стибоглюконат натрия (близкую химическую структуру имеет отечественный препарат солисурьмин) и меглюмин антимоанат (глюкантим). Оба препарата сравнимы по эффективности и безопасности. Имеются лишь некоторые географические различия в частоте их использования. Так, меглюмин антимоанат более распространен в странах

Центральной и Южной Америки, а стибоглюконат — в Центральной Азии и Африке, что связано с исторически сложившимися особенностями маркетинговой политики.

Таблица 2.6

Химиотерапия больных кожным и кожно-слизистым лейшманиозом

Препарат	Дозировка, схема применения
Соллюсурьмин	<i>Взрослым:</i> 0,35 мл/кг/сут в 2 введения (утром и вечером) в/в медленно, курсовая доза 7–8 мл/кг <i>Детям:</i> однократно 0,5 мл/кг/сут, курсовая доза 7,5–9 мл/кг
Стибоглюконат или меглумин-антимониат	<i>Взрослым:</i> расчет по сурьме — 10–20 мг/кг/сут в/в или в/м в течение 20 дней
Мономицин	<i>Взрослым:</i> в/м по 0,25 г в 4–5 мл 0,5% раствора новокаина каждые 8 ч в течение 10–14 дней, курсовая доза 9–12 г <i>Детям:</i> 4–5 мг/кг/сут в 3 приема
Доксициклин	0,2 г/сут внутрь после еды в течение 15 дней
Метациклин	<i>Взрослым:</i> по 0,3 г внутрь 2 раза в сутки <i>Детям:</i> 7,5 мг/кг/сут Курс лечения 10–12 дней, в тяжелых случаях дозу увеличивают в 1,5–2 раза, курс — 15 дней
Кетоконазол (низорал)	Взрослым 400 мг/сут внутрь в течение 28 дней
Метронидазол	<i>Взрослым</i> по 0,2 г 4 раза в сутки в течение 7 дней, после перерыва (7 дней) по 0,2 г 3 раза в сутки в течение 14 дней. На курс 9,8 г
Аминохинол	<i>Взрослым:</i> 0,45–0,6 г/сут <i>Детям:</i> 0,15–0,4 г/сут Курс лечения 25–30 дней
Фуразолидон	<i>Взрослым:</i> по 0,15–0,2 г 4 раза в сутки, курс лечения 18–20 дней
Хингамин	<i>Взрослым:</i> по 0,25 г 3 раза в сутки в течение 10 дней или по 0,5 г 2 раза в сутки в течение 7 дней + сульфален 1 г в 1-й день, затем по 0,2 г ежедневно в течение 10–12 дней
Рифампицин	<i>Взрослым:</i> по 0,3 г 2–3 раза в сутки за 30–40 мин до еды <i>Детям:</i> 7,5–10 мг/кг в 2 приема Курс лечения от 7–10 до 15–20 дней

Стибоглюконат применяется при всех формах лейшманиоза. При парентеральном введении хорошо распределяется. Накапливается в коже, клетках ретикулоэндотелиальной системы. В печени пентавалентная сурьма может частично трансформироваться в трехвалентную, которая более токсична. Экскретируется почками. Период полувыведения 2–30 ч при внутривенном введении, до 1 мес. — при внутримышечном.

При применении стибоглюконата могут наблюдаться диспептические расстройства, сыпи, лихорадка, артралгии, миалгии, кашель, пневмонит, головная боль, общая слабость, удлинение интервала *QT*, изменение зубца *T*, боль в сердце, нарушения ритма, повышение активности сывороточных аминотрансфераз и амилазы, панкреатит (чаще в субклинической форме). Препарат нефротоксичен. Стибоглюконат вводится внутривенно (предпочтительнее) или внутримышечно в течение 20–28 дней. Внут-

ривенно можно вводить двумя способами: 1) без разведения в течение 5 мин или 2) в течение 20 мин после разведения в 50 мл 5% глюкозы. При кожной форме инфекции возможно местное применение путем обкалывания краев язвы.

Кроме стибоглюконата при лечении больных кожным и висцеральным лейшманиозом можно применять меглюмин, являющийся также соединением пятивалентной сурьмы. Суточная доза составляет 60 мг/кг. В 1-й день лечения вводят глубоко внутримышечно $\frac{1}{4}$ указанной дозы, во 2-й день — $\frac{1}{2}$, в 3-й — $\frac{3}{4}$, а начиная с 4-го дня — полную дозу. Курс лечения — 10–15 инъекций (из них 8–12 полной дозой). При необходимости повторный курс лечения проводят через 4–6 нед. При повторном курсе можно увеличить суточную дозу до 100 мг/кг. При кожном лейшманиозе возможно местное применение. В отдельных случаях может быть повышение температуры тела, кашель, миалгия, рвота. При лечении кожного лейшманиоза возможны местные реакции. Во избежание риска развития непереносимости дозу необходимо увеличивать постепенно. При применении в высоких дозах нередко полиневрит, миокардит, нарушения функции печени, почек. В процессе курсового лечения следует контролировать ЭКГ, концентрацию креатинина в крови и содержание белка в моче.

Препарат противопоказан больным туберкулезом легких, при выраженных нарушениях функции печени и/или почек, при тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

В случаях, плохо поддающихся лечению, применяют амфотерицин В (или стибоглюконат натрия) в сочетании с ИФН- γ .

Местное лечение: в качестве монотерапии обычно применяют в начальных стадиях кожного лейшманиоза и его нетяжелых формах. В очаги вводят инъекции препаратов сурьмы в сочетании с кортикостероидами. В лейшманиомы вводят 5% раствор мепокрина по 2–3 мл через 3–5 дней, всего 3–5 инъекций. На очаги прикладывается коллагеновая губка с 30 % мономицина, а также повязки с мазями: 5% мономициновой, 3% метациклиновой, 5% тетрациклиновой, протарголом (5–10%), акрихином (1–2%), риванолом (1%), стрептоцидом (5–10%), желтой ртутью, борной кислотой, линиментом по Вишневскому. Применяют примочки с дезинфицирующими растворами (фурацилин, марганцовокислый калий, риванол и др.), анилиновые красители, присыпки с дерматолом.

Из методов физиотерапии показано воздействие на очаги поражения углекислотным и гелий-неоновым лазером, жидким азотом (криотерапия), а также диатермокоагуляция элементов.

По показаниям: хирургическое лечение язв, рубцовых изменений, в стадии бугорка — их электрохирургическое разрушение.

Прогноз для жизни благоприятный. Летальные исходы не отмечаются. Остаются косметические дефекты, иногда обезображивающие.

Профилактика. В плане профилактики проводятся мероприятия по уничтожению москитов инсектицидами и оздоровлению мест их выплода. Личная профилактика предполагает применение репеллентов. В очагах инфекции проводятся прививки живой культурой *L. major* — возбудителей зоонозного кожного лейшманиоза, создающей перекрестный иммунитет к антропонозному кожному лейшманиозу. Медикаментозная профилактика лейшманиоза не разработана. В качестве иммунотерапии применяют введение рекомбинантной БЦЖ в смеси с убитыми промастиготами.

Зоонозный кожный лейшманиоз (остро некротизирующий, пустынно-сельский лейшманиоз, влажный кожный лейшманиоз, пендинская язва)

Этиология. Возбудитель — *L. major*. Отличается от возбудителя антропонозного подтипа кожного лейшманиоза биологическими и серологическими особенностями.

Эпидемиология. Зоонозный кожный лейшманиоз распространен преимущественно в странах Северной и Западной Африки, Азии (Индия, Пакистан, Иран, Саудовская Аравия, Йемен), Западной Азии, встречается в Туркмении и Узбекистане.

Основным резервуаром *L. major* являются песчанки, суслики и другие грызуны, ежи и некоторые хищные животные. Переносчики — москиты нескольких видов рода *Phlebotomus* (в основном, *Ph. papatasi*), они становятся заразными через 6–8 дней после кровососания на грызунах.

Человек заражается после укусов инвазионных москитов. Характерна летняя сезонность заболеваемости, совпадающая с летом москитов. Встречается в сельской местности. Восприимчивость всеобщая. В эндемичных районах максимальная заболеваемость выявляется у детей и приезжих, т. к. большая часть местного населения перболевает в детстве и приобретает иммунитет. Возможны эпидемические вспышки, повторные заболевания редки.

При антропоножном лейшманиозе формирование изъязвлений и рубцевание первичной лейшманиомы происходит заметно быстрее.

Клиника. Инкубационный период продолжается в среднем 10–20 дней. Формирование первичной лейшманиомы сходно с развитием гранулемы при антропоножном варианте. Однако лейшманиома при зооножном лейшманиозе крупнее, иногда напоминает фурункул с воспалительной реакцией окружающих тканей, но малоболлезненный. Спустя 1–2 нед. начинается центральный некроз лейшманиом, образуются различной формы язвы диаметром до 10–15 см и более, с подрытыми краями, обильным серозно-гнойным, часто сукровичным экссудатом, болезненные при пальпации.

Вокруг первичной лейшманиомы часто возникают обильные мелкие узелки — бугорки обсеменения, которые затем превращаются в язвочки, сливающиеся в язвенные поля. Лейшманиомы при сельском лейшманиозе обычно множественные и локализуются чаще на открытых частях тела: нижние и верхние конечности, лицо. Через 2–6 мес. начинается регенерация язвы. С момента появления папулы до формирования рубца проходит не более 6–7 мес. Часто развиваются лимфангиты (определяются в виде узловатых безболезненных тяжей), лимфадениты, которые могут изъязвляться и рубцеваться.

Изредка возникает туберкулоидный лейшманиоз кожи, протекающий годами. Описаны также лепроматоидная и промежуточная формы лейшманиоза. Диффузно-инфильтрирующая лейшманиома практически не встречается. Присоединение другой микробной флоры осложняет течение кожного лейшманиоза и задерживает выздоровление.

Диагностика. При зооножном лейшманиозе в язвах содержится мало лейшманий, поэтому необходимы повторные поиски возбудителя в отделяемом язв, соскобах и биоптатах кожи.

Прогноз и лечение зоонозного лейшманиоза аналогичны антропонозному.

Профилактика. С целью профилактики используются различные способы истребления диких пустынных грызунов. Борьба с москитами проводится по тем же принципам, что и при антропоножном кожном лейшманиозе. Прививки живой культуры *L. major* проводят в осенне-зимний сезон (за 3 мес. до выезда лиц в эндемичный по зоонозному кожному лейшманиозу очаг); развивается прочный пожизненный иммунитет.

Суданский кожный лейшманиоз (египетский кожный лейшманиоз, нодулярный кожный лейшманиоз)

Этиология. Возбудитель — *L. nilotica*, отличается от возбудителей других типов кожного лейшманиоза антигенным строением.

Эпидемиология. Распространен в Египте, Судане, Кении, Сомали, Чаде, Ливии, Уганде. Начальные стадии сходны с зоонозным кожным лейшманиозом. При суданской форме лейшманиомы превращаются в келоидоподобные узлы, существующие неопределенно долго. Регионарные лимфатические узлы и сосуды не изменяются.

Диагностика, прогноз, лечение, профилактика такие же, как при других типах кожного лейшманиоза.

2.1.13.1.2. Кожный лейшманиоз Нового Света

Этиология. Возбудителями кожного лейшманиоза Нового Света (американский кожный лейшманиоз) являются:

- *L. mexicana* (5 подвидов): *L. m. mexicana*, *L. amazonensis*, *L. m. pifanoi*, *L. m. garnhami*, *L. m. venezuelensis*;
- *L. brasiliensis* (3 подвида): *L. b. brasiliensis*, *L. b. guyanensis*, *L. b. panamensis*;
- *L. peruviana*.

Эпидемиология. Большинство форм этого заболевания является природно-очаговыми зоонозами. Источниками и резервуаром возбудителей могут быть грызуны, сумчатые, многие дикие и домашние животные. Основные переносчики — москиты из родов *Lutzomyia* и *Psychodopygus*, нападают на человека в дневные часы. Болезнь распространена преимущественно в сельских районах. Максимальное число случаев заболевания приходится на сезон дождей. Восприимчивость всеобщая (болеют лица всех возрастов, как местные, так и приезжие). Регистрируется в странах Латинской Америки, в южных районах США.

В Бразилии (бассейн р. Амазонки) выделена *L. mexicana amazonensis*, поражающая преимущественно диких животных (крысы, мыши, опоссумы, лисы, паки), которые обитают в лесных районах вдоль рек и в заболоченных местностях. Человек включается в эпидемический процесс крайне редко. В случае заражения заболевание у человека протекает очень тяжело, в 30 % случаев не поддается лечению; протекает в форме диффузного кожного лейшманиоза и приводит к обезображиванию. В остальных случаях кожные язвы локализуются преимущественно на нижних конечностях, регрессируют самостоятельно.

L. mexicana pifanoi, обнаруженная в лесах Венесуэлы, вызывает у человека неизлечимую обезображивающую форму диффузного кожного лейшманиоза. Заражение происходит в местах обитания лесного грызуна рода *Heteromys*.

Патогенез. Патогенез во многом сходен с кожным лейшманиозом Старого Света. Отмечается более глубокое поражение кожи и нередко распространение патологического процесса на слизистые оболочки (до подслизистой основы) носа, рта, глотки, гортани, реже — половых органов. Иммуитет нестойкий и ненапряженный.

Клиника. Инкубационный период продолжается от 2–3 нед. до 1–3 мес. Принципиальных различий в клинической картине кожных поражений при лейшманиозе Нового и Старого Света нет.

Особенностью кожного лейшманиоза Нового Света является частое вовлечение в патологический процесс слизистых оболочек, которые поражаются обычно через 1–2 года после развития язв на коже. Язвенно-некротические изменения на слизистых обо-

лочках приводят к глубокой деформации носа, ушей, носовой части глотки, дыхательных путей, половых органов, уродующих и инвалидизирующих больных.

Известно несколько форм кожного лейшманиоза Нового Света, которые имеют ряд клинико-эпидемиологических особенностей и вызываются определенными видами лейшманий.

Мексиканский кожный лейшманиоз (возбудитель — *L. mexicana mexicana*) характеризуется доброкачественным, но затяжным течением и редким поражением слизистых оболочек. Образующаяся язва (язва чиклери) безболезненна, в большинстве случаев единична, у 60 % больных локализуется на ушной раковине, при прогрессировании процесса вызывает ее деструкцию. Чаще язва заживает спонтанно в течение нескольких месяцев.

Резервуары и источники инвазии — различные виды крыс и мышей, обитающих в густых влажных низинных тропических лесах. Заболевание встречается в северной части Центральной Америки (Мексика, Гватемала, Гондурас).

Кожный лейшманиоз ута (возбудитель — *L. peruviana*) характеризуется доброкачественным течением. Обычно одиночные безболезненные язвы заживают в течение 4–12 мес. без лечения. Слизистые оболочки поражаются редко, не вызывая тяжелых разрушений тканей. Встречается в сухих и горных районах (северные склоны Анд в Перу и Аргентине, в Боливии), главным образом у детей, которые являются источником и резервуаром инвазии. Другим резервуаром возбудителя могут быть больные собаки.

Еще одна форма кожного лейшманиоза вызывается *L. garnhami*. Заболевание встречается в высокогорных районах (800–1800 м над уровнем моря) западной части Венесуэлы как в сельской местности, так и в городах. Течение язв доброкачественное, выздоровление спонтанное, продолжается около полугода.

Гвианский кожный лейшманиоз (возбудитель — *L. braziliensis guyanensis*), известен как «лесной пиан», «лесная фрамбезия». Протекает иногда с поражением слизистых оболочек, но без тяжелых и опасных осложнений, сравнительно доброкачественно. Заживление безболезненных, как правило, единичных сухих язв происходит спонтанно в течение 9 мес. В редких случаях *L. b. guyanensis* распространяются лимфогенно, при этом образуются новые язвы с благоприятным исходом.

Резервуаром возбудителя служат щетинистые крысы, обитающие в лесах северных районов Южной Америки (Гайана, Суринам, Панама).

Панамский кожный лейшманиоз (возбудитель — *L. brasiliensis panamensis*) — одна из наиболее тяжелых и самых распространенных форм кожного лейшманиоза Нового Света. Регистрируется в большинстве стран Центральной Америки. Заражение происходит в лесных массивах, где обитают обезьяны, ленивцы, цепкохвостый медведь, коати, колючий перогнат, хлопковые крысы, являющиеся резервуаром возбудителя.

Спонтанного заживления язв при этом заболевании не бывает, нередко наблюдается лимфогенная диссеминация с образованием «дочерних» лейшманиом. Поверхность язв влажная, мокнущая, легко инфицируется, они нередко болезненны, особенно в случае локализации вокруг рта.

Кожно-слизистый лейшманиоз Нового Света (возбудитель — *L. braziliensis brasiliensis*). Резервуарами возбудителя служат лесные крысы и мыши. Заболевание распространено в западных и северных районах Южной Америки, Бразилии, встречается в некоторых странах Центральной Америки.

Кожно-слизистый лейшманиоз протекает тяжелее, чем другие формы кожного лейшманиоза. По внешнему виду кожные язвы похожи на язвы, вызванные другими представителями рода *L. b. brasiliensis*, но обычно крупнее, а иногда и болезненнее.

У большинства больных в отсутствие лечения кожные язвы длительно (более года) не заживают. Разрушение тканей обусловлено гиперчувствительностью к антигенам лейшманий.

Наиболее тяжело заболевание протекает при одновременном поражении слизистых оболочек (90 % случаев) и образованием кожных язв. Значительно чаще слизистые оболочки поражаются через несколько лет после заживления кожных язв (эспундия). Прогрессирующее специфическое разрушение слизистых оболочек носа («нос тапира»), мягкого нёба, глотки, гортани, трахеи приводит к появлению клинической симптоматики, которая утяжеляется присоединением разнообразной вторичной инфекции. Описаны летальные исходы эспундии, чаще всего от бронхопневмоний, которые не поддаются лечению. При относительно благоприятном течении заболевания и проведении специфического лечения возможно выздоровление больных, однако при этом остаются обезображивающие лицо рубцы, а также тяжелые последствия в виде разрушения носовой перегородки, голосовых связок.

Диффузный кожный лейшманиоз (*L. m. pifanoi*) рассматривается как вариант течения заболевания, а не его отдельная форма. Встречается сравнительно редко, главным образом у людей с отягощенным преморбидным фоном, иммунной недостаточностью.

Диффузный кожный лейшманиоз, вызываемый *L. aethiopica* (эфиопский кожный лейшманиоз), встречается в горных районах Эфиопии и Кении. Резервуар возбудителей — даманы двух родов: *Procavia* и *Heterohyrax*. Человек включается в эпидемический процесс редко, при нападении инвазионных moskitov этих родов на территории обитания даманов.

Течение заболевания длительное (несколько лет), без тенденции к спонтанному выздоровлению. Инфильтративные высыпания на коже носят генерализованный характер, практически никогда не изъязвляются, но и не рассасываются. Терапия в большинстве случаев неэффективна; некоторым больным помогает пентамидин и амфотерицин В.

Диффузный кожный лейшманиоз, вызываемый *L. mexicana pifanoi*, встречается в Венесуэле. Основной резервуар возбудителей — лесной грызун рода *Heteromys*. При случайном заражении человека кожные изменения сравнительно хорошо поддаются обратному развитию под влиянием пентостамов.

Диффузный кожный лейшманиоз, вызываемый *L. mexicana amazonensis*, наблюдается в некоторых районах Бразилии. Резервуары возбудителя — различные виды диких млекопитающих. Человек заражается случайно при нахождении в биотопах этих животных (выблоченные леса) в определенное время года. Считается, что основные переносчики (*Lutzomyia flaviscutellata*) на человека практически не нападают, что делает это заболевание сравнительно редким. Поддержанию заболеваемости в человеческой популяции, вероятно, способствует передача лейшманий москитами, инфицированными при нападении на больного человека.

Прогноз при тяжелом течении заболевания может быть неблагоприятным, особенно в случае присоединения вторичной инфекции.

Диагностика. Принципы диагностики такие же, как при кожном лейшманиозе Старого Света. Проводят биопсии тканей с целью поиска амастигот. Используется внутрикожная проба Монтенегро (с лейшманином), которая, как правило, отрицательная, что объясняется отсутствием иммунного ответа на антигены лейшманий. Из серологических реакций используется РНИФ, реже ИФА.

Лечение. Наряду с общей терапией (см. табл. 2.6), применяемой при тяжелых формах кожного лейшманиоза Старого Света, обязательно включают препараты сурь-

мы — глюкантим (меглумин). Химиотерапия лейшманиоза с поражением слизистых оболочек не дает положительного эффекта. При необходимости применяют хирургическое лечение (косметические, пластические операции).

При диффузном кожном лейшманиозе, вызываемом *L. mexicana amazonensis*, химиотерапия неэффективна, применяются симптоматические средства, частые горячие ванны на протяжении нескольких месяцев.

Профилактика. Профилактические мероприятия представляют трудности, т. к. предполагают оздоровление природных очагов, борьбу с грызунами и другими резервуарами лейшманий, москитами. Специфическая профилактика не разработана. Применяют введение БЦЖ с убитыми промастиготами, а также вакцинацию рекомбинантной БЦЖ, содержащей поверхностный антиген лейшманий.

2.1.13.2. Висцеральный лейшманиоз

Определение. Висцеральный лейшманиоз (индийский или восточноафриканский висцеральный лейшманиоз и др.) — инфекционное заболевание из группы протозоозов с трансмиссивным механизмом передачи, характеризующееся поражением внутренних органов, клеток красного ростка кроветворения.

Этиология. Висцеральный лейшманиоз (кала-азар) вызывается многими вариантами *L. donovani*. Различают средиземноморско-среднеазиатский (детский) лейшманиоз, индийский, восточноафриканский и висцеральные лейшманиозы Китая, Южной Америки.

Эпидемиология. Источник инвазии — больной человек. Переносчики — самки москитов.

Патогенез. В месте укуса москита возникает первичный аффект, состоящий из макрофагов, ретикулярных и других разновидностей клеток. Из места первичного размножения лейшмании заносятся в регионарные лимфатические узлы, а затем в клетки системы мононуклеарных фагоцитов, расположенные в селезенке, печени, костном мозге и других органах. В этой системе наряду с пролиферативными происходят процессы дистрофии и некроза, что приводит к увеличению размеров внутренних органов и нарушению их функций.

Клиника. Инкубационный период при висцеральном лейшманиозе продолжается от 3 нед. до 3 лет (чаще несколько месяцев). На месте укуса москита образуется первичный очаг — гистиоцитомы, из которого лейшмании разносятся лимфой и кровью в лимфоидные органы, костный мозг. Заболевание начинается постепенно, первые проявления болезни обычно остаются незамеченными. Нарастает общая слабость, появляется лихорадка, которая часто бывает волнообразной. Отмечается бледность кожи вследствие анемизации, кожа может быть темной за счет поражения надпочечников, иногда наблюдается геморрагическая сыпь. При индийском и африканском лейшманиозах нередко наблюдается гиперпигментация кожи. Состояние больных прогрессивно ухудшается, они худеют, нарастает анемия, лейкопения, выявляется значительное увеличение печени (до пупочной линии) и селезенки (до полости малого таза). В крови — лейкопения, анемия, агранулоцитоз, тромбоцитопения, повышение СОЭ, уменьшение содержания альбуминов и повышение уровня глобулинов.

Принципы диагностики и лечения такие же, как и при кожных формах лейшманиоза.

Профилактика. Выявление, изоляция и лечение больных. Защита населения от нападения moskitov (использование репеллентов, москитных сеток, обработка помещений эффективными инсектицидами). Уничтожение мест выплода moskitov в населенных пунктах и их окрестностях, поддержание должного санитарного порядка на территории населенных пунктов. С целью химиопрофилактики возможно использование хлорида в возрастной дозировке 1 раз в неделю. Санитарно-просветительная работа.

2.2. Гельминтозы

Гельминтозы относятся к числу наиболее широко распространенных заболеваний человека. Согласно материалам ВОЗ, более трети населения мира заражено гельминтозами. Наибольшее распространение гельминтозы получили в зоне тропического и субтропического пояса, однако и в других регионах мира имеет место высокая заболеваемость.

В последние годы вновь наблюдается тенденция к увеличению пораженности некоторыми гельминтозами, прежде всего нематодозами (энтеробиоз и аскаридоз), растет число больных токсокарозом, трихинеллезом; не улучшается эпидемическая обстановка в очагах распространения биогельминтозов — описторхоза, диффилоботриоза, тениидозов, эхинококкозов.

Для гельминтозов характерно сравнительно медленное развитие болезни, хроническое течение, нередко с длительной компенсацией. Более выраженные патологические изменения вызывают личиночные и развивающиеся стадии гельминтов. В зависимости от локализации возбудителя различают гельминтозы просветные и тканевые. К последним относятся такие болезни, как шистосомозы, филяриатозы, эхинококкозы, парагонимоз, цистицеркоз и ряд других. При некоторых кишечных гельминтозах тканевая фаза соответствует начальному миграционному периоду болезни (аскаридоз, анкилостомидозы).

В патогенезе и клинике гельминтозов выделяют две основные фазы: острая — первые 2—3 нед. после инвазии (при тяжелом течении — до 2 мес. и более) и хроническая длительностью от нескольких месяцев до многих лет.

В острый период основной лечения является десенсибилизация и дезинтоксикация. Глюкокортикоиды применяют по показаниям только при тяжелом течении некоторых гельминтозов (трихинеллез, шистосомозы, трематодозы печени) или с целью предупреждения аллергических осложнений химиотерапии (онхоцеркоз, лоаоз). Следует учитывать, что при неправильном их использовании может произойти генерализация инвазии (стронгилоидоз) или переход острой фазы в длительно текущую подострую (описторхоз, трихинеллез и др.).

Специфическое лечение — основа борьбы с большинством гельминтозов человека. Химиотерапия гельминтозов является довольно уникальной терапевтической проблемой и отличается от таковой при бактериальных, вирусных и грибковых заболеваниях. Большинство чувствительных к химиотерапии гельминтов — это взрослые стадии развития с довольно медленно протекающими биосинтетическими процессами. Кроме того, гельминты не могут синтезировать сложные молекулы *de novo*, вследствие чего они устойчивы к действию ингибиторов роста. Но гельминты чувствительны к веществам, влияющим на их моторную активность и реакции энергетического обмена. Анализ данных по механизму действия большинства антигельминтиков показывает, что в основном их активность связана с нарушением двух вышеуказанных функций.

2.2.1. Нематоды

2.2.1.1. Филяриатозы

Филяриатозы — группа тропических гельминтозов, вызываемых нематодами семейства *Filariidae*, характеризуются трансмиссивным путем передачи, крайне медленным развитием и длительным течением. Взрослые гельминты паразитируют в лимфатических сосудах, соединительной ткани подкожной клетчатки и стенок полостей тела; личинки (микрофилярии) циркулируют в крови или концентрируются в поверхностных слоях кожи. Промежуточные хозяева (переносчики филярий) — различные кровососущие насекомые (комары, слепни, мошки, мокрецы).

Основные филяриатозы человека — вухерериоз, бругиоз, лоаоз и онхоцеркоз. Наиболее распространенными являются лимфатические филяриатозы (вухерериоз и бругиоз), онхоцеркоз и лоаоз.

2.2.1.1.1. Вухерериоз

Определение. Вухерериоз — антропонозный хронический биогельминтоз из группы филяриатозов с трансмиссивным механизмом передачи, характеризуется в начальной стадии лихорадкой, лимфаденитом, ретроградным лимфангитом конечностей, орхитом, фуникулитом и абсцессами в основном аллергической природы, а также развитием слоновости конечностей, грудных желез, хилурией или гидроцеле.

Этиология. Возбудители вухерериоза — нитевидные нематоды *Wuchereria bancrofti* молочно-беловатого цвета. Длина самки паразитов 60–100 мм, ширина 0,2–0,3 мм. Самцы достигают в длину 40 мм, в диаметре 0,1 мм. Развитие филярий происходит со сменой хозяев, окончательный хозяин — человек и некоторые виды обезьян, промежуточные хозяева — различные виды комаров родов *Culex*, *Aedes*, *Mansonia*, *Anopheles*. Половозрелые филярии (самки и самцы) в тесном переплетении паразитируют в лимфатических узлах и сосудах.

Эпидемиология. Вухерериоз распространен в странах тропической и субтропической зон. Большая пораженность населения зарегистрирована в Экваториальной Африке, Индокитае (встречается в Индии, Китае, Японии), в странах Центральной и Южной Америки, на островах Тихого и Индийского океанов, в прибрежной зоне Австралии. По данным ВОЗ, лимфатическими филяриатозами в 80 странах тропического и субтропического пояса поражено более 120 млн человек, из них вухерериозом — около 90 %. В эндемичных очагах клиническая симптоматика обычно появляется у детей 3–4 лет, с возрастом инфицированность жителей эндемичных районов прогрессивно возрастает.

Естественная восприимчивость людей высокая. В эндемичных районах зараженность колеблется от 1 до 60 %, клинические проявления наблюдаются только у 1–14 % инфицированных.

Патогенез. Филярии являются живородящими нематодами, рожают личинок — микрофилярий, которые в организме человека не меняются морфологически и не растут. Микрофилярии имеют длину 0,127–0,32 мм, ширину 0,005–0,1 мм. Личинки мигрируют в кровяное русло, где их поведение характеризуется определенной цикличностью, связанной с физиологическим биоритмом хозяина. В дневное время

они находятся в сосудах внутренних органов, а в ночное мигрируют в периферические кровеносные сосуды. Такая особенность жизненного цикла микрофилярий имеет большое биологическое и эпидемиологическое значение, т. к. в ночное время суток проявляется наибольшая активность промежуточных хозяев — специфических переносчиков данного вида филарий — комаров рода *Culex*, *Aedes*, *Mansonia*, *Anopheles*.

По терминологии, принятой Комитетом экспертов по филариатозам ВОЗ, выделяют периодичный и субпериодичный штаммы микрофилярий. Микрофилярии *Wuchereria bancrofti* периодического штамма (*Microfilaria nocturna*) днем находятся в сосудах легких, а ночью продвигаются в периферические сосуды. Микрофилярии *Wuchereria bancrofti* субпериодичного штамма, выявленного на островах бассейна Тихого океана (получившего название *W. pacifica*), находятся в периферической крови круглосуточно, но днем число их заметно возрастает. Переносчиком и промежуточным хозяином этих штаммов являются комары рода *Aedes*, которые нападают на человека и питаются кровью в любое время суток.

Клиника. Инкубационный период у коренных жителей эндемичных зон продолжается 12–18 лет, у вновь прибывших он, как правило, составляет 3–6 мес., но может затягиваться до года и более. Клинически разграничивают две стадии болезни — острую и хроническую.

Острая стадия заболевания характеризуется аллергическими реакциями (уртикарные высыпания на коже). В последующем на коже, особенно на руках, появляются болезненные элементы типа экссудативной эритемы, увеличиваются лимфатические узлы в паховых областях, на шее и в подмышечных впадинах, часто возникают болезненные лимфангиты, фуникулит, орхиэпидидимит, синовит с исходом в фиброзный анкилоз, у женщин — мастит. Явления лимфангита склонны рецидивировать с частотой приступов от 1–2 в год до нескольких атак в месяц. Как правило, приступы сопровождаются лихорадкой, отеком нижних конечностей, мошонки, полового члена. Для вухерериоза характерна лихорадка, нередко бронхиальная астма и бронхопневмония. При длительном рецидивирующем течении фуникулита и орхиэпидидимита возникает гидроцеле. Водянка оболочек яичка в эндемичных районах регистрируется у 40–60 % взрослых мужчин, инфицированных *Wuchereria bancrofti*. Общее количество больных, страдающих гидроцеле филариатозной этиологии, достигает 27 млн человек.

Через 5–7 лет после заражения болезнь вступает во вторую стадию, которая характеризуется, в основном, поражениями кожных и глубоких лимфатических сосудов с развитием варикозного расширения, нарушением лимфотока, разрывами этих сосудов. Появляются болезненные лимфангиты с регионарным лимфаденитом. В этот период в течение нескольких дней у больного отмечается выраженная общая интоксикация на фоне высокой температуры тела и сильной головной боли. Часто наблюдается рвота, иногда — делириозное состояние. Приступ обычно заканчивается обильным потоотделением. В результате разрывов лимфатических сосудов происходит истечение лимфы и уменьшение интенсивности лимфаденита.

В 95 % случаев развивается слоновость нижних конечностей, несколько реже — верхних конечностей, половых органов, отдельных участков туловища и очень редко лица. По данным ВОЗ, около 15 млн человек страдают элевантиазом, обусловленным филариатозом. Клинически слоновость проявляется сравнительно быстро прогрессирующим лимфангитом с присоединением дерматита, целлюлита. Кожа со временем покрывается бородавчатыми и папилломатозными разрастаниями, появляются участки экземоподобного изменения кожи, незаживающие язвы. Ноги достигают огромных

размеров, приобретают вид бесформенных глыб с толстыми поперечными складками пораженной кожи. Масса мошонки нередко составляет 4–9 кг, а в отдельных случаях — до 20 кг. При слоновости лица чаще поражается верхнее веко.

Фазы относительного благополучия периодически сменяются очередными обострениями болезни. На месте лимфангитов остаются плотные тяжи, пораженные лимфатические узлы также подвергаются фиброзному уплотнению. Часто параллельно развивается так называемый лимфоскروتум (хилезное пропитывание *tunica vaginalis*) и хилурия — выделение молочно-белой мочи, обусловленное закупоркой и разрывом лимфатических сосудов почек, мочевого пузыря или сосудов верхней части брюшной полости и попаданием лимфы в органы мочевыделения. Присутствие в моче крови наряду с лимфой связано с разрывами мелких кровеносных расширенных лимфатических сосудов.

В хронической стадии вухерериоза вокруг погибших гельминтов в подкожной клетчатке, мышцах, половых органах, полостях суставов, плевры, в брюшной полости иногда формируются асептические абсцессы. Присоединение патогенной микрофлоры приводит к развитию гнойных абсцессов, перитонита, эмпиемы, гнойных артритов.

Тропическая легочная эозинофилия наблюдается примерно у 1 % пораженных *Wuchereria bancrofti*. Данный синдром связан с повышенной реактивностью легких и ретикулоэндотелиальной системы на микрофилярии. В таких случаях в сосудах легких наблюдается гибель микрофилярий, а в периферической крови они отсутствуют. Клинически данное состояние проявляется ночными приступами кашля, затруднением дыхания, бронхоспазмом, умеренной лихорадкой. Кашель непродуктивный, но в скудном отделяемом может присутствовать кровь. Рентгенологически в легких обнаруживаются множественные небольшие очаги инфильтрации, усиление сосудистого рисунка. В крови — гиперэозинофилия.

Д и а г н о с т и к а. Вухерериоз диагностируется на основании обнаружения микрофилярий в крови при просмотре толстой капли или мазка, окрашенного по Романовскому—Гимзе, после предварительной фильтрации или центрифугирования крови. В ряде случаев с целью оптимизации лабораторной диагностики применяют дневной провокационный тест с диэтилкарбамазином. Для этого обследуемый принимает внутрь диэтилкарбамазин в дозе 2–8 мг/кг, и через 30–60 мин кровь исследуют. При низкой микрофиляриемии не удастся обнаружить личинки, однако тест расценивается положительным при появлении у пациента в течение 2–24 ч после приема препарата аллергических реакций.

Л е ч е н и е. При данной патологии радикальное лечение обеспечивается применением препаратов, действующих не только на микрофилярии, но и на взрослые особи, т. к. в организме человека паразитируют как зрелые филярии в лимфатических сосудах и соединительной ткани, так и личинки (микрофилярии) в крови, лимфе или тканях хозяина. Основным микрофилярицидом является диэтилкарбамазин (ДЭК, дитразин, локсуран, гетразан, нотезин, баноцид). Данный препарат частично подавляет продукцию личинок при вухерериозе и бругиозе, активен при лоаозе (табл. 2.7). Эффективность препарата определяют по исчезновению из крови микрофилярий и клиническим проявлениям болезни.

При применении диэтилкарбамазина относительно часто (обычно в первые 3 дня приема) наблюдаются побочные явления, такие как кожный зуд, появление или усиление кожных высыпаний, реже — кашель, эозинофильные инфильтраты, лимфаденопатии, иногда увеличение печени и селезенки. В связи с этим в первые дни лечения препарат назначают в сниженных, постепенно возрастающих дозах и в сочетании с антигистаминными препаратами.

Таблица 2.7

Этиотропная терапия при филяриатозах

Заболевание, возбудитель	Терапия выбора	Терапия резерва
Бругиоз Нитевидные нематоды <i>Brugia malayi</i> и <i>B. timori</i>	Диэтилкарбамазин (дитразин, гетразан, нотезин, баноцид) 1-й день 0,05 г внутрь после еды, 2-й день 0,05 г, 3-й день 0,1 г, 4–21-й дни 2 мг/кг; курс 21 день	
Вухерериоз (филяриатоз Банкрофта) Нитевидные нематоды <i>Wuchereria bancrofti</i>	Диэтилкарбамазин (дитразин, гетразан, нотезин, баноцид) 1-й день 0,05 г внутрь после еды, 2-й день 0,05 г, 3-й день 0,1 г, 4–21-й дни 2 мг/кг; курс 21 день	
Лоаоз Нематода <i>Loa Loa</i> (глазная филярия)	Диэтилкарбамазин (дитразин, гетразан, нотезин, баноцид) 1-й день 0,05 г внутрь после еды, 2-й день 0,05 г, 3-й день 0,1 г, 4–21-й дни 2 мг/кг; курс 21 день. Для профилактики — диэтилкарбамазин 0,3 г в неделю. Взрослых гельминтов удаляют хирургическим путем	
Мансонеллезы Мансонеллез Нематода <i>Mansonella ozzardii</i> Акантохейлонематоз Дипеталонематоз <i>D. streptocerca</i> Мелкие филярии <i>Di-petalonema (Acantho-cheilonema) perstans</i>	Ивермектин (мектизан) 150 мкг/кг внутрь Диэтилкарбамазин (дитразин, гетразан, нотезин, баноцид) 1-й день 0,05 г внутрь после еды, 2-й день 0,05 г, 3-й день 0,1 г, 4–21-й дни 2 мг/кг; курс 21 день	Мебендазол 0,1 г внутрь, 30 дней
Онхоцеркоз Нитевидный гельминт <i>Onchocerca volvulus</i>	Ивермектин (мектизан) 150 мкг/кг внутрь, повторять через каждые 6 мес., возможно, в течение 10–15 лет	Сурамин (антрипол, моранил, германин). Вводят внутривенно в виде 10% раствора на дистиллированной воде или физиологическом растворе, 10 дней. Сначала вводят 1 мл раствора. В отсутствие побочных реакций вводят 1 раз в неделю 1 г (10 мл) препарата. Курс лечения — 5–6 инъекций, не считая первой пробной. Затем снова курс дитразина (200–250 мг/сут внутрь, 10 дней)

Профилактика. Выявление, изоляция и лечение больных. Защита населения от нападения комаров (применение репеллентов, защитной одежды, пологов, засетчивание окон, дверей, обработка помещений эффективными инсектицидами). Уничтожение мест выплода комаров (обработка инсектицидами), санитарное благоустройство городов и поселков, оборудование на их территории системы водоснабжения и канализации. С целью химиопрофилактики возможно использование диэтилкарбамазина — по 2 мг/кг 3 раза в сутки в течение 1 дня 1 раз в год. Санитарно-просветительная работа.

2.2.1.1.2. Бругиоз

Определение. Бругиоз — антропонозный и зоонозный природно-очаговый хронический биогельминтоз из группы филяриатозов с трансмиссивным механизмом передачи, характеризуется преимущественным поражением лимфатической системы.

Этиология. Возбудитель бругиоза — нитевидные нематоды *Brugia malayi* и *B. timori*, имеющие морфологическое сходство с *Wuchereria bancrofti*. Длина самки паразитов до 60 мм, ширина 0,2–0,3 мм, самцы короче и достигают в длину 22–25 мм, в диаметре 0,09 мм. *B. malayi* и *B. timori* являются живородящими нематодами, рожают личинок — микрофилярий. В зависимости от периодичности появления микрофилярий в периферической крови выделяют два штамма паразита: с ночной периодичностью и ночной субпериодичностью. Микрофилярии имеют длину 0,127–0,32 мм, ширину — 0,005–0,1 мм. Развитие филярий происходит со сменой хозяев, при этом круг окончательных хозяев шире, чем у вухерерий, ими являются человек, некоторые виды обезьян, домашние и дикие кошки, некоторые виды ящеров. Необходимо отметить, что для штаммов с ночной периодичностью человек — единственный окончательный хозяин. Промежуточными хозяевами при бругиозе являются различные виды комаров родов *Culex*, *Aedes*, *Mansonia*, *Anopheles*.

Эпидемиология. Бругиоз распространен в странах Юго-Восточной Азии. Эндемичными по данному заболеванию являются Шри-Ланка, Юго-Восточная Индия, Индонезия, Индокитай, Китай, Малайзия, Филиппины. Бругиоз регистрируется на территориях Центрального и Северного Китая, Кореи.

Патогенез. При укусе зараженного комара инвазионные формы микрофилярий попадают в кожу, активно внедряются в кровеносное русло и током крови заносятся в ткани. Личинки мигрируют в кровяное русло, где их поведение характеризуется определенной цикличностью, связанной с физиологическим биоритмом хозяина. Превращение микрофилярий в половозрелые формы происходит спустя 3–18 мес. после попадания их в организм человека. Продолжительность жизни половозрелых *B. malayi* и *B. timori* в организме хозяина в среднем составляет 17 лет, иногда может достигать 40 лет. Микрофилярии живут, как правило, не более 70 дней.

Клиника. Инкубационный период составляет 2–3 мес. Клиническая симптоматика сходна с вухерериозом. На ранних стадиях заболевания в клинической картине доминируют симптомы общей сенсibilизации и местные аллергические реакции (лихорадка, крапивница, кожный зуд, невралгия, эозинофилия, лимфангиты). В поздний период болезни (через 3–7 лет) развиваются отеки кожи и подкожной клетчатки, связанные с поражением лимфатической системы. Отличительной особенностью бругиоза является то, что при данном гельминтозе гранулематозный лимфангиит и лимфаденит развиваются не только на нижних, но и на верхних конечностях. Однако элевантиа-

зом поражаются в основном нижние конечности. Инфицирование субпериодичными штаммами часто приводит к тяжелому течению заболевания с выраженными аллергическими проявлениями.

Диагностика. Принципы лабораторной диагностики аналогичны методам, применяемым при вухерериозе.

Лечение. Химиотерапия при бругиозе аналогична методам этиотропной терапии, применяемой при вухерериозе (см. табл. 2.7).

Профилактика такая же, как и при вухерериозе.

2.2.1.1.3. Лоаоз

Определение. Лоаоз — антропонозный хронический биогельминтоз из группы филяриатозов с трансмиссивным механизмом передачи, характеризуется отеком мягких тканей, поражением конъюнктивы, серозных оболочек и половых органов.

Этиология. Возбудителем является белая полупрозрачная нитевидная нематода вида *Loa loa*. Длина самки паразита составляет 50–70 мм, ширина — 0,5 мм. Самцы короче и достигают в длину 30 мм, в диаметре 0,43 мм. Микрофилярии имеют длину 0,25–0,3 мм.

Эпидемиология. Лоаоз регистрируется только в лесной зоне Западной и Центральной Африки (в полосе от 8° с. ш. до 5° ю. ш.). Наибольшая зараженность населения отмечается в Нигерии, Камеруне, Габоне, Заире. В населенных пунктах долины реки Конго лоаозом поражено до 75–90 % населения.

Резервуаром инфекции, окончательным хозяином является зараженный человек, промежуточным — слепни рода *Chrysops* (*Chrysops dimidiata*, *Chrysops silacea*). Механизм передачи гельминта — трансмиссивный. Передача осуществляется слепнями рода *Chrysops*, которые вместе с кровью зараженного человека заглатывают микрофилярии.

Патогенез. Патогенетические факторы лоаоза такие же, как и у других лимфатических филяриатозов.

Половозрелые особи паразитируют у человека в подкожной клетчатке, серозных полостях, под конъюнктивой глаза. Последнее обстоятельство послужило основанием для названия паразита — африканский глазной червь. Взрослые особи могут паразитировать в организме ряда диких приматов, однако тождество их с глазной филярией человека не доказано.

Микрофилярии паразитируют в кровеносных сосудах, особенно в капиллярах легких. Как правило, в периферическую кровь микрофилярии поступают в дневное время, через несколько недель после заражения, чаще это происходит спустя год и более после инвазии.

Клиника. Инкубационный период обычно составляет несколько лет, изредка сокращается до 4 мес. В начальной стадии болезни доминируют аллергические проявления. У больных на коже появляется уртикарная сыпь, температура тела повышается до субфебрильных цифр. Пациентов беспокоят боль в конечностях, парестезии. Перемещение паразитов в подкожной клетчатке вызывает зуд и жжение. Характерным ранним и постоянным признаком лоаоза является калабарская опухоль — внезапно развивающийся плотный отек кожи и подкожной клетчатки, напоминающий отек Квинке. Отек может появляться на разных частях тела, но чаще на конечностях и рассасывается обычно в течение 3–5 дней, реже нескольких недель.

При проникновении паразита под конъюнктиву глаза развивается конъюнктивит с опуханием век и резкой болью. Гельминты нередко локализуются и продвигаются между конъюнктивой и склерой. Проникший в глаз паразит хорошо виден. В ряде случаев паразитов можно обнаружить и под кожей. Болевой синдром начинается с головной боли и болезненности в области уха. Затем появляется боль в глазу — от легких покалываний до нестерпимой жгучей боли. Реакция со стороны века может быть различной интенсивности — от легкого покраснения до выраженного отека. Нередко развиваются отек диска зрительного нерва, парезы ядер глазодвигательных нервов, обусловленные реакциями аллергического характера.

При попадании *Loa loa* в уретру появляются независимая от мочеиспускания боль и дизурические явления. При проникновении паразитов в ЦНС наблюдаются симптомы, характерные для энцефалита.

В местах гибели взрослых паразитов образуются абсцессы (чаще в паховой и подмышечных областях, реже в межмышечной ткани), связанные с присоединением вторичной инфекции.

В периферической крови — выраженная эозинофилия и вторичная анемия. У мужчин нередко отмечается низкий уровень тестостерона в крови и высокий уровень гонадотропина.

Течение заболевания длительное, с чередованием периодов обострений и ремиссий.

Диагностика. Лоаоз диагностируется на основании обнаружения микрофилярий в крови при просмотре толстой капли или мазка, окрашенного по Романовскому—Гимзе, после предварительной фильтрации или центрифугирования крови.

Лечение. В лечении больных лоаозом применяют диэтилкарбамазин (см. табл. 2.7). На фоне лечения диэтилкарбамазином больных лоаозом с гипермикрофиляриемией возможно развитие энцефалита. Под действием препарата происходит массивный лизис микрофилярий с высвобождением эндотоксина микрофилярий. Эти нейротропные токсины и являются причиной острого энцефалита. При развитии побочных явлений временно отменяют препарат и проводят десенсибилизирующую терапию. Детям диэтилкарбамазин назначается в суточной дозе не более 2 мг/кг в течение 10–12 дней.

Профилактика. Выявление, изоляция и лечение больных. Защита населения от нападения слепней (применение репеллентов, защитной одежды). Уничтожение мест обитания взрослых слепней (очистка берегов рек от кустарников) и мест выплода личинок (осушение либо обработка инсектицидами заболоченных мест). С целью химиопрофилактики возможно использование диэтилкарбамазина — 300 мг еженедельно. Санитарно-просветительная работа.

2.2.1.1.4. Онхоцеркоз

Определение. Онхоцеркоз («речная слепота») — антропонозный биогельминтоз из группы филяриатозов, вызываемый нитевидной нематодой *Onchocerca volvulus*, характеризуется поражением кожи, подкожной клетчатки, лимфатических узлов и глаз, вплоть до развития слепоты.

Этиология. Возбудитель заболевания — прозрачный нитевидный гельминт *Onchocerca volvulus*, длиной 19–50 мм, шириной 0,13–0,4 мм. Способность рождать микрофилярий у самок *Onchocerca volvulus* появляется через год паразитирования в организме человека. Самка в течение года производит до 2 млн микрофилярий.

Эпидемиология. Онхоцеркоз в Восточном полушарии распространен на большей части территории тропической Африки (от Анголы на западе до Танзании на востоке) и в ряде стран Восточной Африки (Судан, Уганда и др.), в Западном полушарии — в ряде стран Центральной и Южной Америки (Гватемала, Мексика, Венесуэла, Эквадор, Бразилия, Колумбия и др.). В Экваториальной Африке и Латинской Америке онхоцеркозом заражено около 13 млн человек. Всего онхоцеркозом поражено от 20 до 40 млн человек, доля ослепших в результате этого заболевания в некоторых африканских очагах достигает 30–50 % населения.

Резервуаром и окончательным хозяином при онхоцеркозе является человек, промежуточными хозяевами (переносчиками заболевания) — самки мошек рода *Simulium*. Механизм передачи — трансмиссивный, который реализуется с помощью переносчиков — мошек *Simulium ochraceum*, *S. callidum*, *S. metallicum*, *S. damnosum*, *S. neavel* и др., в организме которых микрофилярии достигают инвазионной стадии через 6–7 дней после укуса зараженного человека. Уровень численности переносчиков связан в тропиках с сезоном года и зависит главным образом от количества влаги. Онхоцеркоз распространен в лесных районах вдоль рек и ручьев.

Патогенез. Цикл развития паразита заключается в постоянном пребывании половозрелых особей у человека преимущественно под кожей, в апоневрозах мышц, надкостнице, а местом постоянного обитания микрофилярий является толща кожи, глаза, иногда слизистые оболочки, реже лимфатические узлы, внутренние органы и очень редко — кровь.

Патогенез онхоцеркоза заключается в воздействии на организм взрослых особей, локализующихся в подкожной клетчатке и под апоневрозом мышц, а также микрофилярий, концентрирующихся в поверхностных слоях кожи (вызывают ее резкие изменения: утолщение эпидермиса, депигментацию, изъязвления) и проникающих в лимфатические узлы, внутренние органы и глаза. В глазных яблоках микрофилярии вызывают воспаление, на конъюнктиве образуются узелки, возникают атрофия пигмента радужной оболочки и другие изменения, которые обуславливают тяжелые расстройства зрения вплоть до слепоты на один или оба глаза. Паразитирование микрофилярий приводит к лимфостазам в кожных покровах, воспалительной реакции, сопровождающейся уменьшением количества эластических волокон в тканях, гиперкератозом, с исходом в депигментацию, атрофию и изъязвление. Вокруг взрослых паразитов в подкожной клетчатке образуются соединительнотканые узлы — онхоцеркомы.

Клиника. Инкубационный период при онхоцеркозе варьирует от 7–14 дней до 15–18 мес.

Основным клиническим признаком заболевания является поражение кожи, лимфатической системы, глаз и образование узлов.

Первое клиническое проявление онхоцеркоза — комплекс аллергических реакций (уртикарная, эритематозно-папулезная сыпь, зуд, чаще в области бедер и голеней). Нередко наблюдается повышение температуры тела до высоких цифр — 38–39 °С. Данный симптомокомплекс обусловлен линькой личинок, т. к. микрофилярии в срезах кожи не обнаруживаются.

Поражение кожи включает в себя ряд этапов. Первый этап характеризуется папулезно-эритематозной сыпью, сопровождающейся довольно интенсивным зудом. Спустя определенное время на коже появляются гиперкератические папулы, бляшки и лихеноидные поражения в сочетании с вторичной стрептококковой инфекцией. В процессе болезни можно выделить второй этап поражения кожи, характеризующийся атрофией

эпидермиса и собственно кожи, появлением множества морщин и очагов депигментации, развитием паховой лимфаденопатии. При длительном течении болезни в поздние сроки на передней поверхности голеней, шее, спине образуются участки пятнистой депигментации, получившие название «кожа крокодила», «кожа леопарда». При интенсивном поражении микрофиляриями кожа приобретает вид слоновой, лимонной корки.

При американском варианте онхоцеркоза поражение кожи протекает по типу рецидивирующего рожистого воспаления, с лихорадкой и исходом в грубые деформирующие процессы. Постоянные обострения дерматита длительностью от нескольких дней до нескольких недель приводят к тому, что кожа на пораженных местах утолщается, становится отечной, отмечается увеличение ушных раковин, они загибаются кпереди. На шее и спине появляются участки депигментированной кожи.

Наиболее характерным признаком онхоцеркоза является наличие под кожей фиброзных узлов размером от 1–2 до 5–7 см. Узлы подвижны при пальпации, плотной консистенции, часто болезненны, становятся визуально заметными через 3–4 мес. после заражения. При африканском варианте онхоцеркоза узлы располагаются чаще всего в подкожной клетчатке локтевого и коленного суставов, встречаются также в области бедер, ребер, позвоночника и значительно реже — головы. При американском варианте онхоцеркоза узлы чаще располагаются на верхней части тела (на голове, шее, в области плечевого пояса).

При онхоцеркозе, как и при других филяриатозах, наблюдается поражение лимфатической системы, проявляющееся слоновостью мошонки, нижних конечностей, лица, гидроцеле, орхитом. В запущенных случаях у больных онхоцеркозом мужчин появляются кожные мешки, в которых находятся увеличенные склерозированные бедренные или паховые лимфатические узлы.

Поражение глаз при онхоцеркозе встречается в основном у взрослых пациентов. Появляются симптомы хронического конъюнктивита, при этом слизистая оболочка утолщается, особенно в месте перехода роговицы в склеру, где образуется валик гиперемированной конъюнктивы толщиной 2–3 мм. Ранним признаком поражения роговой оболочки являются небольшие серо-белые пятна в поверхностных слоях. У больных онхоцеркозом отмечается фотофобия, слезотечение, блефароспазм. Поражения постепенно распространяются от периферии к центру роговицы, вызывая стойкое помутнение ее с резким нарушением зрения. Паннус при онхоцеркозе часто имеет треугольную форму с основанием по периферии и вершиной у центра зрачка. Радужная оболочка часто депигментируется и атрофируется. В передней камере глаза выявляется экссудат коричневого цвета. Тяжелыми глазными осложнениями онхоцеркоза являются катаракта, глаукома, хориоретинит и атрофия зрительного нерва.

Диагностика. Диагноз подтверждается обнаружением микрофилярий в глазу с помощью роговичного микроскопа или офтальмоскопа, а также в тонком слое кожи, срезанном бритвой или дерматомом.

Лечение. Из-за возможности обострения воспалительных процессов в глазах диэтилкарбамазин противопоказан при онхоцеркозе как препарат стартовой терапии.

При онхоцеркозе препаратом выбора является ивермектин (см. табл. 2.7). Данный препарат активен в отношении микрофилярий, но не действует на зрелых гельминтов. При его назначении, в отличие от диэтилкарбамазина, не возникает обострения неврита зрительного нерва и хориоретинита, хотя возможны головная боль, лихорадка, боль в животе, миалгия, артралгия, болезненность лимфатических узлов, зуд. Тератогенным свойством данный препарат не обладает, что позволяет использовать его при беременности.

В отношении *Onchocerca volvulus* определенную активность проявляет сурамин. Преимущественно его действие направлено на взрослых филярий, однако при высоких концентрациях препарата в крови исчезают и микрофилярии. После терапии сурамином обычно назначают курс диэтилкарбамазина (см. табл. 2.7). При использовании сурамина для лечения больных онхоцеркозом также возможны осложнения, связанные с массовой гибелью микрофилярий, проявляющиеся в виде лихорадки, зуда, отека и раздражения пораженных участков кожи, папулезных высыпаний, конъюнктивита или блефарита при гибели их в глазу, внутримышечных абсцессов как следствия гибели гельминтов.

Профилактика. Выявление, изоляция и лечение больных. Защита населения от нападения мошек (применение репеллентов, защитной одежды). Уничтожение личинок мошек в местах их выплода (темефос и другие ларвициды). С целью химиопрофилактики возможно использование ивермектина — 0,2 мг/кг внутрь 1 раз в 6 мес. Санитарно-просветительная работа.

2.2.1.1.5. Мансонеллез (дипеталонематоз)

Определение. Мансонеллез — антропонозный биогельминтоз из группы филяриатозов, вызываемый нематодами *Mansonella perstans*, *Mansonella ozzardi* и *Mansonella streptocerca*, характеризуется развитием аллергических серозитов, артритов и лимфостаза.

Этиология. Возбудители мансонеллеза — прозрачные белые нематоды *M. perstans*, *M. ozzardi*, *M. streptocerca*. Самка *M. perstans* длиной 70–80 мм, толщиной 0,12–0,14 мм, самец имеет меньшие размеры (40–45×0,06–0,08 мм). Микрофилярии *M. perstans* имеют две формы — длинную (165–215×4,5–5 мкм) и короткую (90–110×4 мкм). Размеры самки *M. ozzardi* — 65–81×0,21–0,25 мкм, самца — 32×0,1 мкм, микрофилярий — 173–240×4–5 мкм. Длина *M. streptocerca* составляет около 215 мкм. При данном гельминтозе окончательным хозяином является человек, у которого взрослые гельминты паразитируют в брыжейке, паранефральных и забрюшинных тканях, перикарде. Микрофилярии (личинки) локализуются в полости сердца, в сосудах легких и селезенки. Промежуточные хозяева — кровососущие мокрецы *Clicoides austeni*.

Эпидемиология. Дипеталонематоз распространен на большей части территории тропической Африки, особенно Западной Африки, а также в Центральной и Южной Америке.

Механизм передачи — трансмиссивный, реализующийся с помощью переносчиков — мокрецов *Clicoides austeni*, в организме которых через 7–10 дней после укуса микрофилярии становятся инвазионными. Очаги заболевания связаны с районами обитания переносчиков — саванна, влажные тропические леса, банановые плантации.

Патогенез. В патогенезе дипеталонематоза можно выделить поражение лимфатической системы, связанное с нахождением в сосудистом русле микрофилярий, которые способствуют застою лимфы, расширению лимфатических сосудов пораженных органов, микроабсцедированию печени. Большое значение имеет гиперсенситилизация к продуктам жизнедеятельности гельминтов.

Клиника. В клинической картине дипеталонематоза доминируют кожный, суставной и аллергический синдромы. Больных беспокоит кожный зуд, боль в суставах и области сердца. На коже появляются характерные эритематозные или пятнисто-папулезные высыпания. Характерны лимфаденит, отек лица, конечностей, мошонки

(может развиваться гидроцеле, элифантиаз), эозинофилия. В большинстве случаев периодически возникают пароксизмы лихорадки.

Диагностика. Диагноз дипеталонематоза подтверждается путем обнаружения микрофилярий в мазках крови, где они выявляются в любое время суток.

Лечение. Препаратом выбора в лечении больных дипеталонематозом является диэтилкарбамазин (см. табл. 2.7).

Профилактика. Выявление, изоляция и лечение больных. Защита населения от нападения мокрецов (применение репеллентов, защитной одежды). Уничтожение мокрецов. Санитарно-просветительная работа. Специфической химиопрофилактики нет.

2.2.1.2. Анкилостомидозы

Определение. Анкилостомидозы — антропонозный и зоонозный геогельминтозы (анкилостомоз и некатороз), обладающие большим сходством биологии возбудителей, патогенеза и клиники и часто встречающиеся совместно. Характеризуются преимущественным поражением ЖКТ и развитием гипохромной анемии.

Этиология. Возбудители анкилостомидоза — сравнительно мелкие круглые гельминты семейства *Ancylostomatidae* (*Ancylostoma duodenale*, *Ancylostoma ceylonicum*, *Necator americanus*), бледно-розового цвета, с изогнутым в виде крючка передним концом. Продолжительность жизни анкилостом — 4–5 лет, некатора — до 15 лет. Самки анкилостом выделяют в сутки более 30 000 яиц, некатора — несколько меньше. Из попавших в почву с фекалиями яиц гельминтов при относительной влажности не менее 70 %, температуре не ниже 12–14 °С и наличии кислорода через 1–2 дня образуются личинки, которые становятся инвазивными через 7–10 дней.

Эпидемиология. Анкилостомидозы широко распространены в тропической и субтропической зонах между 45° с. ш. и 30° ю. ш., где поражено более 50 % населения. По данным ВОЗ, в мире этими гельминтами поражено более 900 млн человек. Анкилостомоз встречается на юге Европы (Италия, Португалия), в Юго-Восточной Азии; некатороз — в Восточной Африке, Южной Америке, Азербайджане, Грузии, Туркмении, на Черноморском побережье Краснодарского края Российской Федерации. В настоящее время трудно провести четкую границу ареалов двух возбудителей гельминтоза, нередко встречаются смешанные очаги анкилостомоза и некатороза. По уровню пораженности населения анкилостомидоз стоит на 2-м месте после аскаридоза, представляя важную проблему для многих стран.

Источником инвазии *A. duodenale* и *N. americanus* являются больные люди, *A. ceylonicum* — преимущественно собаки и кошки. Механизм передачи возбудителя — фекально-оральный и контактный; пути передачи — пищевой, питьевой, контактный. Заражение анкилостомозом происходит через загрязненные руки, овощи, фрукты, зелень, а некаторозом — при ходьбе босиком, лежании на земле. В субтропических зонах почва полностью очищается от личинок, поэтому заражение носит сезонный характер, в тропических районах оно может быть круглогодичным, усиливаясь в сезон дождей. Естественная восприимчивость людей высокая. Больной человек непосредственной опасности для окружающих не представляет, поскольку в момент выделения из организма яйца не обладают инвазивной способностью.

Патогенез. При заглатывании личинок человеком в кишечнике происходит их дальнейшее развитие до половозрелой стадии. При фиксации к слизистой оболочке

кишки они травмируют ткани, приводят к образованию геморрагий, эрозий, вызывают кровотечения, анемизацию, поддерживают состояние аллергии, дискинезию ЖКТ и диспепсию. Анкилостома и нектор локализуются в тонком кишечнике, главным образом в двенадцатиперстной и тощей кишке. Личинки анкилостом попадают в организм хозяина преимущественно через рот и развиваются в кишечнике без миграции. Личинки нектора при контакте с кожей человека сбрасывают покрывающий их тело чехлик и активно внедряются, проникают в кровеносные капилляры, мигрируют по большому и малому кругу кровообращения. Достигнув легких, через воздухоносные пути, гортань и глотку они через 3–5 дней попадают в пищевод и кишечник. В течение последующих 4–5 нед. гельминты достигают половой зрелости. В ряде случаев личинки могут пребывать длительное время (до 200 дней) в дремлющем состоянии в кишечнике или в мышечной ткани. В таких случаях возникают затруднения в паразитологическом подтверждении диагноза и снижается эффективность лечения. Паразитируя в кишечнике, гельминты питаются в основном кровью, нанося слизистой оболочке кишки мелкие ранения хитиновым аппаратом ротовой капсулы. Интенсивная инвазия в детском и молодом возрасте может привести к задержке физического и умственного развития, истощению и кахексии. Большинство таких случаев заканчивается летально.

Клиника. Первые проявления анкилостомидозов при перкутанной инвазии представляют собой реакцию кожи на внедрение личинок анкилостомид. В местах проникновения личинок через кожу развиваются явления дерматита, известные под названием «земляная чесотка», или «почвенный зуд». Высыпания чаще наблюдаются на стопах, в межпальцевых складках. Больных беспокоит зуд, жжение. Появляются отечность тканей, эритема, папулезные и везикулезные высыпания (диаметром 1–2 мм). Кожные проявления инвазии сохраняются около 2 нед. При повторных заражениях одного и того же лица местные поражения становятся все более тяжелыми и сопровождаются локальными отеками и образованием пузырьков на коже.

В период миграции личинок наблюдается легочный синдром (эозинофильные инфильтраты в легких и сосудистые пневмонии), протекающий с лихорадкой и высокой (до 30–60 %) эозинофилией крови. У некоторых больных диагностируются трахеиты и ларингиты, сопровождающиеся охриплостью голоса и даже афонией. В ряде случаев эти явления держатся до 3 нед. Клинические проявления заболевания в стадии миграции личинок значительно варьируют в зависимости от интенсивности инвазии и от степени резистентности организма хозяина.

Через 8–30 дней после заражения у некоторых пациентов появляется боль в животе, слюнотечение, рвота, понос и общее недомогание. Боль в эпигастриальной области у больных анкилостомидозами напоминает таковую при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Она обусловлена дуоденитом, в т. ч. эрозивным, и пилороспазмом. Чем тяжелее анемия, тем более выражен сдвиг эритроцитов в сторону микроцитоза. Анизоцитоз выражен резко, пойкилоцитоз — значительно слабее и только при анемиях средней и тяжелой степени.

Хроническое течение анкилостомидозов проявляется общей слабостью, головокружениями, снижением массы тела, болью в эпигастрии, отеками. У женщин наблюдаются нарушения менструального цикла, раннее наступление климакса, у мужчин — импотенция. Нервно-психические явления при анкилостомидозах выражаются, в первую очередь, крайней вялостью пациентов, которая переходит иногда в полную пассивность и безразличие. При более или менее интенсивных анкилостомидозах больные могут страдать сонливостью со способностью спать круглые сутки. Подавленность

психической деятельности сопровождается нередко спутанностью мыслей, забывчивостью и пр. В тяжелых случаях без лечения у больных анкилостомидозом появляются общие отеки, иногда, наоборот, больной «высыхает», за исключением вздутого живота. Наступает кахексия, которая ведет к полному маразму и смерти.

В эндемичных районах бессимптомная форма инвазии многократно превосходит по частоте манифестные формы анкилостомидоза.

Диагностика. Лабораторная диагностика основана на обнаружении в свежих фекалиях, иногда в дуоденальном содержимом яиц анкилостомид флотационными методами. Видовая идентификация анкилостомид проводится методом культивирования личинок.

Лечение. При тяжелых формах анемии, развивающейся у больных анкилостомидозами (гемоглобин менее 40 %), вначале назначается противоанемическая терапия, а затем — дегельминтизация (табл. 2.8).

Таблица 2.8

Этиотропная терапия при анкилостомидозах

Заболевание, возбудитель	Терапия выбора	Терапия резерва
Анкилостомоз <i>Ancylostoma duodenale</i> , <i>A. ceylanicum</i>	Мебендазол (вермокс) по 0,1 г 2 раза в сутки в течение 3 дней. Противопоказан при беременности, грудном вскармливании, детям до 2 лет	Левамизол (декарис) по 0,1 г 2 раза в сутки, 3 дня
Некатороз <i>Necator americanus</i>	Альбендазол 0,4 г внутрь 1 раз, наиболее эффективен в личиночной стадии. Противопоказан при беременности, грудном вскармливании, детям до 2 лет. Пирантел (антиминт) 10 мг/кг внутрь, 3 дня	Битосканат (жонит) 3 капс. после еды однократно Нафтамон 5 г натошак за 1–2 ч до завтрака однократно

ВОЗ представила данные, свидетельствующие о возможности развития резистентности у кишечных нематод к антигельминтикам (в частности, при некаторозе к мебендазолу и при анкилостомозе к пирантелу). Поэтому стратегия и тактика химиотерапии должны быть направлены на то, чтобы предотвратить развитие химиорезистентности. Следует применять наиболее эффективные антигельминтные средства и таким образом, чтобы риск развития химиорезистентности был минимальным. При назначении недостаточно эффективных препаратов в популяции гельминтов происходит отбор особей, имеющих резистентность к определенным препаратам или к группе препаратов сходной химической структуры. Идеальный антигельминтик должен быть высокоэффективным, хорошо переноситься больными и иметь низкую стоимость. Его антигельминтный спектр должен включать наиболее распространенные гельминтозы человека.

Профилактика. Выявление и лечение больных. Соблюдение правил личной гигиены, тщательная обработка овощей и фруктов, предотвращение загрязнения окружающей среды испражнениями, обезвреживание нечистот. Ношение обуви и предохранение от контактов обнаженных участков тела с почвой на эндемичной территории. Санитарно-просветительная работа.

2.2.1.3. Ангиостронгилез

Определение. Ангиостронгилез — зоонозный природно-антропоургический биогельминтоз, вызываемый круглым гельминтом *Angiostrongylus costaricensis*, характеризуется абдоминальным синдромом, лихорадкой и эозинофилией.

Этиология. *Angiostrongylus costaricensis* — нематода длиной 20–33 мм, облигатный паразит крыс и других грызунов, которые являются естественными окончательными хозяевами. Промежуточные хозяева — пресноводные и наземные моллюски (*Vaginulus plebeius*). Резервуарными хозяевами могут быть креветки и крабы, пребывание в организме которых необязательно для завершения развития гельминта.

Эпидемиология. *Angiostrongylus costaricensis* распространен в странах Центральной и Южной Америки (Куба, Пуэрто-Рико, Бразилия), Юго-Восточной Азии (Вьетнам, Таиланд, Малайзия, Индонезия, Китай, Япония, Филиппины), в Тихоокеанском регионе (Австралия), Африке (о. Мадагаскар), на Ближнем Востоке (Египет).

Человек заражается либо при употреблении в пищу термически необработанных моллюсков, содержащих личинки паразитов, либо случайно, при проглатывании слизи (улиток без наружной раковины) с салатом и другими овощами. Естественная восприимчивость людей высокая. Человек — факультативный хозяин паразита, эпидемиологической опасности не представляет.

Патогенез. Достигнув ЖКТ, инвазионные личинки развиваются во взрослых гельминтов, которые локализуются в толстом кишечнике, мезентериальных артериях, брыжеечных лимфатических узлах. Половозрелые самки выделяют яйца, которые застревают в стенке кишечника в районе илеоцекального угла, включая аппендикс. В некоторых случаях гельминты и яйца попадают в печень. Взрослые гельминты и яйца способствуют развитию тромбозов сосудов и гранулематозных реакций с эозинофильной инфильтрацией кишечной стенки.

Клиника. Инкубационный период обычно составляет 1–4 нед. Заболевание характеризуется болью в животе с приступами аппендикулярной колики, лихорадкой (до 38–39 °С), сохраняющейся до 4 нед., снижением аппетита, эозинофилией. У ряда пациентов появляется рвота и понос.

Диагностика. Лабораторная диагностика проводится путем гистологических исследований и обнаружения яиц, личинок и гельминтов в тканях. Применяются серологические методы (ИФА).

Лечение. Этиотропная терапия представляет трудности. Имеется небольшое число сведений об эффективности мебендазола в однократной дозе 0,5 г.

Профилактика. Выявление и лечение больных. Соблюдение правил личной гигиены, тщательная обработка овощей, салата. Тщательная термическая обработка моллюсков, креветок, крабов при употреблении их в пищу. Улучшение санитарного состояния населенных пунктов, проведение дератизационных мероприятий. Санитарно-просветительная работа.

2.2.1.4. Аскаридоз

Определение. Аскаридоз — антропонозный геогельминтоз, вызываемый круглым гельминтом *Ascaris lumbricoides*, характеризуется аллергическим синдромом в ранней фазе заболевания и нарушением функций ЖКТ — в поздней.

Этиология. *Ascaris lumbricoides* (аскарида человеческая) относится к раздельно-полоым нематодам. Длина самки от 20 до 45 см, самца — от 12 до 25 см, толщина примерно одинакова — 3–7 мм. Размер яиц 0,05–0,106×0,4–0,05 мм.

Эпидемиология. Аскаридоз является наиболее частым гельминтозом, распространенным по всему земному шару. В странах с сухим климатом встречается редко, отсутствует за Полярным кругом. В тропических странах поражено более 50 % населения. Считается, что в мире более 1 млрд человек заражены аскаридозом.

Резервуаром и единственным источником возбудителя является инфицированный человек. Механизм передачи возбудителя — фекально-оральный, пути передачи — пищевой, водный, бытовой. Заражение происходит при проглатывании зрелых яиц. Эпидемиологическое значение имеют преимущественно овощи, на поверхности которых имеются частички почвы. Половозрелые аскариды обычно паразитируют в тонком кишечнике человека. Самка выделяет в сутки до 240 000 яиц, которые с фекалиями выводятся во внешнюю среду. При благоприятных условиях (температура 24–30 °С, влажность не менее 8 %, достаточный доступ кислорода) яйца в течение 12–15 дней созревают до инвазионной стадии. Подвижная личинка, сформировавшаяся в яйце, совершает линьку и только после этого приобретает инвазионную способность. При более низких температурах и небольшой влажности сроки созревания могут увеличиваться до нескольких месяцев и благодаря толстой, пятислойной оболочке инвазионные яйца сохраняются в почве до 7 лет. При температуре менее 12 °С развития не происходит, но жизнеспособность яиц и начавших развиваться личинок сохраняется, поэтому в некоторых районах процесс созревания может продолжаться не один, а два теплых сезона.

Патогенез, клиника. Патогенез аскаридоза различен в период миграции личинок в крови и через легкие и в период паразитирования половозрелой аскариды в тонком отделе кишечника. Перорально с недостаточно промытыми овощами и фруктами, водой созревшие яйца (содержащие личинку) попадают в кишечник человека, где под воздействием продуцируемых ими же ферментов (эстераза, хитиназа) оболочка яйца разрушается, личинка второй стадии в течение нескольких часов высвобождается. Эти личинки совершают миграцию, проникая через слизистую оболочку кишечника в кровяное русло. С током крови они попадают в печень, затем в правую часть сердца и через легочную артерию — в капилляры легких. Поврежденные капилляры лопаются, и личинки второй стадии выходят в просвет альвеол, где проходят стадии третьей и четвертой линек. Личинки четвертой стадии с помощью движения ресничек мерцательного эпителия попадают в бронхиолы, бронхи, трахею, гортань и, наконец, в ротовую полость, откуда вместе со слюной заглатываются и снова достигают тонкого кишечника. Здесь они достигают половой зрелости, совершая пятую линьку.

Продолжительность миграции личинок составляет 14–16 дней. Общая продолжительность паразитирования аскарид в организме человека не превышает 9–12 мес. Основой миграционной фазы является сенсibilизация организма человека продуктами обмена живых личинок, особенно в периоды их линек, и продуктами распада погибших. Это проявляется как местными, так и общими аллергическими реакциями (кожные высыпания, ангионевротический отек, эозинофильные инфильтраты в легких (летучие инфильтраты Леффлера), пневмонии, гранулематозный гепатит, гиперэозинофилия крови, нарастание уровня IgE).

Патогенное воздействие половозрелых аскарид, паразитирующих в кишечнике, характеризуется совершенно иной картиной. В кишечную фазу аллергический фактор выражен менее, а повреждающий механизм связан с механическим воздействием

половозрелых особей аскарид и интоксикацией продуктами их жизнедеятельности. Взрослые паразиты травмируют стенку тонкого кишечника вплоть до перфорации. Под воздействием многих факторов (острая пища, лихорадка, лекарства) аскариды могут проникать в выводные протоки печени, поджелудочной железы, дыхательные пути. Чаще всего они встречаются в больших желчных ходах и их разветвлениях, иногда заходя глубоко, в желчные ходы самой печени и даже проникая в ее ткань. Иногда вся печень оказывается густо наспиченой паразитами. В случаях присоединения инфекции в желчном пузыре, желчных путях возникают воспалительные процессы, в частности холангит печени.

При массивной инвазии может наступать закупорка просвета кишечника клубком аскарид, в котором их насчитывают нередко десятки. Следует отметить, что при рентгенографиях никогда не наблюдается клубков аскарид, даже при множестве паразитов они располагаются параллельно и последовательно, вытянувшись вдоль кишечной стенки. Закупорка кишечника происходит в тех случаях, когда какие-то раздражения приводят аскарид в оживленное движение, в результате чего они спутываются и образуют клубок. В ряде случаев локализация аскарид может не иметь никакой связи с кишечником. Имеют место обнаружение аскарид в абсцессах в различных частях тела и немногочисленные случаи локализации аскарид в сердце. Это связано с миграцией личинок с кровяным током и заносом их в тот или иной орган и задержкой в нем. В таких случаях личинки, как правило, быстро погибают. Однако иногда, достигнув той или иной (обычно половозрелой) стадии развития, они могут послужить причиной образования абсцессов или явиться предметом случайной находки.

Аскариды в процессе своей жизнедеятельности могут приводить к дефициту многих витаминов (С, ретинол), проявляют антиметаболическую активность, иммуносупрессивное и мутагенное воздействие, оказывают неблагоприятное влияние на течение многих инфекционных заболеваний (шигеллез, сальмонеллез, дифтерия, вирусный гепатит, туберкулез).

Иммунитет к реинвазии сохраняется несколько месяцев.

Диагностика. Для специфической иммунологической диагностики аскаридоза используется реакция кольцепреципитации, РНГА, РА с кармином, реакция ускорения оседания эритроцитов в присутствии аскаридного антигена, ИФА. Диагноз кишечной стадии аскаридоза можно выставить после обнаружения в кале яиц аскарид. Применяются методы Фюллеборна, Калантарян, Красильникова и др. Отсутствие в кале яиц аскарид не исключает наличия заболевания (паразитирование одних самцов, молодых самок, еще не начавших выделение яиц или уже прекративших). В этих случаях используются биохимические методы определения в моче летучих жирных кислот (продукт обмена углеводов аскарид). С целью диагностики можно пробно назначить антигельминтные средства.

Лечение. В последнее время в лечении больных аскаридозом применяется пирантел, который вызывает нейромышечную блокаду у гельминтов и действует как на половозрелых, так и неполовозрелых особей обоего пола (табл. 2.9). Препарат практически не абсорбируется из ЖКТ. Побочные действия у пирантела выражены незначительно, хотя у ряда больных возможны диспептические явления, головная боль, головокружения, сонливость, сыпь.

Препарат противопоказан во время беременности. Повторное назначение пирантела снижает риск попадания жизнеспособных яиц гельминта во внешнюю среду.

Таблица 2.9

Этиотропная терапия при аскаридозе

Заболевание, возбудитель	Терапия выбора	Терапия резерва
Аскаридоз Круглый червь <i>Ascaris lumbricoides</i>	Альбендазол 400 мг внутрь однократно. Противопоказан при беременности, грудном вскармливании, детям до 2 лет. Мебендазол (вермокс) по 100 мг 2 раза в сутки внутрь, 3 дня. Противопоказан при беременности, грудном вскармливании, детям до 2 лет. Пирантел (антиминт) 10 мг/кг 1 раз, максимальная доза 1 г	<i>При закупорке желчных протоков и кишечной непроходимости:</i> Пиперазина цитрат (антепар) 75 мг/кг, максимальная доза 3,5 г в 1 прием, 2 дня. Во время лечения этим препаратом больной не должен получать хлорпромазин! <i>При массивной инвазии:</i> Левамизол 120 мг внутрь однократно (детям 2,5 мг/кг)

Не потерял актуальности в лечении больных аскаридозом пиперазин (пиперазина адипинат). Действие препарата сходно с таковым пирантела. Он также оказывает парализующее действие на нематод, нарушая функцию их нервно-мышечной системы. Препарат показан при обструкции аскаридами кишечника или желчных протоков. Лечение с использованием данного препарата не требует предварительной подготовки больных и специальной диеты. Слабительные средства назначают только при задержке стула после окончания курса лечения. Эффективность лечения составляет 70–90 %. Побочные действия при применении пиперазина отмечаются редко, хотя у больных с почечной недостаточностью возможны нейротоксические осложнения. Передозировка препарата вызывает тремор и мышечную слабость. Препарат противопоказан лицам с органическим поражением ЦНС.

Профилактика. Выявление и лечение больных. Строгое соблюдение правил личной гигиены, кипячение питьевой воды, тщательное мытье фруктов, ягод, овощей, огородной зелени. Организация и проведение санитарно-гельминтологического мониторинга в очагах инвазии. Предотвращение загрязнения окружающей среды испражнениями: санитарное благоустройство населенных пунктов, оборудование на их территории системы водоснабжения и канализации; для неканализованных клозетов устанавливаются непроницаемые выгребы, регулярно вычищаются выгребные ямы, обеззараживаются испражнения. Удобрение почвы возможно только компостированными фекалиями. Необходимо поддержание санитарно-гигиенического режима на объектах питания и водоснабжения, в детских учреждениях, проведение санитарно-просветительной работы. Возможно уничтожение механических переносчиков — мух, тараканов.

При пораженности населения аскаридозом более 10 % необходимы ежегодные обследования населения на аскаридоз, если пораженность составляет 40 % и более, рекомендуется проведение профилактического лечения всего населения данной местности (вермокс, декарис).

2.2.1.5. Дракункулез

Определение. Дракункулез — антропонозный биогельминтоз, вызываемый круглым гельминтом *Dracunculus medinensis*, с фекально-оральным механизмом пере-

дачи возбудителя, характеризуется преимущественным поражением кожи, подкожной клетчатки, мышц и суставов.

Этиология. Возбудитель — круглый гельминт *Dracunculus medinensis*, самка которого достигает в длину 32–120 см, самец — 12–30 см. Самки гельминта паразитируют в подкожной клетчатке и межмышечной соединительной ткани нижних конечностей человека, иногда — других частей тела. В коже образуется пузырь, который при соприкосновении с водой лопается, и из него выходит в воду до 3 млн личинок, где их заглатывают рачки. Дальнейшее развитие личинок происходит в организме промежуточных хозяев — веслоногих рачков циклопов в течение 4–5 дней при температуре 30 °С.

Эпидемиология. Заболевание распространено в тропических и субтропических районах Азии, Африки, Америки. Завершается глобальная программа ВОЗ по ликвидации дракункулеза.

Резервуаром и источником возбудителя является человек. Собаки, кошки, дикие хищники как окончательные хозяева гельминта эпидемиологического значения не имеют. Механизм передачи возбудителя — фекально-оральный, путь передачи — водный, фактор передачи — вода. Человек заражается при проглатывании с водой циклопов, инвазированных личинками нематод. Период заразительности источника (от момента разрыва кожного пузыря до полной эвакуации личинок из организма человека) составляет около 2–3 нед. Естественная восприимчивость людей высокая. Поражается преимущественно сельское население. Максимум инвазированных отмечается в засушливый период года в связи с понижением уровня воды в мелководных водоемах и, как следствие, увеличением плотности популяции промежуточных хозяев гельминта. В связи с этим увеличивается вероятность попадания *Dracunculus medinensis* в организм человека при питье воды из этих водоемов или купании в них.

Патогенез. В желудке человека циклопы погибают, освободившиеся из них личинки проникают через стенку желудка в брюшную полость, откуда по лимфатическим сосудам — в мягкие ткани конечностей. В среднем через год появляются половозрелые самки. Для дракункулеза характерно поражение кожи, подкожной клетчатки, мышц и суставов. Чаще всего поражаются нижние конечности, хотя паразит может локализоваться в любом месте подкожной клетчатки. Обычно паразитирует один экземпляр, реже их может быть несколько в различных частях тела.

Клиника. Инкубационный период около 12 мес. Болезнь достаточно часто начинается с эритемы или крапивницы, сопровождающейся зудом и лихорадкой. В дальнейшем развивается одышка, удушье, слабость, тошнота, рвота, понос. Эти симптомы, а также местный некроз тканей близ головного конца паразита связаны с всасыванием токсичных веществ, выделяемых паразитом после созревания, и сенсибилизацией организма. После прорыва кожного пузыря и отторжения из образовавшейся раны беловатой некротической массы под кожей виден проложенный самкой ход. Иногда паразит погибает до прободения кожных покровов и петрифицируется. В некоторых случаях такие паразиты обнаруживаются случайно при рентгенографии. Из осложнений возможен орхит, эпидидимит, синовит, артрит.

Диагностика. В лабораторной диагностике применяется РНИФ.

Лечение. При дракункулезе метод механической экстракции гельминта путем наматывания его выступающего конца на палочку или марлевый валик остается эффективным и в настоящее время. Процедуру следует проводить медленно (в течение 2–20 дней) и осторожно во избежание разрыва гельминта. После удаления гельминта

необходимо применение мазовых повязок с антибиотиками. Параллельно с хирургическими методами лечения больным назначается метронидазол (табл. 2.10).

Таблица 2.10

Этиотропная терапия при дракункулезе

Заболевание, возбудитель	Терапия выбора	Терапия резерва
Дракункулез (ришта) Нематода <i>Dracunculus medinensis</i>	Хирургическое удаление выявленных гельминтов	Метронидазол 0,4 г внутри, 10–20 дней

Профилактика. Выявление и лечение больных. Наложение повязки на риштозный пузырь с целью предотвратить обсеменение водоемов личинками гельминта. Контроль за водоснабжением; при употреблении воды из открытых водоемов необходимо использование фильтров для сепарации циклопов. Санитарно-просветительная работа.

2.2.1.6. Стронгилоидоз

Определение. Стронгилоидоз — хронически протекающий антропонозный геогельминтоз с фекально-оральным механизмом передачи, характеризуется преобладанием в ранней стадии симптомов аллергического характера со стороны кожи и легких, в поздней стадии — поражений органов пищеварительной системы.

Этиология. Возбудитель стронгилоидоза — круглый гельминт *Strongyloides stercoralis* (кишечная угрица). Самка гельминта нитевидная, размером 2,2×0,03–0,7 мм, тело ее постепенно суживается к головному концу, хвостовой конец конически заострен. Самец длиной 0,7 мм, шириной 0,04–0,06 мм. Яйца прозрачные, овальной формы, размером 0,05×0,03 мм.

Эпидемиология. Стронгилоидоз распространен преимущественно в странах тропического и субтропического пояса. Спорадические случаи возможны на территории стран с умеренным климатом. Гельминтоз встречается в Молдове, Средней Азии, России (в южных и некоторых центральных областях), на Украине, в закавказских странах.

Strongyloides stercoralis имеет сложный цикл развития со сменой свободноживущих и паразитических поколений. Полный цикл развития в ряде случаев может происходить в одном хозяине. Половозрелые самки паразитического поколения локализуются в толще слизистой оболочки, главным образом в либеркюновых железах двенадцатиперстной кишки. При интенсивной инвазии паразиты проникают в желудок, слизистую оболочку тонкого и толстого кишечника, панкреатические и желчные ходы. Самцы после копуляции погибают и удаляются с испражнениями. Оплодотворенные самки откладывают в криптах слизистой оболочки кишечника яйца (до 40 в течение суток), из которых выходят рабдитовидные личинки, достигающие в длину 0,2–0,3 мм. Личинки с фекалиями попадают во внешнюю среду. При оптимальных условиях они дают начало свободноживущему поколению половозрелых гельминтов. При неблагоприятных условиях температуры и влажности почвы личинки способны инвазировать человека, проникая через кожные покровы или через рот с водой и пищей.

В организме человека личинки мигрируют по кровеносным сосудам, заносятся в малый круг кровообращения, попадают в легкие, где появляются новые положе-

ния паразитических самок и самцов. В свою очередь, молодые раздельнополые особи *Strongyloides stercoralis* попадают в гортань, а затем в пищеварительный тракт. Продукция яиц оплодотворенными самками начинается через 17–28 дней после заражения. Кроме прямого цикла хозяин—почва—хозяин и непрямого превращения в свободноживущих в почве взрослых особей имеет место еще один вариант — аутоинвазия. Данный вариант возможен при задержке стула на время, достаточное для развития личинок, когда рабдовидные личинки превращаются в филяриевидные до выхода из просвета кишечника. С этим связана длительная персистенция стронгилоидоза и высокая интенсивность инвазии у ряда больных без отягощающих факторов.

Механизм передачи возбудителя — фекально-оральный, пути передачи — пищевой и водный (при употреблении в пищу загрязненных фруктов, овощей, а также при питье воды). В последнее время превалирует перкутанное заражение при активном внедрении личинок гельминта в кожу (при ходьбе босиком и пр.). Особенно благоприятные условия имеются в странах с жарким и влажным климатом, а также в сырых шахтах и туннелях с высокой температурой.

Патогенез. В ранней миграционной фазе гельминтоза ведущее значение имеет сенсибилизирующее действие антигенов личинок. Взрослые паразиты, локализуясь в стенке кишки, травмируют кишечные крипты (поражаться могут все отделы ЖКТ), солитарные фолликулы и способствуют отеку, гиперемии и изъязвлению слизистой оболочки, а личинки, совершая миграцию, — ткань печени, легких и других органов. При иммунодефицитных состояниях процесс генерализуется, происходит массивная диссеминация личинок за пределы кишечника. Это сопровождается граматрицательной бактериемией, менингитом и может приводить к летальным исходам.

Клиника. Клинически стронгилоидоз весьма разнообразен как по характеру симптомов, так и по их интенсивности. Как и при других гельминтозах, стронгилоидоз может протекать с различно выраженными симптомами заболевания, вплоть до случаев со смертельным исходом. Инкубационный период точно не установлен, в эксперименте он составляет 17–18 дней. При ранней миграционной стадии (до 10 сут) часты аллергии. В последующем появляется кожный зуд, жжение, крапивница, эозинофилия, иногда — летучие инфильтраты в легких, кашель, нередко с примесью крови в мокроте, одышка, бронхоспазм, пневмония. В поздней стадии преобладают явления гастродуоденита, энтероколита, иногда холецистита. В легких случаях течения заболевания отмечается тошнота, тупая боль в эпигастрии. Стул, как правило, не изменен, иногда запор или чередование запора с легкими поносом. При выраженных проявлениях тошнота нередко сопровождается рвотой, возникает острая боль в эпигастрии или по всему животу. Периодически бывает понос до 5–7 раз в сутки. Печень у некоторых больных увеличена и уплотнена. При тяжелых формах стронгилоидоза понос становится постоянным, стул приобретает гнилостный запах и содержит много остатков непереваренной пищи. Развивается язвенный энтероколит с обезвоживанием, кахексией, анемией и летальным исходом.

Характерна триада в виде хронической рецидивирующей крапивницы, упорного энтероколита и длительной высокой эозинофилии.

Диагностика. Лабораторная диагностика стронгилоидоза проводится путем обнаружения личинок (реже яиц) в дуоденальном содержимом и в кале, обработанных по методу Бермана. В миграционной стадии иногда удается выявить личинки и половозрелых паразитов в мокроте. Исследованию на стронгилоидоз подлежат все больные с высокой эозинофилией крови.

Лечение. При стронгилоидозе в ранней миграционной стадии специфическое лечение не рекомендуется из-за возможного усиления аллергических проявлений. В хронической стадии проводится лечение альбендазолом или тиабендазолом (табл. 2.11), эффективность терапии при их использовании составляет 80–90 %.

Таблица 2.11

Этиотропная терапия при стронгилоидозе

Заболевание, возбудитель	Терапия выбора	Терапия резерва
Стронгилоидоз Нематоды <i>Strongyloides stercoralis</i> и <i>S. fulleborni</i>	Альбендазол 0,4 г в сутки, 3 дня Тиабендазол (минтезол) 25 мг/кг внутри, 2 дня	Ивермектин 200 мкг/кг в сутки, 2 дня

При дегельминтизации возможно развитие или обострение симптомов сенсibilизации (подъем температуры тела, усиление кожных высыпаний, повышение уровня эозинофилов в крови). При наличии язвенного гастродуоденита может возникнуть перфорация язвы, кровотечение. Препараты противопоказаны при беременности и больным с тяжелым поражением почек. Больной считается излеченным, если при повторных исследованиях фекалий и дуоденального содержимого ежемесячно в течение 3 мес. личинки *S. stercoralis* не обнаруживаются. При отсутствии эффекта в ближайшие 2 нед. курс лечения следует повторить.

Профилактика. Выявление и лечение больных. Соблюдение правил личной гигиены, тщательная обработка овощей и фруктов, предотвращение загрязнения окружающей среды испражнениями, обезвреживание нечистот (кипятком в соотношении 1:2, либо 3% раствором карбатиона в соотношении 1:1, либо засыпание хлорной извести (200 г на порцию фекалий) на 1 ч). Ношение обуви и предохранение от контактов обнаженных участков тела с почвой на эндемичной территории. Санитарно-просветительная работа.

2.2.1.7. Трихостронгилоидоз

Определение. Трихостронгилоидоз — зоонозный природно-антропоургический геогельминтоз из группы нематодозов с фекально-оральным механизмом передачи, характеризуется нарушением функций ЖКТ и аллергияцией.

Этиология. Возбудители трихостронгилоидоза — мелкие волосовидные гельминты из семейства трихостронгилид. Для человека патогенны несколько видов трихостронгилоидид: *Trichostrongylus colabrimiformis*, *T. oxei*, *T. orientalis* и др.

Эпидемиология. Заболевание распространено в Центральной Америке, Австралии, на Ближнем Востоке, в странах Юго-Восточной Азии, Африки, в горных районах Армении и Азербайджана, в России — в Центральном районе и на Дальнем Востоке (Сахалин).

Механизм передачи возбудителя — фекально-оральный, путь передачи — пищевой, чаще всего реализующийся через контаминированные личинками паразита овощи, ягоды, фрукты и через загрязненные руки. Основной источник инвазии — овцы, козы, крупный рогатый скот, птицы, кролики. Паразит выделен от рептилий и амфибий. Че-

ловек как источник возбудителя роли не играет. Естественная восприимчивость людей высокая. В основном отмечается спорадическая заболеваемость, летняя сезонность. Чаще заболевают сельские жители в районах с развитым животноводством.

Патогенез. После попадания в тонкий кишечник человека личинки созревают через 3–4 нед., не совершая миграцию. Паразитируют в двенадцатиперстной и тонкой кишке.

Клиника. Инкубационный период составляет 20–25 дней. В большинстве случаев инвазия протекает бессимптомно. Для клинически выраженных случаев трихостронгилоидоза характерны тошнота, боль в животе, неустойчивый стул, головокружение, головная боль и снижение аппетита. Иногда развивается гипо- или нормохромная анемия, эозинофилия, редко — резкий эозинофильный лейкоцитоз.

Диагностика. Диагноз основывается на обнаружении в кале или дуоденальном содержимом яиц трихостронгилид.

Лечение. Специфическое лечение проводится пирантелом (10 мг/кг однократно) или альбендазолом (400 мг/кг однократно).

Профилактика. Выявление и лечение больных людей. Дегельминтизация животных. Соблюдение правил личной гигиены, тщательная обработка овощей и ягод. Санитарное обустройство населенных пунктов, предотвращение загрязнения окружающей среды испражнениями животных, обезвреживание навоза и пастбищ. Санитарно-просветительная работа.

2.2.1.8. Трихинеллез

Определение. Трихинеллез — зоонозный природно-антропоургический биогельминтоз, вызываемый паразитированием в организме человека нематод рода *Trichinella*, с фекально-оральным механизмом передачи, характеризуется лихорадкой, болью в мышцах, выраженными аллергическими проявлениями.

Этиология. Возбудитель трихинеллеза — мелкая раздельнополая нематода семейства *Trichinellidae*, включающего два вида: *Trichinella spiralis* с 4 вариантами (*T. s. spiralis*, *T. s. nativa*, *T. s. nelsoni*, *T. s. britovi*) и *Trichinella pseudospiralis*. Поражение человека последним видом не описано. *Trichinella s. spiralis* распространена повсеместно, циркулирует в синантропных биоценозах, высокопатогенна для человека. *Trichinella s. nativa* распространена в Северном полушарии, циркулирует в природных биоценозах, устойчива к холоду, патогенна для человека. *Trichinella s. britovi* распространена на севере Евразии, циркулирует в природных биоценозах, малопатогенна для человека. *Trichinella s. nelsoni* распространена в Экваториальной Африке, циркулирует в природных биоценозах, малопатогенна для человека. С применением методов молекулярно-генетического анализа выделены еще три варианта трихинелл, таксономический статус которых еще не определен.

Эпидемиология. Заболевание встречается на всех континентах, кроме Австралии. Ареал трихинеллеза среди людей соответствует ареалу его распространения среди животных. Территорией России, неблагополучной по трихинеллезу, является Краснодарский край. Синантропные очаги зарегистрированы в Республике Беларусь, Литве, Молдове, правобережных областях Украины, Уральской области Казахстана.

Источник инвазии — пораженные мышечным трихинеллезом животные (свиньи, дикие кабаны, медведи). В мышцах животных трихинеллы могут сохраняться в тече-

ние ряда лет. Механизм заражения — пероральный. Заражение людей происходит при употреблении сырого или недостаточно термически обработанного мяса.

Трихинеллез — природно-очаговый биогельминтоз. Существуют природные (ксенантропные) и домашние (синантропные) очаги. В природных очагах трихинеллез поддерживается между дикими животными за счет поедания ими друг друга и питания падалью; в домашних очагах — между домашними животными (свиньи, собаки, кошки) и дикими (в основном крысы и мыши). Эти два очага тесно взаимосвязаны. В синантропный очаг инвазия может заноситься за счет добытых на охоте в ксенантропных очагах трихинеллезных диких животных, поедания домашними хищниками инвазированных диких животных. Существует также и обратная связь, например, при вывозе туш домашних животных, пораженных трихинеллезом, охоте диких животных в домашнем очаге. Немалую роль в рассеивании трихинеллеза оказывают птицы.

Человек заражается трихинеллезом, употребляя в пищу мясо животных, инвазированное личинками трихинелл. Достигнув тонкого кишечника, под влиянием пищеварительных ферментов личинки освобождаются от капсулы, начинают линьку и уже через 1–1,5 сут превращаются в половозрелые особи. В отличие от других паразитов, трихинеллы — живородящие паразиты, и после копуляции самки откладывают до 2000 живых личинок. Период паразитирования трихинелл в организме человека составляет до 56 дней.

Патогенез. Личинки через слизистую оболочку тонкого кишечника проникают в лимфатическую, затем в кровеносную систему и на 5–8-й день током крови заносятся в мускулатуру, богатую кровеносными сосудами (мышцы языка, диафрагмы, межреберные, дельтовидные, икроножные мышцы). Через 16–20 дней они спирально свертываются, достигают инвазионной стадии и превращаются в мышечные трихинеллы. Вокруг личинки начинает формироваться соединительнотканная капсула, которая обызвествляется через год. Для нового цикла развития инкапсулированная личинка должна быть проглочена с недостаточно термически обработанным мясом новым хозяином. Учитывая это, человек является «тупиком» в цикле развития трихинелл. Через 6–8 мес. начинается обызвествление капсул, которое заканчивается спустя 2 года. В капсулах личинки жизнеспособны более 25 лет.

Наибольшее значение в патогенезе принадлежит сенсibilизации организма человека продуктами жизнедеятельности и гибели трихинелл. Степень выраженности проявлений трихинеллеза зависит от массивности инвазии. Первая стадия аллергических проявлений, длящаяся 2–3 нед., характеризуется поражением сосудов, нарушением гемокоагуляции, иммунного статуса хозяина. В мышцах под воздействием многих факторов вокруг личинки начинает формироваться соединительнотканная капсула, но иногда процесс образования может нарушаться (массивная инвазия, прием кортикостероидов). В таких случаях происходит гибель личинок и в мышцах развивается аллергический миозит.

Вторая стадия органических поражений начинается с 3–4-й недели и проявляется миокардитом, менингоэнцефалитом, пневмонией, гепатитом, тромбозом вен и артерий.

Клиника. Инкубационный период при трихинеллезе длится от 5 до 30 дней. Для начального периода выраженных случаев трихинеллеза характерными симптомами являются повышение температуры тела, отек век, а иногда и лица, умеренный конъюнктивит и увеличение количества эозинофилов в крови. В ряде случаев болезнь может начинаться только с общеинтоксикационного синдрома без других, типичных для трихинеллеза симптомов. Лихорадка при трихинеллезе чаще неправильного типа.

Характерные для трихинеллеза отек век и одутловатость лица бывают выражены в самой различной степени — от очень незначительной отечности век до отеков, разду-

вающих веки так, что не видна глазная щель. В некоторых случаях отеки могут отсутствовать. В наиболее тяжелых случаях отеки могут наблюдаться на конечностях и по всему туловищу. Отек появляется довольно быстро и сохраняется до 3 нед.

Миалгия появляется параллельно развитию отеков и бывает очень интенсивной, вплоть до развития контрактур. Чаще всего боль отмечается в глазных, жевательных, икроножных мышцах. Болезненность языка может затруднять речь, наблюдаются охриплость и даже афония, болезненные ощущения при дыхании, боль при движении глазного яблока и др. Часто мышцы поражаются не все сразу в один день, а постепенно: в разные дни болезни вовлекается одна группа мышц за другой. В покое боль отсутствует, но появляется при малейшем движении больного.

При трихинеллезе сравнительно часто появляется сыпь. Чаще всего она напоминает уртикарную и сопровождается сильным зудом. Иногда бывает розеолезная сыпь, которая напоминает брюшнотифозную. Реже сыпь носит иной характер — эритемы, папулы и др.

Диагностическую ценность представляет собой эозинофилия крови. Она появляется в инкубационный период и достигает максимума на 2–4-й неделе. При бессимптомном течении и легких формах болезни эозинофилия не превышает 20–30 %, в тяжелых случаях может достигать 60–80 %. При тяжелой клинической картине трихинеллеза снижение числа эозинофилов является плохим прогностическим признаком.

Кроме того, у больных трихинеллезом часто появляются диспептические явления, слабость, головная боль, нарушение сна, возбуждение.

Продолжительность болезни составляет 5–7 нед.

Диагностика. Подтверждением диагноза может быть обнаружение трихинелл и характерных инфильтратов в биоптатах кусочков мышц (трапецевидная, дельтовидная, икроножная) или в остатках мяса, вызвавшего заболевание. Биопсию делают с 9–10-го дня болезни. С 2–3 нед. заболевания используются серологические реакции — реакция кольцепреципитации, РСК, реакция микропреципитации на живых личинках, РНГА, ИФА.

Лечение. При лечении больных трихинеллезом вместе с антигельминтным препаратом в первые 3–5 дней рекомендовано применение преднизолона внутрь до 60 мг в сутки (табл. 2.12).

Таблица 2.12

Принципы лечения больных трихинеллезом

Заболевание, возбудитель	Терапия выбора	Терапия резерва
Трихинеллез (трихиноз) Нематода <i>Trichinella spiralis</i>	Мебендазол 300 мг внутри 3 дня, затем 500 мг внутри 10 дней + преднизон 40–60 мг внутри, 3–5 дней	Тиабендазол и альбендазол имеют равную эффективность, применяются при вспыш- ках трихинеллеза. Тиабендазол (минтезол) 25 мг/кг (не более 3 г) в сутки в 3 приема, 7–10 дней

Однако такая мощная глюкокортикостероидная терапия может нарушать процесс инкапсуляции личинок трихинелл в мышцах и приводить к затяжным и рецидивирующим формам течения трихинеллеза. Поэтому безусловным показанием к ее назначению является крайне тяжелое течение инвазии с развитием угрожающих для жизни синдромов (ИТШ, энцефалопатия и др.), а также инфекционно-аллергический миокардит.

Профилактика. Обязательное микроскопическое обследование свинины, мяса диких животных, мясной продукции в процессе ее производства и реализации. Для пробы при исследовании берут, как правило, ножки диафрагмы. При обнаружении хотя бы одной личинки трихинеллы мясо уничтожают. Закапывание охотниками тушек хищных животных после снятия шкурок, предотвращение поедания свиньями трупов грызунов и других животных, недопустимо скормливание домашним животным мяса диких млекопитающих.

Тщательная термическая обработка мяса диких животных при употреблении его в пищу. Проведение по каждому случаю заболевания экстренного эпидемиологического расследования, за лицами, употреблявшими зараженное мясо, устанавливается медицинское наблюдение в течение 6 нед. Санитарно-просветительная работа.

Превентивное лечение лиц, употреблявших в пищу мясные продукты, зараженные трихинеллами: альбендазол 10 мг/кг/сут в 2 приема в течение 5–7 дней либо мебендазол 0,3 г/сут в 3 приема в течение 7 дней, детям — 5 мг/кг по той же схеме.

2.2.1.9. Трихоцефалез

Определение. Трихоцефалез — антропонозный геогельминтоз, вызываемый паразитированием в организме человека нематод рода *Trichocephalus*, с фекально-оральным механизмом передачи, характеризуется хроническим течением с преимущественным поражением ЖКТ.

Этиология. Болезнь, вызываемая паразитированием в организме человека *Trichocephalus trichiuris* (власоглав человеческий). Относится к классу *Nematoda*, семейству *Trichocephalidae*, роду *Trichocephalus*. Власоглав — нематода среднего размера. Длина самки составляет приблизительно 30–55 мм, самца — 30–45 мм. Продолжительность жизни паразита около 5 лет.

Эпидемиология. Заболевание распространено повсеместно, относится к убиквитарным гельминтозам. В мире число зараженных людей составляет около 800 млн человек.

Трихоцефалез широко распространен в зонах умеренного, тропического и субтропического климата и совпадает с ареалом распространения аскаридоза, хотя интенсивность инвазии несколько различна. Это связано с тем, что личинки власоглава созревают при более высокой температуре и влажности, поэтому наибольшая распространенность трихоцефалеза приходится южнее. Трихоцефалез — пероральный геогельминтоз. Источник инвазии — человек, в слепой кишке и других отделах толстого кишечника которого паразитируют половозрелые особи власоглава. Механизм передачи — фекально-оральный, пути передачи — пищевой, водный, бытовой. Факторами передачи могут служить загрязненные инвазионными яйцами власоглава фрукты, овощи и другие продукты питания, вода, посуда, предметы домашнего обихода. Чаше болеют работники очистных сооружений, канализационных сетей, полеводы. Из-за длительности паразитирования власоглава в организме человека сезонности болезни не наблюдается.

Патогенез. Половозрелые особи власоглава паразитируют преимущественно в слепой кишке, но при массивной инвазии их можно найти во всех отделах толстого кишечника. Самка выделяет в сутки от 1000 до 3500 яиц, которые с фекалиями выводятся во внешнюю среду. Перорально с водой, недостаточно промытыми овощами и

фруктами инвазионные яйца попадают в ЖКТ человека. В кишечнике из яйца выходит личинка, головным концом внедряется в слизистую оболочку тонкой кишки и паразитирует здесь от 3 до 10 сут. Затем она снова выходит в просвет кишечника, сползает до слепой кишки, где своим волосовидным концом внедряется в слизистую оболочку. Через 30–40 дней личинка власоглава достигает половой зрелости и начинает откладку яиц. Длительность пребывания половозрелых особей в организме человека достигает 5 лет. Наибольшее значение в патогенезе трихоцефалеза принадлежит травматизации слизистой оболочки сначала тонкого, затем толстого кишечника. Проникая своим нитевидным концом в слизистую оболочку, власоглав достигает подслизистой основы, а иногда и мышечного слоя. В этих местах образуются отеки, кровоизлияния, эрозии и некрозы.

Клиника. Клинические проявления трихоцефалеза появляются, когда паразиты достигают половой зрелости (через 30–40 дней от момента инвазии). Больные жалуются на слюнотечение, снижение аппетита, тошноту, иногда рвоту, боль в животе. Нередко отмечается головная боль, головокружение, беспокойный сон, раздражительность, снижение работоспособности. При интенсивной инвазии развивается тяжелый дизентериеподобный синдром. У больных появляется хроническая диарея с кровянистым жидким стулом, тенезмами.

При интенсивной инвазии у детей описаны случаи выпадения прямой кишки (вследствие упорного поноса), эпилептиформных припадков, синдрома Меньера. При слабой интенсивности инвазия власоглавами протекает бессимптомно. В крови — гипо- или нормохромная анемия, реже незначительная эозинофилия.

Осложнения: тифлит, аппендицит, перитонит, выпадение прямой кишки, гипо- или нормохромная анемия.

Диагностика. Диагноз трихоцефалеза можно выставить после обнаружения в кале яиц власоглава. Применяются методы обогащения Фюллеборна, Калантарян, Красильникова. Не утратила своего значения и ректороманоскопия. При ректороманоскопии (RRS) слизистая оболочка толстой кишки отечная, гиперемирована, видны внедрившиеся в нее власоглавы.

Лечение. До настоящего времени терапия трихоцефалеза ограничена небольшим числом эффективных антигельминтных средств (табл. 2.13). Эффективность лечения дифезилом составляет 40–60 %, нафтамоном — 30–40 %. В связи с этим препаратом выбора является мебендазол, при котором эффективность достигает 60–70 %. Контрольное копроовоскопическое исследование проводится через 3–4 нед. после окончания курса терапии. При отсутствии эффекта повторное лечение следует проводить не раньше чем через 2–3 мес.

Таблица 2.13

Химиотерапия трихоцефалеза

Заболевание, возбудитель	Терапия выбора	Терапия резерва
Трихоцефалез Нематода <i>Trichocephalus trichiurus</i> (власоглав)	Альбендазол 400 мг внутрь однократно Мебендазол (вермокс) 100 мг внутрь 3 дня, при необходимости повторить курс	Квантрель 10–20 мг/кг, 2–3 дня Дифезил 5 г пополам с сахарной пудрой внутрь за час до завтрака, при необходимости повторить через 2–3 нед.

Профилактика. Выявление и лечение больных. Строгое соблюдение правил личной гигиены, кипячение питьевой воды, тщательное мытье фруктов, ягод, овощей, огородной зелени. Предотвращение загрязнения окружающей среды испражнениями: санитарное благоустройство населенных пунктов, оборудование на их территории системы водоснабжения и канализации; для неканализованных клозетов устанавливаются непроницаемые выгреба, регулярно вычищаются выгребные ямы, обеззараживаются испражнения. Удобрение почвы только компостированными фекалиями. Санитарно-просветительная работа.

2.2.1.10. Энтеробиоз

Определение. Энтеробиоз — антропонозный гельминтоз из группы нематодозов, вызываемый мелкой нематодой *Enterobius vermicularis*, с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, характеризуется перианальным зудом и расстройством функции кишечника.

Этиология. Возбудитель — нематода *Enterobius vermicularis* (острица), относящаяся к классу *Nematoda*, семейству *Oxyuridae*, роду *Enterobius*. Острица — серовато-белая мелкая нематода. Длина взрослой самки 9–12 мм, самца — 3–5 мм. Половозрелые особи обитают в нижних отделах тонкого и верхних отделах толстого кишечника человека, причем более молодые паразиты локализуются в более высоких отделах. После копуляции самцы погибают, а самки продуцируют яйца, которые не выводятся наружу, а накапливаются в матке. Молодые самки присасываются головными везикулами к слизистой оболочке кишечника; по мере созревания в них яиц и накопления их в матке самки не в состоянии фиксироваться, опускаются под действием перистальтики кишечника в прямую кишку. Острица активно выходит через анальное отверстие и откладывает яйца на перианальных складках, после чего погибает. Одна самка откладывает от 7 до 17 тыс. яиц. Личинки в яйцах на данном этапе находятся в стадии головастика. При благоприятных условиях (температура 35–37 °С, влажность не менее 70 %) личинка в яйце становится инвазионной через 4–5 ч и сохраняет жизнеспособность в течение 3 нед. При попадании в ЖКТ в нижнем отделе тонкой кишки личинки выходят из яиц и в течение 12–14 дней достигают половой зрелости. Полный цикл жизни паразита в кишечнике человека не превышает 1 мес.

Эпидемиология. Энтеробиоз — самый распространенный гельминтоз. Встречается во всех странах мира. В мире данным гельминтозом поражено 350 млн человек, большую часть из которых составляют дети.

Резервуар и источник возбудителя — человек. Механизм передачи возбудителя — фекально-оральный, пути передачи — пищевой (через продукты питания, загрязненные яйцами гельминта, при заносе их в рот и нос вместе с пылью) и бытовой (через загрязненные яйцами руки). Для энтеробиоза характерна аутоинвазия, при расчесах перианальной области инвазионные яйца попадают в подногтевые пространства, затем — в ротовую полость. Наиболее часто болеют дети дошкольного и младшего возраста.

Патогенез, клиника. Основой патогенеза энтеробиоза является механическое повреждение слизистой оболочки кишечника. Острицы, прикрепляясь к слизистой оболочке кишечника, а также при движении вдоль стенки кишечника раздражают различные рецепторы, что приводит к рефлекторному нарушению моторной и секреторной функций кишечника и повреждению слизистой оболочки. Это способствует воз-

никновению гастрита, гастроэнтерита, энтерита, энтероколита, развитию вторичных воспалительных процессов: аппендицит, тифлит, проктит, проктосигмоидит. Постоянный зуд в перианальной области приводит к появлению незаживающих трещин и язв прямой кишки и способствует развитию астеноневротического синдрома. Самки остриц, проникающие в женские половые органы, заносят бактерии из кишечника.

Токсико-аллергическое воздействие остриц до конца не изучено. Продукты обмена веществ гельминтов вызывают сенсибилизацию организма с развитием аллергии. Имеются указания на образование гранулем на брюшине и слизистой оболочке матки, состоящих из эпителиоидных, гигантских клеток и эозинофилов, содержащих яйца, личинки и взрослых остриц.

Диагностика. Острицы откладывают яйца преимущественно в перианальной области и очень редко в кишечнике. Поэтому в кале обнаружить их обычно не удастся. Основным методом диагностики энтеробиоза является соскоб (смыв) с перианальных складок больного. Его проводят утром ватным тампоном, смоченным в 50% растворе глицерина или в 1% растворе гидрокарбоната натрия, помещают на предметное стекло и просматривают под микроскопом с целью обнаружения яиц. Широко используется метод Грэма (метод липкой ленты). Кусок липкой ленты прикрепляют к перианальной области, снимают, накладывают липкой стороной на предметное стекло и микроскопируют. Яйца остриц удается обнаружить и в соскобах из подногтевых пространств. При массивной инвазии в кале можно обнаружить самок остриц.

Лечение. Успешная дегельминтизация при энтеробиозе возможна лишь в комплексе медикаментозного лечения с противоэнтеробиозными санитарно-гигиеническими мероприятиями (табл. 2.14). При сравнительном изучении эффективности лечения тремя препаратами были получены следующие результаты: ванкин — в 96,5 % случаев, комбантрин — в 97,5 %, вермокс (мебендазол) — в 98,5 %. Наиболее активным и хорошо переносимым препаратом является мебендазол.

Таблица 2.14

Принципы терапии энтеробиоза

Заболевание, возбудитель	Терапия выбора	Терапия резерва
Энтеробиоз Нематода <i>Enterobius vermicularis</i> (острица)	Альбендазол 400 мг внутрь, повторить через 2 нед. Мебендазол (вермокс) 100 мг внутрь 1 раз, повторить через 2 нед.	Пирантел (антимит, комбантрин) 11 мг/кг внутрь, 1 раз. Максимальная доза 1 г. Повторить двукратно с интервалом 2 нед.

Профилактика. Выявление и лечение больных, отстранение от работы на время лечения больных, относящихся к декретированным контингентам и приравненных к ним. Дети на период лечения и контрольного обследования не допускаются в дошкольные образовательные учреждения. Строгое соблюдение правил личной гигиены. Предупреждение загрязнения яйцами гельминтов помещений детских учреждений, плавательных бассейнов, организаций общественного питания. Строгий контроль за чистотой рук, жилища, служебных помещений. Периодическое обследование обслуживающего персонала детских учреждений на энтеробиоз. Обучение методам профи-

лактики медицинского и обслуживающего персонала детских коллективов. Санитарно-просветительная работа.

Если зараженность детей в детском коллективе составляет 20 % и более, этиотропное лечение проводится всем детям (вермокс, декарис двукратно с интервалом в 2–3 нед.).

2.2.1.11. Капилляриозы

Капилляриозы относятся к зоонозным геогельминтозам из группы нематодозов с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя.

2.2.1.11.1. Кишечный капилляриоз

Определение. Кишечный капилляриоз — зоонозный гельминтоз из группы нематодозов с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, характеризующийся диспептическим синдромом, снижением массы тела и кахексией.

Этиология. Возбудителем является небольшая нематода — *Capillaria philippiensis* — размером 2,3–4,3 мм. Жизненный цикл *C. philippiensis* происходит следующим образом: из яиц гельминта, выделенных с фекалиями человека, в почве развиваются личинки, которые впоследствии в пресных водоемах в теле рыб достигают инвазионной стадии в течение 3 нед.

Яйца по морфологии сходны с яйцами власоглава, но более округлые.

Эпидемиология. Встречается на Филиппинах, в Таиланде и Египте. На эндемичных территориях установлена высокая пораженность населения.

Механизм передачи возбудителя — фекально-оральный, путь передачи — пищевой. Человек заражается при употреблении в пищу инвазированной сырой или недостаточно термически обработанной рыбы. Заболевают преимущественно мужчины в возрасте 20–45 лет.

Инфицированный человек не заразен.

Патогенез. Взрослые гельминты внедряются в слизистую оболочку тонкого кишечника человека, где долго паразитируют. В биоптате кишечника и при вскрытии обнаруживают большое число личинок и взрослых особей, что можно объяснить аутоинвазией.

Клиника. Инкубационный период составляет месяц и более. В большинстве случаев кишечный капилляриоз протекает бессимптомно. При интенсивной инвазии заболевание характеризуется тяжелой диареей. Стул в таких случаях обильный, водянистый, до 5–10 раз в сутки. Возникает боль в животе, тошнота, рвота. Диарея может принимать упорный характер и приводить к кахексии и смерти. Продолжительность заболевания составляет 6–12 мес.

Диагностика. Лабораторная диагностика основана на обнаружении яиц паразита в фекалиях больных.

Лечение. Для лечения больных применяют мебендазол или альбендазол (табл. 2.15). В эндемичных районах проводят выборочную антигельминтную химиотерапию.

Профилактика. Выявление и лечение больных. Дегельминтизация животных. Термическая обработка либо длительный посол рыбы при употреблении в пищу. Санитарно-гельминтологическая экспертиза рыбы и рыбных продуктов. Обследование

2 раза в год работников рыбодобывающих и рыбоперерабатывающих предприятий, других групп повышенного риска. Предотвращение загрязнения водоемов испражнениями, санитарное благоустройство населенных пунктов, оборудование на их территории системы водоснабжения и канализации, ликвидация сброса в водоемы сточных вод. Санитарно-просветительная работа.

Таблица 2.15

Этиотропная терапия при капилляриозах

Заболевание, возбудитель	Терапия выбора	Терапия резерва
Капилляриоз кишечный Нематода <i>Capillaria philippiensis</i>	Мебендазол (вермокс) 0,2 г внутрь в течение 30 дней	Альбендазол 0,2 г внутрь в течение 10 дней
Капилляриоз легочный Нематода <i>Capillaria aerophila</i>		
Капилляриоз печеночный Нематода <i>Capillaria (Hepaticola) hepatica</i>		

2.2.1.11.2. Капилляриоз легочный

Определение. Капилляриоз легочный — зоонозный гельминтоз из группы нематодозов с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, характеризующийся поражением дыхательных путей.

Этиология. Возбудителем является нематода *Capillaria aerophila*.

Эпидемиология. Заболевание людей встречается в Средней Азии, Марокко, Иране. Заболевания животных регистрируются в Северной и Южной Америке, Европе, Азии и Австралии.

Механизм передачи возбудителя — фекально-оральный, путь передачи — пищевой. Человек заражается при употреблении в пищу контаминированных возбудителем продуктов питания, прежде всего овощей.

Взрослые гельминты паразитируют в организме собак, кошек, диких плотоядных животных, которые выделяют яйца с фекалиями. В почве яйца достигают инвазивной стадии в течение года. Инфицированный человек незаразен. Заболевание носит спорадический характер.

Патогенез. Личинки, попадая в ЖКТ, внедряются в кровеносные сосуды кишечной стенки и гематогенно заносятся в легкие, где они и превращаются в половозрелых гельминтов.

Клиника. Инкубационный период составляет около 4 нед. Заболевание клинически проявляется трахеитом, бронхитом, трахеобронхитом, сопровождающимися лихорадкой, кашлем, в ряде случаев астматическим синдромом. При развитии пневмонии ухудшается состояние больного, пневмония нередко принимает тяжелое течение и может завершиться летальным исходом.

Диагностика. Лабораторная диагностика основана на обнаружении в фекалиях больных яиц паразита.

Лечение. Специфическое лечение проводится мебендазолом или альбендазолом (см. табл. 2.15).

Профилактика. Выявление и лечение больных. Строгое соблюдение правил личной гигиены; во время ловли рыбы, земляных работ не следует касаться грязными руками лица, одежды. Тщательная обработка овощей, фруктов, огородной зелени. Дегельминтизация животных. Санитарно-просветительная работа.

2.2.1.11.3. Капилляриоз печеночный

Определение. Капилляриоз печеночный — зоонозный гельминтоз из группы нематодозов с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, характеризующийся поражением печени, развитием асцита и кахексии.

Этиология. Возбудителем является нематода *Capillaria (Hepaticola) hepatica*.

Эпидемиология. Заболевание людей встречается в Азии (Индия), в Северной и Южной Америке (Мексика, Бразилия), Европе (Италия, Турция, Чехия), Африке.

Механизм передачи возбудителя — фекально-оральный, путь передачи — пищевой и бытовой. Человек заражается при употреблении в пищу контаминированных возбудителем продуктов питания и через загрязненные руки.

Патогенез. Взрослые гельминты паразитируют в печени. В основе патологического процесса лежит развитие эозинофильных гранулем вокруг яиц и гельминтов.

Клиника. Инкубационный период составляет около 3–4 нед. Заболевание клинически проявляется гепатитом. У больных наблюдается увеличение печени, изменение функциональных проб печени. При длительном течении развивается асцит и кахексия.

Диагностика. Лабораторная диагностика основана на обнаружении яиц возбудителя при биопсии печени.

Лечение. Для лечения больных применяют мебендазол или альбендазол (см. табл. 2.15).

Профилактика. Выявление и лечение больных. Соблюдение правил личной гигиены, тщательная обработка овощей, фруктов, огородной зелени, кипячение питьевой воды. Предотвращение загрязнения окружающей среды испражнениями животных. Дегельминтизация животных. Санитарно-просветительная работа.

2.2.2. Трематоды

2.2.2.1. Гетерофиоз

Определение. Гетерофиоз — зооантропонозный природно-антропоургический биогельминтоз из группы трематодозов, вызываемый мелкой трематодой *Heterophyes heterophyes*, с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, характеризуется аллергическими проявлениями, поражением кишечника и других органов.

Этиология. Возбудитель — мелкая трематода *Heterophyes heterophyes*, относящаяся к классу *Trematoda*, семейству *Heterophyidae*. Длина взрослой самки 1,0–1,7 мм, самца — 0,3–0,4 мм, имеют грушевидную форму, тело густо покрыто шипиками.

Эпидемиология. Гетерофиоз распространен в Китае, Японии, на Филиппинах, в Индии, Египте, Йемене, Израиле, Тунисе, Греции.

Резервуар и источник возбудителя — человек, собаки, кошки, свиньи, некоторые птицы, дикие плотоядные животные. Механизм передачи возбудителя — фекально-оральный, путь передачи — пищевой, фактор передачи — рыба. Человек заражается при употреблении сырой или недостаточно термически обработанной зараженной рыбы. Промежуточный хозяин — пресноводный моллюск *Pironelia conica*.

Патогенез. *Heterophyes heterophyes* паразитирует в организме человека в кишечнике. Возможен занос в миокард и головной мозг. В организме человека *Heterophyes heterophyes* достигают зрелости и начинают выделяться с фекалиями через 2 нед. после заражения. Продолжительность жизни возбудителя в зараженном организме достигает нескольких десятков лет.

Клиника. Инкубационный период при гетерофиозе составляет 7–10 дней. Клинически проявляется на ранних стадиях лихорадкой, уртикарной сыпью, эозинофилией. В поздние стадии характерно поражение ЖКТ, сопровождающееся упорной водянистой диареей.

Диагностика. В лабораторной диагностике применяют методы обнаружения яиц *Heterophyes heterophyes* в фекалиях.

Лечение. В настоящее время в лечении больных гетерофиозом широко используется празиквантел (табл. 2.16), что значительно повысило эффективность специфической терапии.

Таблица 2.16

Терапия гетерофиоза

Заболевание, возбудитель	Терапия выбора	Терапия резерва
Гетерофиоз Мелкая трематода <i>Heterophyes heterophyes</i>	Празиквантел 25 мг/кг внутрь однократно	Не разработана

Специфическое лечение проводится после стихания острых аллергических проявлений. Побочные явления при специфической терапии связаны с усилением признаков сенсибилизации при распаде и резорбции погибших гельминтов, что вызывает необходимость назначения антигистаминных препаратов.

Профилактика. Выявление и лечение больных. Дегельминтизация животных. Предотвращение загрязнения водоемов испражнениями. Термическая обработка рыбы. Санитарно-просветительная работа.

2.2.2.2. Парагонимоз

Определение. Парагонимоз — зооантропонозный природно-антропоургический биогельминтоз из группы трематодозов, чаще всего вызываемый трематодой *Paragonimus westermani*, с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, характеризуется преимущественным поражением органов дыхания, иногда головного мозга и других органов.

Этиология. Наиболее частым возбудителем является трематода *Paragonimus westermani*, относящаяся к семейству *Paragonimidae*, хотя возбудителями могут быть *P. skrjabini*, *P. africanus* и др. Длина взрослых особей до 16 мм, ширина до 8 мм, имеют яй-

цевидную форму, паразитируют в кистозных областях, прилегающих к бронхам у человека, собак, кошек, волков, свиней и др. Незрелые яйца выделяются с мокротой окончательных хозяев и иногда в результате заглатывания могут появляться в фекалиях. После созревания яйца вскрываются, и мирацидии попадают в организм моллюсков из рода *Oncomelania*. Из моллюсков выходят церкарии (у церкариев отсутствует хвост), которые проникают в ткани пресноводных крабов или речных раков, где в жабрах или мышцах образуются метацеркарии. Метацеркарии вскрываются в тонкой кишке позвоночного хозяина, личинки выходят через стенку кишки, проникают через брюшину и диафрагму и попадают в легкие. У человека большинство гельминтов поселяется в легких, но некоторые особи, не относящиеся к виду *Paragonimus westermani*, могут быть обнаружены в других местах, включая брюшную полость, подкожную клетчатку и головной мозг.

Эпидемиология. Гельминтоз распространен в Восточной и Юго-Восточной Азии, в Западной и Центральной Африке, Центральной Америке и США, в России (Приморский край). Заражение человека происходит при употреблении в пищу сырых, слабо просоленных и недостаточно термически обработанных раков и крабов.

Патогенез. В зоне поражения паразиты вызывают обширные кровоизлияния и воспаление (очаговые и сливные пневмонии, бронхит). Вокруг паразитов формируются кисты, содержащие по две особи паразита. Кисты фиброзируются и кальцифицируются, иногда могут прорываться в близлежащие полости — плевральную, бронхи, трахею.

Клиника. Инкубационный период составляет 2—3 нед., но может укорачиваться до нескольких дней в случаях массивной инвазии.

Клинически заболевание проявляется лихорадкой (до 39 °С), одышкой, болью в груди, кашлем с гнойной кровянистой мокротой, эозинофилией. Симптомы заболевания, как правило, сохраняются в течение 3—4 нед., при этом яйца паразитов в мокроте не выявляются.

При плевролегочном парагонимозе клинические симптомы заболевания могут отсутствовать, но у пациентов выявляются изменения на рентгенограммах и выраженная эозинофилия. При тяжелом течении данной формы заболевания наблюдается лихорадка, больных беспокоит боль в грудной клетки, одышка, кашель с гнойной мокротой (до 300 мл/сут), которая иногда имеет примесь крови. Нередко диагностируется экссудативный плеврит.

В отсутствие лечения через 2—3 мес. развивается хроническое течение парагонимоза со сменой периодов обострений и ремиссий.

Церебральный парагонимоз проявляется отеком и набуханием головного мозга, энцефалитом, менингитом, судорогами. У большинства пациентов наблюдается повреждение и атрофия зрительного нерва.

Диагностика. С целью диагностики заболевания применяют микроскопическое исследование мокроты и фекалий на яйца гельминтов, кожно-аллергические пробы, серологические реакции (РСК, РПГА и др.).

Лечение. В лечении больных широко используется празиквантел (табл. 2.17), позволяющий излечивать 99 % больных.

Прогноз. При своевременном лечении и отсутствии поражения ЦНС прогноз благоприятный.

Профилактика. Выявление и лечение больных. Предотвращение загрязнения испражнениями водоемов. Употребление в пищу крабов и раков только после достаточной термической обработки, кипячение питьевой воды, недопущение случайного заглатывания воды при купании в открытых пресноводных водоемах. Санитарно-просветительная работа.

Таблица 2.17

Этиотропная терапия при парагонимозе

Заболевание, возбудитель	Терапия выбора	Терапия резерва
Парагонимоз Трематода <i>Paragonimus westermani</i>	Празиквантел (билтрицид, цесол) 25 мг/кг внутрь, 2 дня	Битионол 30–50 мг/кг внутрь, 10–15 доз

2.2.2.3. Метагонимоз

Определение. Метагонимоз — зооантропонозный природно-очаговый биогельминтоз из группы трематодозов, вызываемый мелкой трематодой *Metagonimus yokogawi*, с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, характеризуется преимущественным поражением ЖКТ.

Этиология. Возбудитель — трематода *Metagonimus yokogawi*, относящаяся к семейству *Heterophyidae*. Длина взрослой особи 1,0–2,5 мм, ширина 0,3–0,4 мм. Тело густо покрыто шипиками, брюшная присоска слита с ротовой. Яйца *Metagonimus yokogawi* имеют размер 0,023–0,029×0,014–0,018 мм с крышечкой на одном конце и утолщением скорлупы — на другом.

Эпидемиология. Метагонимоз распространен в Китае, Японии, Корее, на Филиппинах. Встречается у населения, живущего в бассейне реки Амур. В Европе регистрируется на территории Румынии.

Резервуар и источник возбудителя — человек и домашние животные (собаки, кошки). Гельминт в стадии половой зрелости паразитирует у человека и плотоядных млекопитающих, которые являются дефинитивными хозяевами. Промежуточными хозяевами служат пресноводные моллюски (некоторые виды рода *Melania* — *Blanfordia nosophora*, *Pyradus cingulatus*), дополнительными хозяевами могут быть рыбы следующих видов: уссурийский сиг, сазан, карась, конь, краснопер, чебак, пескарь, верхогляд, лещ, максун, сом, касатка-скрыпун, касатка-плеть. Механизм передачи возбудителя — фекально-оральный, путь передачи — пищевой, фактор передачи — инвазированная рыба. Выходящая из яиц личинка активно проникает в моллюска, где размножается и развивается в церкария. Церкарии выходят в воду и проникают в рыб, инцистируются и превращаются в метацеркарии. Заражение человека происходит при употреблении в пищу сырой рыбы и случайном заглатывании ее чешуек.

Патогенез. *Metagonimus yokogawi* локализуется в тонком отделе кишечника. Из проникших в кишечник человека цист (метацеркарии) образуются личинки, которые внедряются в слизистую оболочку тонкой кишки. Паразиты проникают глубоко в слизистую оболочку, к тканям которой прикрепляются своими присосками. Механическое раздражение, как правило, незначительное, обусловленное присутствием на теле паразита шипиков, которые раздражают ткани кишечных стенок при его движениях, и паразитированием иногда многих тысяч экземпляров. При интенсивных инвазиях воспалительные процессы в слизистой оболочке кишечника (раздражение энтерорецепторов) могут охватывать обширные участки, что влечет за собой упорную и тяжелую диарею. В патогенезе метагонимоза существенную роль играют токсико-аллергические реакции.

Клиника. Инкубационный период составляет 12–16 дней. При интенсивных инвазиях заболевание начинается остро, с появления лихорадки, симптомов интоксикации, экзантемы (сыпь уртикарного и/или папулезного характера), лейкоцитоза

и эозинофилии в крови. Через 2–4 дня развивается энтерит. В большинстве случаев происходит спонтанное выздоровление.

Бессимптомное течение заболевания наблюдается при малой численности паразитов в кишечнике.

Диагностика. В лабораторной диагностике метагонимоза применяют обнаружение яиц гельминта в испражнениях больных.

Лечение. В настоящее время в лечении больных метагонимозом широко используется празиквантел (табл. 2.18), что значительно повысило эффективность специфической терапии. Специфическое лечение проводится после стихания острых аллергических проявлений. Побочные явления при специфической терапии связаны с усилением признаков сенсибилизации при распаде и резорбции погибших гельминтов, что требует назначения антигистаминных препаратов.

Таблица 2.18

Принципы лечения больных метагонимозом

Заболевание, возбудитель	Терапия выбора	Терапия резерва
Метагонимоз Трематода <i>Metagonimus yokogawai</i>	Празиквантел (билтрицид, цесол) 25 мг/кг внутрь однократно	Экстракт мужского папоротника 2,5–3 г, повторными циклами через 2–3 нед. под контролем наличия яиц паразита в кале (действует только на взрослых паразитов в просвете кишечника) Нафтамон повторными курсами, 5 г для взрослых, 2,5 г для детей

Профилактика. Выявление и лечение больных. Дегельминтизация животных. Предотвращение загрязнения испражнениями водоемов. Контроль инвазированности рыбы на производстве, в торговой сети. Недопущение вскармливания необеззараженной рыбы домашним животным. Соблюдение установленных правил соления, копчения, термической обработки рыбы. Санитарно-просветительная работа.

2.2.2.4. Клонорхоз

Определение. Клонорхоз — хронически протекающий зооантропонозный природно-очаговый биогельминтоз из группы трематодозов, вызываемый крупной трематодой *Clonorchis sinensis* (двуусткой китайской), с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, характеризуется преимущественным поражением билиарной системы и поджелудочной железы.

Этиология. Возбудитель — крупная трематода *Clonorchis sinensis*, относящаяся к семейству *Opisthorchidae*. Длина взрослой особи 10–20 мм, ширина 1–4 мм. Тело плоское, на переднем конце расположена ротовая присоска, на границе первой и второй четверти тела — брюшная присоска. Яйца желтовато-коричневого цвета с крышечкой на одном конце и утолщением скорлупы — на противоположном; их размеры — 0,026–0,035×0,012–0,0195 мм, в воде сохраняют жизнеспособность до 3 мес. Одна *Clonorchis sinensis* ежедневно продуцирует до 2400 яиц. Яйца *Clonorchis sinensis* отличаются от яиц возбудителей описторхоза отсутствием шифтовидного выступа.

Эпидемиология. Клонорхоз распространен в Китае, Японии, Корее, Вьетнаме, Лаосе. Встречается у населения, живущего в бассейне Амура и Приморском крае. В эндемичных по клонорхозу районах поражено до 80 % населения, всего в мире — миллионы людей.

Резервуар и источник возбудителя — человек, домашние животные (собаки, кошки) и некоторые дикие млекопитающие (лисы, ондатры, норки). Гельминт в стадии половой зрелости паразитирует у человека и плотоядных млекопитающих, которые являются дефинитивными хозяевами. Промежуточными хозяевами служат пресноводные моллюски, дополнительными — карповые рыбы и пресноводные раки.

Механизм передачи возбудителя — фекально-оральный, путь передачи — пищевой, фактор передачи — инвазированная рыба. Яйца гельминта выделяются с фекалиями с уже сформировавшимися личинками, при попадании в воду заглатываются моллюсками, в теле которых накапливаются личинки — церкарии. Церкарии активно проникают в подкожную клетчатку и мышцы рыб и раков, где превращаются в метацеркариев. Человек заражается при употреблении в пищу недостаточно термически обработанных инфицированных рыб и раков.

Патогенез. Метацеркарии через ампулу фатерова соска мигрируют в общий желчный проток, внепеченочные желчные протоки и затем во внутripеченочные желчные протоки, где через 3—4 нед. достигают половой зрелости и начинают откладывать яйца. Длительность жизни возбудителя клонорхоза в организме человека до 40 лет. В ранней стадии основу патогенеза клонорхоза составляют токсико-аллергические реакции и механическое воздействие гельминта. Хроническая стадия связана с жизнедеятельностью паразитов в желчных протоках печени и поджелудочной железы, что приводит к аденоматозной пролиферации эпителия желчных ходов (рассматриваемой как предраковое состояние). К основным патологическим процессам относятся хронический пролиферативный холангит и каналикулит поджелудочной железы, сопровождающиеся различной степенью фиброза этих органов. В патогенезе имеет значение повышение активности проколлаген-пролил-гидроксилазы в печени, что приводит к увеличению синтеза коллагена и, соответственно, развитию фиброза, а также к нарушению синтеза липидов и желчных кислот, что способствует развитию холелитиаза. У лиц, проживающих в эндемичных районах, развивается иммунитет, передающийся трансплацентарно, что обуславливает более легкое течение заболевания. В очагах клонорхоза заражение происходит в раннем детстве и болезнь протекает в острой форме, оставаясь нераспознанной.

Клиника. Инкубационный период составляет в среднем 2—3 нед. В большинстве случаев течение заболевания хроническое, с периодическими обострениями. Чаще всего в ранней стадии заболевания клинические проявления отсутствуют, только в крови регистрируется лейкоцитоз ($20\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$), эозинофилия (20—40 %) и умеренное увеличение СОЭ. В то же время необходимо отметить, что у лиц без иммунитета, прибывших в очаг, заболевание протекает по типу острого аллергоза (недомогание, высокая лихорадка, увеличение печени, редко — селезенки, лимфаденит, эозинофилия, иногда до 90 %), может наблюдаться субиктеричность склер. В таких случаях спустя 2—4 нед. острые проявления стихают, одновременно в фекалиях больных появляются яйца клонорхисов. В поздних стадиях заболевания характерен симптомокомплекс, обусловленный хроническим холециститом, дуоденитом и панкреатитом. В этот период клонорхоз клинически проявляется ангиохолитом, дискинезией желчевыводящих путей. Развивается хронический гепатит и панкреатит, в далеко зашедших случаях воз-

можен цирроз печени (на фоне холангита или массивной обтурации холедоха). В тяжелых случаях может происходить раковое перерождение измененных печеночных ходов, ведущее к первичному раку печени.

Диагностика. В лабораторной диагностике клонорхоза применяют обнаружение яиц гельминта в дуоденальном содержимом и в испражнениях больных. В последние годы применяются серологические методы исследования, в частности ИФА, для обнаружения антител к *Clonorchis sinensis*.

Лечение. При клонорхозе препаратом выбора является празиквантел (табл. 2.19). Ранее широко используемый в лечении больных хлосил из-за часто встречающихся побочных эффектов и особенностей фармакодинамики отнесен к препаратам резерва. В настоящее время разработаны и применяются в практической деятельности три схемы лечения клонорхоза хлосилом: 2-, 3- и 5-дневная. Во всех схемах курсовая доза одинаковая — 0,3 г/кг. Однако, по данным большинства врачей, 5-дневный курс лечения хлосилом более эффективен. При такой схеме лечения полная дегельминтизация достигается у 41 % больных через 2–6 мес. и у 75 % через 4–29 мес.

Таблица 2.19

Принципы лечения больных клонорхозом

Заболевание, возбудитель	Терапия выбора	Терапия резерва
Клонорхоз Трематода <i>Clonorchis sinensis</i>	Празиквантел (билтрицид, цесол) 25 мг/кг внутрь 1 день или Альбендазол 10 мг/кг в сутки, 7 дней	Альбендазол 0,4 г в сутки, 7 дней. Хлосил 5-дневным курсом 60 мг/кг в день внутрь в 3 приема через 30–40 мин после еды, рекомендуется запивать молоком. После курса лечения следует назначить желчегонные (лучше растительного происхождения) и слепое зондирование желчных путей. Лечение следует проводить не ранее 1,5–2 мес. после заражения (молодые гельминты малочувствительны к препарату)

Профилактика. Выявление и лечение больных. Дегельминтизация животных. Предотвращение загрязнения испражнениями водоемов. Контроль инвазированности рыбы на производстве, в торговой сети. Недопущение вскармливания необеззараженной рыбы домашним животным. Соблюдение установленных правил соления, копчения, термической обработки рыбы. Санитарно-просветительная работа.

2.2.2.5. Описторхоз

Определение. Описторхоз — зооантропонозный природно-очаговый биогельминтоз из группы трематодозов, вызываемый мелкой трематодой *Opisthorchis felineus*, с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, характеризуется преимущественным поражением ЖКТ.

Этиология. Возбудителями описторхоза у человека являются два вида трематод: кошачья (сибирская) двуустка (*Opisthorchis felineus*) и беличья двуустка (*Opisthorchis viverrini*). Длина *O. felineus* составляет 8–14 мм, ширина — 1,0–3,5 мм, *O. viverrini* — 5,4–10,2 и 0,8–1,9 мм соответственно. Яйца обоих видов практически неотличимы

друг от друга, бледно-желтого цвета, мелкие, с крышечкой на одном полюсе и конусовидным утолщением — на другом.

Эпидемиология. В России расположен почти весь мировой ареал описторхоза, вызываемого кошачьей двуусткой. Основные очаги этого гельминтоза — Обь-Иртышский бассейн, а также бассейны Волги и Камы. Средняя заболеваемость описторхозом на территории России составляла 26,51 случаев на 100 тыс. населения, в регионах с завозными случаями она не превышала 2:100 000.

Окончательными хозяевами паразита являются человек, кошка, собака, пушные звери; промежуточный хозяин — пресноводный моллюск — битиния (*Bithynia leachi*); дополнительные хозяева — карповые рыбы (плотва, лещ, сазан и др.).

Патогенез. При описторхозе возбудитель паразитирует в желчных протоках печени, желчном пузыре и протоках поджелудочной железы человека, кошек, собак и др. В организме человека паразит живет 20–40 лет. Заражение происходит при употреблении в пищу сырой (талой, мороженой), слабо просоленной и недостаточно прожаренной рыбы карповых пород (язь, чебак, елец и др.). Описторхисы травмируют слизистые оболочки панкреатических и желчных протоков, создают препятствия оттоку желчи, способствуют развитию кистозных расширений и новообразований печени, оказывают токсическое и нервно-рефлекторное воздействие. В ранней стадии наблюдается выраженная аллергизация организма (эозинофильно-лейкемоидные реакции крови).

Клиника. В ранний период может быть повышение температуры тела, боль в мышцах и суставах, рвота, понос, болезненность и увеличение печени, реже селезенки, лейкоцитоз и высокая эозинофилия, аллергические высыпания на коже. В хронической стадии наиболее часты жалобы на боль в подложечной области, правом подреберье, отдающую в спину и левое подреберье. Иногда отмечаются приступы боли типа желчепузырной колики. Часты головокружения, различные диспептические явления. Выявляют резистентность мышц в правом подреберье, увеличение печени, изредка — иктеричность склер, увеличение желчного пузыря, симптомы панкреатита. Наиболее часто при описторхозе развивается ангиохолит, холецистит, дискинезия желчных путей, хронический гепатит и панкреатит, реже — симптомы гастродуоденита, энтероколита. В отдельных случаях возникает картина холангитического цирроза печени. Описторхоз может протекать бессимптомно.

Диагностика. Диагноз основывается на тщательно собранном эпидемиологическом анамнезе, анализе клинической картины заболевания, данных лабораторных и инструментальных методов исследования.

Данные УЗИ, холецистографии, КТ, МРТ указывают на наличие дискинезии желчного пузыря и желчевыводящих путей, снижение выделительной функции печени, расширение желчных протоков.

В общем анализе крове: лейкоцитоз с эозинофилией, повышение СОЭ, иногда — анемия. В биохимическом анализе крови: повышение активности аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, уровня прямого билирубина.

При вовлечении в патологический процесс поджелудочной железы отмечается увеличение содержания глюкозы в крови натошак, снижение активности амилазы, трипсина, липазы в дуоденальном содержимом и повышение их концентрации в крови.

Серологическая диагностика осуществляется тест-системами на основе ИФА фирмы «Вектор-Бест» и РНГА.

Паразитологический метод: обнаружение яиц в фекалиях, дуоденальном содержимом овоскопически. Яйца кошачья двуустка начинает выделять не ранее чем через

4–6 нед. после заражения. При малой инвазии целесообразно перед паразитологическим исследованием назначать больному желчегонный препарат либо проводить слепое зондирование по Демьянову. При отрицательном результате исследования его повторяют несколько раз с интервалом в 5–7 дней.

Лечение. Как и при лечении больных клонорхозом, при описторхозах препаратом выбора является празиквантел (табл. 2.20). В настоящее время применяются в практической деятельности три схемы лечения описторхоза хлоркислом: 2-, 3- и 5-дневная. Во всех схемах курсовая доза одинаковая — 0,3 г/кг.

Таблица 2.20

Этиотропная терапия при описторхозах

Заболевание, возбудитель	Терапия выбора	Терапия резерва
Описторхозы Трематоды <i>Opisthorchis felinus</i> , <i>Opisthorchis viverrini</i>	Празиквантел 25 мг/кг внутрь 1 день	Хлоркисл 5-дневным курсом 60 мг/кг в сутки внутрь в 3 приема через 30–40 мин после еды, рекомендуется запивать молоком. После курса лечения следует назначить желчегонные (лучше растительного происхождения) и слепое зондирование желчных путей. Лечение следует проводить не ранее 1,5–2 мес. после заражения (молодые гельминты малочувствительны к препарату). При недостаточной эффективности хлоркисл назначается повторно через 4–6 мес.

Хороший гельминтоцидный эффект хлоркисла наблюдается у детей, что связано с отсутствием у них выраженных морфофункциональных изменений гепатобилиарной системы и ЖКТ, снижающих эффективность терапии хлоркислом. В связи с этим применение хлоркисла необходимо сочетать с противовоспалительной терапией, спазмолитическими и желчегонными средствами. Подобная терапия значительно снижает частоту побочных эффектов хлоркисла. Через 3–4 года после курса лечения хлоркислом в сочетании с желчегонными, спазмолитическими и десенсибилизирующими средствами многие больные отмечают улучшение общего самочувствия (66,8 %), уменьшение интенсивности или полное исчезновение боли в эпигастрии и в правом подреберье (32,3 %), улучшение аппетита (62,9 %).

Объясняется это тем, что после паразитологического выздоровления в организме резко снижается аллергическая напряженность, устраняется механическая травматизация протоков печени и поджелудочной железы, прекращается токсическое влияние продуктов жизнедеятельности паразитов на организм больного. Необходимо отметить, что хлоркисл действует только на половозрелых паразитов, поэтому специфическое лечение данным препаратом в ранней (острой) фазе болезни неэффективно. Хлоркисл можно назначать не ранее чем через 1,5 мес. после предполагаемого момента заражения, причем, если острый период болезни протекал тяжело, то сроки начала дегельминтизации необходимо удлинить.

При оценке эффективности лечения основным показателем полной дегельминтизации является отсутствие яиц гельминтов в желчи и кале, подтвержденное 3–4-кратным исследованием.

У некоторых больных в период лечения хлорсилом появляется слабость, головкружение, ухудшение зрения, сердцебиение, усиление боли в эпигастрии и в правом подреберье, тошнота. Все эти явления проходят вскоре после отмены препарата. Однако у 27,9 % больных усиливались диспептические явления, у 40,6 % нарастала интенсивность болевых ощущений в правом подреберье и в эпигастрии в ближайшие месяцы после проведенной дегельминтизации. Абсолютными противопоказаниями к назначению хлорсила больным описторхозом являются: беременность, гипертоническая болезнь II—III стадии, недостаточность кровообращения III степени, острый вирусный гепатит до 6 мес. реконвалесценции, хронический вирусный гепатит.

Профилактика. Выявление и лечение больных. Дегельминтизация животных. Предотвращение загрязнения испражнениями водоемов. Контроль инвазированности рыбы на производстве, в торговой сети. Недопущение вскармливания необеззараженной рыбы домашним животным. Соблюдение установленных правил соления, копчения, термической обработки рыбы. Санитарно-просветительная работа.

2.2.2.6. Фасциолез

Определение. Фасциолез — хронический зооантропонозный биогельминтоз из группы трематодозов, вызываемый большой трематодой *Fasciola hepatica*, с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, характеризуется преимущественным поражением печени и желчных ходов.

Этиология. Возбудители фасциоза — *Fasciola hepatica* — печеночная и гигантская двуустки. Основным источником инвазии людей — различные сельскохозяйственные животные.

Эпидемиология. Заболевание наиболее характерно для областей с развитым овцеводством.

Взрослый червь — листовидный гермафродит длиной 30 мм, шириной 13 мм. Его незрелые яйца поступают из печени вместе с желчью в кишечник, а оттуда выделяются в окружающую среду с фекалиями хозяина. Яйца созревают в пресной воде, где образуются ресничные личинки — мирации. Они внедряются в тело промежуточных хозяев — улиток (чаще всего — рода *Lymnea*, *Succinea*, *Fossaria* и *Praticolella*). После нескольких превращений образуются хвостатые личинки церкария, которые покидают улитку, некоторое время свободно плавают и в конечном итоге инцистируются в поверхностной пленке воды или прикрепившись к водной растительности. Во влажной среде циста (адолюскарий) долгое время сохраняет жизнеспособность. Человек и другие животные заражаются, выпив воду или съев траву с адолюскариями. В кишечнике окончательного хозяина оболочка адолюскария растворяется, высвобождая неполовозрелого червя, который мигрирует сквозь кишечную стенку в брюшную полость и достигает печени, где и созревает взрослая особь.

Патогенез. Продолжительность жизни гельминтов в организме окончательного хозяина составляет около 10 лет, проявляясь травматизацией и токсико-аллергическим повреждением гепатобилиарной системы. Возможен занос фасциол в другие ткани и органы.

Клиника. Клинически заболевание характеризуется эозинофилией, аллергическими явлениями, расстройствами функции печени и желчного пузыря, напоминающими симптомы описторхоза (желтуха и приступы желчепузырной колики наблюдаются чаще).

Диагностика. Диагноз ранней стадии фасциолеза труден, т. к. яйца гельминтов выделяются лишь спустя 3–4 мес. после заражения. Используют иммунологические методы. В поздней стадии диагноз основывается на обнаружении яиц фасциол в дуоденальном содержимом и кале.

Лечение. В острой стадии фасциолеза проводят симптоматическую и патогенетическую терапию. Специфическую терапию проводят только после полного стихания острых клинических проявлений, но не ранее чем через 2–4 мес. от начала клинических проявлений (табл. 2.21). Эффективность лечения с применением антигельминтных препаратов составляет 50–60 %, в связи с чем нередко возникает необходимость повторных 2–4 курсов лечения с интервалом не менее 6 мес. Эффективность лечения оценивается путем дуоденальных зондирований через 4–6 мес. после лечения.

Таблица 2.21

Этиотропная терапия при фасциолезах

Заболевание, возбудитель	Терапия выбора	Терапия резерва
Фасциолезы Трематоды <i>Fasciola hepatica</i> (печеночный сосальщик) и <i>Fasciola gigantica</i>	Триклабендазол 10 мг/кг внутрь 1 раз. Может потребоваться повторный прием Битионол (актамер, битин, лоротидол) 20 мг/кг внутрь после приема триклабендазола каждый последующий день, до 14 дней	Хлоксил (гексахлорпаракарсил) 0,3 г/кг в сутки в течение 2–3 дней

Профилактика. Выявление и лечение больных. Соблюдение правил личной гигиены, тщательная обработка овощей, фруктов, огородной зелени, кипячение либо фильтрация питьевой воды, употребление растений, растущих во влажных местах, только в термически обработанном виде. Предотвращение загрязнения водоемов, заливных лугов испражнениями животных. Дегельминтизация животных. Уничтожение моллюсков (мелиорация, действие химических веществ: кальция арсенит, медный купорос, известь). Санитарно-просветительная работа.

2.2.2.7. Шистосомоз

Определение. Шистосомозы — хронические зооантропонозные биогельминтозы из группы трематодозов, вызываемые *Schistosoma haematobium*, *S. mansoni*, *S. japonicum* и *S. intercalatum*, характеризуются преимущественным поражением мочеполовых органов и органов пищеварения.

Этиология. Возбудители заболевания относятся к классу *Trematoda*, роду *Schistosoma*.

Эпидемиология. *Schistosoma mansoni* обнаружена в Южной Америке (Бразилия, Венесуэла), на островах Карибского моря, в Африке и на Среднем Востоке (Саудовская Аравия, Йемен); *S. japonicum* — в Китае, частично на Филиппинах и на о. Сулавеси, во Вьетнаме, в южной части Японии, вдоль реки Меконг в Индокитае; *S. haematobium* — в Африке (Ливия, Тунис, Алжир, Марокко), на Мадагаскаре и Среднем Востоке (Саудовская Аравия, Йемен, Ирак, Иран, Сирия, Ливан, Турция); *S. intercalatum* — в Камеруне, Центрально-Африканской Республике, Габоне, Заире, Верхней Вольте и Чаде. Всего в мире инфицировано около 200 млн людей.

Шистосомы паразитируют в венозной системе брюшной полости, где самки выделяют яйца. Яйца за счет имеющихся на поверхности шипиков и заключенного в них протеолитического фермента активно проникают через стенки кровеносных сосудов в ткани или полость мочевого пузыря или кишечника и выделяются во внешнюю среду с мочой или калом. В просвет кишки яйцо выходит через 2–3 дня. Около $\frac{1}{3}$ яиц не завершает выход из стенки органов и вызывает в них местную воспалительную реакцию. Кроме того, значительное число яиц не проникает в стенку венулы и переносится пассивно током крови, вызывая патологические изменения в отдельных органах.

Во внешней среде (в воде) из яиц выходят покрытые ресничками мирацидии, которые проникают в промежуточных хозяев — моллюсков (рода *Bulinus*, *Biomphalaria*, *Oncomelania*). В моллюсках происходит развитие и размножение личиночных форм шистосом — церкариев. Церкарии, обладающие выраженным фототаксисом, располагаются в поверхностном слое воды, выставив наружу хвостовую часть; здесь они сохраняют жизнеспособность до 8 ч. При проникновении через кожные покровы хозяина хвост утрачивается, а личиночные шистосомулы через 4–7 дней по лимфатическим и венозным сосудам попадают в легкие. В течение 2 нед. они поселяются в проксимальной части портальной вены, куда проникают по кровеносным сосудам. После созревания и спаривания гельминты перемещаются вниз к дистальным отделам портальной вены.

П а т о г е н е з . Патологическая картина обусловлена механическим повреждением, вызываемым гельминтами и его яйцами, а также токсинами, которые выделяют паразиты. Продукты метаболизма вызывают пролиферацию интимы и подлежащей соединительной ткани, что сопровождается развитием облитерирующего эндартериита сосудов печени и легких. Разрастание фиброзной ткани вокруг разветвлений воротной вены приводит к затруднению кровотока в этой системе, развитию портальной гипертензии, спленомегалии. Нередко смерть больного наступает из-за кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода. Процессы в сосудах легких приводят к повышению давления в малом круге кровообращения, что способствует развитию легочного сердца.

К л и н и к а . Инкубационный период при шистосомозе составляет от 4 до 16 нед. В клинической картине заболевания выделяют раннюю (проникновение и миграция), стадию развившейся инвазии и позднюю (осложнений и необратимых изменений).

Ранняя стадия при всех видах шистосомозов протекает аналогично. К начальным симптомам относятся раздражение кожи (зудящий дерматит), локальная эритема, пятнисто-папулезные высыпания. У части больных наблюдается общеинфекционный синдром (лихорадка, слабость, миалгия и др.). В период прохождения личинок через легкие появляется кашель с мокротой. У большинства пациентов увеличиваются печень, селезенка, лимфатические узлы. В крови наблюдается лейкоцитоз, эозинофилия, увеличение уровня острофазных белков. Длительность первой стадии составляет 7–14 дней.

При завершении полового созревания гельминтов начинается вторая стадия заболевания. Этот период болезни характеризуется воспалительными изменениями, вызываемыми яйцами шистосом, их продуктами, погибшими взрослыми гельминтами, приводящими к образованию гранулем и тромбозов сосудов.

Мочеполовой шистосомоз (*S. haematobium*). При данной форме шистосомоза взрослые пары этих гельминтов спускаются по нижним мезентериальным венам и затем через анастомозы проходят в венозные сплетения, окружающие мочевой пузырь и мочеточники, реже — семенные пузырьки, предстательную железу, мочеиспускательный канал и маточные трубы. Самки откладывают ежедневно 20–300 яиц, которые преимущественно попадают в мочевыводящие пути. Яйца могут быть обнаружены в биоптатах

тканей прямой кишки, однако они обычно погибают *in situ* и редко остаются жизнеспособными к моменту выхода из организма больного с фекалиями. Яйца гельминтов этого вида имеют выраженный терминальный шип, расположенный сзади.

Клинически при данном шистосомозе появляется типичный признак болезни — терминальная гематурия, которая связана с прохождением яиц через слизистую оболочку мочевого пузыря при сокращении его стенок, в связи с чем кровотечение всегда появляется в конце мочеиспускания. Механические повреждения в процессе прохождения яиц через стенку мочевого пузыря создают условия для развития выраженных воспалительных изменений. Мочеиспускание в этих случаях становится учащенным и болезненным. Воспалительный процесс распространяется как вверх по мочеточникам к почкам, так и глубоко в мышечную стенку мочевого пузыря.

В поздней стадии мочеполювого шистосомоза в местах повреждения мочевого пузыря развивается фиброз и кальцинация. В этой стадии заболевания наблюдается уменьшение или даже прекращение выделения яиц, что связано с затруднением их прохождения через фиброзную ткань. В свою очередь, это способствует усилению гранулематозного процесса. Инвазия *S. haematobium* способствует развитию рака мочевого пузыря. Стеноз мочеточников и фиброз стенок мочевого пузыря вызывают закупорку их просвета и, соответственно, гидронефроз. Мочеполювой шистосомоз может осложняться образованием камней в мочевом пузыре, поражением семенных пузырьков, предстательной железы, папилломатозом влагалища и матки, эмболией яйцами шистосом легких. Поражение сосудов легких приводит к сердечно-легочной недостаточности.

Кишечный шистосомоз (*S. mansoni*). Взрослые гельминты этого вида обитают в мезентериальных венозных сплетениях ободочной кишки. Самки откладывают ежедневно 100—300 яиц, у которых на задней поверхности имеется заметный латеральный шип. Яйца через 25—28 дней после попадания церкарий в организм хозяина проходят через стенки венул кишечника и появляются в фекалиях.

Начальный период заболевания характеризуется болью в животе, учащенным стулом, тенезмами, появлением в фекалиях примеси слизи и крови. В более поздний период развиваются фиброз брыжейки, геморрой, выпадение прямой кишки, полипоз и изъязвления в кишечнике. У некоторых больных увеличивается печень, которая становится плотной (особенно левая доля). Характерна спленомегалия, эозинофилия, гипоальбуминемия, гиперглобулинемия. Фиброз печени сопровождается портальной гипертензией.

Японский шистосомоз (*S. japonicum*). Взрослые гельминты данного вида локализуются в венозных клубочках подвздошной и ободочной кишки. Самки откладывают в сутки до 3500 овальных яиц, имеющих сзади и несколько сбоку небольшой выступ. Яйца появляются в фекалиях через 25—28 дней после проникновения церкарий в организм человека. В связи с выделением очень большого количества яиц шистосомы этого вида наиболее патогенны для человека. *S. japonicum* широко распространены среди грызунов, собак и свиней эндемичных зон.

При японском шистосомозе часто развивается фиброз печени с асцитом, отеками на ногах. Массивное поражение кишечника за счет большого ежесуточного выделения паразитами яиц может приводить к кишечной непроходимости. При данной форме шистосомоза нередко наблюдается поражение ЦНС с развитием парезов, параличей, энцефалита, менингоэнцефалита.

Интеркалатный шистосомоз (*S. intercalatum*). Возбудители данного заболевания — самые редкие и наименее патогенные шистосомы, которые достигают стадии половой

зрелости в организме человека. Взрослые гельминты живут в начальных разветвлениях вен ободочной кишки, а яйца появляются в фекалиях через 50–60 дней после проникновения церкарий в организм человека. У яиц имеются терминальные шипы, как у яиц *S. haematobium*, однако у *S. intercalatum* яйца значительно больше сужаются кпереди и редко выходят с фекалиями. Ежедневно самка производит около 300 яиц.

Клинически итеркалатный шистосомоз протекает, как кишечный шистосомоз, но более легко.

Диагностика. Диагностируют конкретную форму шистосомоза, анализируя яйца паразитов, которые у каждого вида имеют свои особенности.

Лечение. Лечение больных шистосомозами проводится, главным образом, празиквантелом (табл. 2.22).

Таблица 2.22

Этиотропная терапия при шистосомозах

Заболевание, возбудитель	Терапия выбора	Терапия резерва
<i>Шистосомоз</i>		
<i>S. mansoni</i>	Празиквантел (билтрицид, цесол) по 20 мг/кг внутрь через 4 ч во время приема пищи, всего 2 дозы. Обе дозы необходимо принять в 1 день	Оксамниквин (вансил) — у больных с египетским видом шистосом и выраженной гепатоспленомегалией. В Египте и Южной Африке 30 мг/кг, 2 дня; в Восточной Африке 30 мг/кг в день однократно; в других местах 15 мг/кг однократно
<i>S. haematobium</i>		Метрифонат 10 мг/кг внутрь однократно Ниридазол (амбильгар) 25 мг/кг, не более 1,5 г/сут в 2–3 приема. Курс 5–7 дней
<i>S. japonicum</i> , <i>S. mekongi</i> , <i>S. intercalatum</i>	Празиквантел (билтрицид, цесол) по 20 мг/кг внутрь через 4 ч во время приема пищи, всего 3 дозы. Все 3 дозы необходимо принять в 1 день	Ниридазол (амбильгар) 25 мг/кг, не более 1,5 г/сут в 2–3 приема. Курс 5–7 дней

Из ранее применявшихся в лечении больных шистосомозами препаратов не потерял актуальности амбильгар.

При возникновении побочных реакций (диспептические явления, расстройства ЦНС — галлюцинации, судороги и др.) препараты необходимо отменять. Иногда появляется сыпь на коже, тяжесть в конечностях и мышцах, моча приобретает темно-коричневый цвет, но это не должно вызывать тревогу, т. к. после окончания лечения все эти явления исчезают.

Об эффективности специфического лечения судят по результатам клинического и гельминтологического исследования в течение нескольких месяцев. Можно осуществлять контроль за результатами лечения и по серологическим реакциям, которые становятся отрицательными приблизительно через 3 мес. после ликвидации шистосомозной инвазии.

Специфическую терапию надо сочетать с патогенетической и симптоматической.

Профилактика. Выявление и лечение больных людей и животных. Соблюдение правил личной гигиены, кипячение либо фильтрация питьевой воды, использование защитной одежды, смазывание открытых участков кожи мазью, содержащей 40 % диметилфталата или дибутилфталата, при контакте с водой. Организация централизованного водоснабжения. Охрана окружающей среды от загрязнения мочой и фекалиями, обезвреживание фекалий скота. Уничтожение моллюсков (мелиорация, правильная конструкция и эксплуатация оросительных систем, действие химических веществ (кальция арсенит, медный купорос, фрескон, известь), заселение водоемов конкурентами моллюсков и хищниками). Периодическая очистка и просушка каналов и водоемов, удаление из них растительности. Санитарно-просветительная работа.

2.2.3. Цестодозы

2.2.3.1. Тениидоз

Тениидоз включает в себя два заболевания: тениаринхоз и тениоз, вызываемые *Taeniarhynchus saginatus* и *Taenia solium*, которые относятся к хроническим антропонозным биогельминтозам из группы цестодозов и характеризуются преимущественным поражением ЖКТ.

Представители данных заболеваний относятся к отряду *Ciclophyllidea*.

У ленточных гельминтов отсутствует пищеварительный тракт, поэтому все питательные вещества поступают через тегумент. Взрослые паразиты живут в тонком кишечнике хозяина, прикрепившись к слизистой оболочке с помощью специального органа — сколекса. Остальная часть гельминта называется стробилой. Она представлена цепочкой плоских сегментов, называемых проглоттидами, главным содержимым которых являются репродуктивные органы обоих полов. Стробила находится в тесном контакте с эпителием кишки хозяина. Всасывательная способность тегумента гельминта значительно увеличивается благодаря наличию мелких микроворсинок, которые покрывают всю поверхность паразита. Новые проглоттиды непрерывно образуются сразу же за сколексом, а последние проглоттиды отделяются и выделяются из организма хозяина. Половое созревание происходит по мере того, как проглоттиды медленно перемещаются от головки гельминта к его хвосту. Сначала созревают мужские репродуктивные органы, затем — женские. В наиболее зрелых проглоттидах содержится матка, переполненная яйцами.

Тениаринхоз

Этиология. Возбудитель тениаринхоза (*Taeniarhynchus saginatus* — цепень бычий) лентовидной формы, его тело (стробила) состоит из большого числа члеников проглоттид (до 2000), достигает длины 7–10 м. Головка червя 1,5–2,0 мм в диаметре, имеет четыре присоски. Зрелые членики имеют размер 20–30×12 мм, причем длина их больше ширины. В одном зрелом членике может находиться до 170 тыс. яиц, внутри которых могут находиться зародыши (онкосферы).

Эпидемиология. Окончательным хозяином и источником инвазии является человек. Через 2,5–3 мес. после заражения от стробилы гельминта, паразитирующего

в тонкой кишке человека, периодически отрываются зрелые концевые членики, содержащие около 150 000 яиц. Членики либо выбрасываются во внешнюю среду с фекалиями, либо активно выползают из кишечника независимо от акта дефекации. Промежуточным хозяином является крупный рогатый скот, который через 4 мес. после заражения становится инвазионным для человека. В межмышечной соединительной ткани животных формируется личиночная стадия (цистицерк *Cysticercus bovis*). Заражение человека происходит при употреблении в пищу недостаточно обработанного инвазированного мяса крупного рогатого скота.

Клиника. Клиническая картина заболевания обусловлена повреждением слизистой оболочки тонкой кишки присосками гельминта, раздражением рецепторов кишечника, токсическим воздействием продуктов обмена *Taeniarhynchus saginatus*, высокой резорбцией пищевых веществ гельминтом и блокированием ряда ферментов в кишечнике человека антиферментами паразита.

Больные отмечают самопроизвольное выползание члеников из ануса и выделение их с калом. Иногда могут быть тошнота, рвота, головокружение, боль в животе, раздражительность, головная боль, ларингоспазм, синдром Меньера, эпилептиформные припадки, задержка стула и газов.

Тениоз

Этиология. Возбудитель тениоза (*Taenia solium* — цепень свиной) лентовидной формы, его тело (стробила) состоит из большого числа члеников проглоттид (до 1000), достигает длины 1–2 м и более. Головка червя 1 мм в диаметре, имеет четыре симметрично расположенные присоски и хоботок с 25–30 крючьями.

Эпидемиология. Окончательным хозяином и источником инвазии является человек, в тонкой кишке которого паразитирует гельминт. От стробилы *Taenia solium* периодически отрываются зрелые концевые членики, которые выбрасываются во внешнюю среду с фекалиями и крайне редко выползают активно. Промежуточным хозяином являются свиньи (редко — дикие свиньи), собаки, кошки, в межмышечной соединительной ткани которых формируется личиночная стадия (цистицерк *Cysticercus cellulosus*) длиной 7–10 мм. В ряде случаев человек может быть промежуточным хозяином свиного цепня, когда либо в желудок алиментарным путем попадают яйца паразита, либо при забрасывании зрелых члеников из кишечника в желудок при рвоте (аутоинвазия). При таком развитии событий формируются цистицерки в различных органах и тканях человека (головной мозг, глаза, мышцы, миокард, подкожная клетчатка, печень, почки).

Заражение людей тениозом происходит при употреблении в пищу сырого или полусырого мяса свиньи, содержащего финны.

Клиника. Симптомы заболевания и течение болезни такое же, как при тениаринхозе, однако членики паразита активно из ануса не выходят (изредка с калом выходят нежные членики, которых больной обычно не замечает). Клиническая картина цистицеркоза зависит от локализации *Cysticercus cellulosus* и массивности инвазии. Наиболее частым и тяжелой формой инвазии является цистицеркоз ЦНС и глаз. В таких случаях прогноз заболевания всегда серьезный.

Диагностика. Диагноз как тениаринхоза, так и тениоза ставят на основании повторного исследования кала на наличие члеников гельминтов и слизи с перипаналь-

ных складок (путем соскоба) на наличие яиц цепня. Диагноз цистицеркоза подтверждается с применением серологических реакций (РНГА, ИФА).

В последние годы в лечении больных тениаринхозом и тениозом препаратом выбора стал празиквантел (табл. 2.23). Однако в практической работе многие клиницисты используют фенасал и ряд других антигельминтных средств.

Таблица 2.23

Этиотропная терапия при тениаринхозе, тениозе

Заболевание, возбудитель	Терапия выбора	Терапия резерва
Тениаринхоз Цестода <i>Taeniarhynchus saginatus</i> (бычий цепень)	Празиквантел 20 мг/кг внутрь однократно	Никлозамид (вомесан) 1 г (2 таб.) внутрь, разжевать, через 1 ч — еще 2 таб. (всего 2 г). Фенасал 2 г/сут внутрь однократно без предварительной подготовки. Наиболее простой способ применения: препарат дают утром натощак, больной принимает пищевую соду ($1/2$ ч. л.), через 10 мин — фенасал. Дихлосал и трихлосал 2,5–3,5 г с равным количеством сахара внутрь 1 раз в 50 мл теплой воды за 1,5 ч до еды (натощак). Семена тыквы обыкновенной очищают от твердой кожуры, 300 г очищенных семян растирают в ступке. К растертым семенам добавляют 50–60 мл воды и (при желании) 50–100 г меда или варенья, все тщательно перемешивают. Полученную смесь принимают натощак, лежа в постели, небольшими порциями в течение часа. Через 3 ч дают слабительное, еще через 30 мин — очистительную клизму. Прием пищи разрешается после дефекации. Экстракт папоротника мужского 3,5–7 г (взрослому). В течение 2 дней — обязательная подготовка больного (питательная легкоусвояемая пища, бедная жирами: белый хлеб, молоко, сухари, крупяные и овощные супы, кефир, простокваша, творог, жидкие молочные каши, вареная рыба, кисели, чай, сахар). Исключаются алкоголь, уксус, кислые и жирные блюда, копчености, консервы. Накануне ужин заменяют стаканом сладкого чая с сухарем, на ночь назначают слабительное (детям до 5 лет — настой сенны сложный или пурген, более старшим — магния сульфат или натрия сульфат). В день лечения утром ставят клизму, через 30 мин больной принимает всю дозу экстракта, запивая каждую капсулу 2% раствором пищевой соды. Детям дают в смеси с медом, повидлом, сиропом 2 порциями с перерывом 15–20 мин. Через 1–1,5 ч дают солевое слабительное, еще через 1,5–2 ч — легкий завтрак. Если через 3 ч после приема слабительного стула нет, ставят клизму. В случае выхода паразита без головки ставят еще 1–2 клизмы

Таблица 2.23. Продолжение

Заболевание, возбудитель	Терапия выбора	Терапия резерва
Тениоз Цестода <i>Taenia solium</i> (свиной цепень)	Празиквантел 5 мг/кг внутрь 1 раз. <i>При нейростистицеркозе:</i> Альбендазол 5 мг/кг, внутрь, 8–30 дней или празиквантел 20 мг/кг внутрь, 14 дней. <i>При вовлечении желудочковой системы мозга назначать с осторожностью.</i> Назначение лекарства до шунтирования может вызвать повышение внутричерепного давления. Больным с тяжелым цистицеркозным энцефалитом в острый период антигельминтные препараты не назначают. <i>Цистицеркоз глаз лечить празиквантелом нельзя!</i> Эффекты кортикостероидов и антицистицеркоидных средств противоположны. Дексазон снижает уровень празиквантела плазмы на 50 %. Хирургическое лечение не показано	Никлозамид (вомесан) 1 г (2 таб.) внутрь, разжевать, через час — еще 2 таб. (всего 2 г). Семена тыквы обыкновенной очищают от твердой кожуры, 300 г очищенных семян растирают в ступке. К растертым семенам добавляют 50–60 мл воды и (при желании) 50–100 г меда или варенья, все тщательно перемешивают. Полученную смесь принимают натощак, лежа в постели, небольшими порциями в течение часа. Через 3 ч дают слабительное, еще через 30 мин — очистительную клизму. Прием пищи разрешается после получения стула. Экстракт папоротника мужского 3–4 г (взрослому). В течение 2 дней — обязательная подготовка больного (питательная легкоусвояемая пища, бедная жирами: белый хлеб, молоко, сухари, крупяные и овощные супы, кефир, простокваша, творог, жидкие молочные каши, вареная рыба, кисели, чай, сахар). Исключаются алкоголь, уксус, кислые и жирные блюда, копчености, консервы. Накануне ужин заменяют стаканом сладкого чая с сухарем, на ночь назначают слабительное (детям до 5 лет — настой сенны сложный или пурген, более старшим — магния сульфат или натрия сульфат). В день лечения утром ставят клизму, через 30 мин больной принимает всю дозу экстракта, запивая каждую капсулу 2% раствором соды. Детям дают в смеси с медом, повидлом, сиропом 2 порциями с перерывом 15–20 мин. Через 1–1,5 ч дают солевое слабительное, еще через 1,5–2 ч — легкий завтрак. Если через 3 ч после приема слабительного стула нет, ставят клизму. В случае выхода паразита без головки ставят еще 1–2 клизмы

Лечение. При лечении фенасалом отхождение цепня не наблюдается — отходят лишь фрагменты. Побочные явления практически отсутствуют. Абсолютным противопоказанием к назначению данного препарата являются ранние сроки беременности. В случаях особо упорного течения инвазии можно использовать эфирный экстракт мужского папоротника. Контроль эффективности лечения проводится через 3–4 мес. путем опроса больного (возобновление отхождения члеников цепня), исследования фекалий или аноректального соскоба на яйца тениид. После лечения проводится диспансерное наблюдение больных в течение 2 лет с контрольными опросами 2 раза в год.

Профилактика. Выявление и лечение больных. Термическая обработка мяса крупного рогатого скота, свинины при употреблении в пищу. Ветеринарная экспертиза мяса крупного рогатого скота, свиней на мясокомбинатах и продовольственных рынках. Улучшение санитарного состояния населенных пунктов. Предупреждение загрязнения фекалиями больных окружающей среды, обезвреживание фекалий больных (двойной объем кипятка — экспозиция 1 ч, 10–20% раствор хлорной извести — экспозиция 5–6 ч). Санитарный контроль за состоянием уборных и сточных вод, утилизацией экскрементов. Санитарно-просветительная работа.

2.2.3.2. Дифиллоботриоз

Определение. Дифиллоботриоз — зооантропонозный биогельминтоз из группы цестодозов, вызываемый *Diphyllobothrium latum*, характеризуется преимущественным поражением ЖКТ.

Этиология. Возбудителем заболевания могут быть более 10 видов лентецов из рода *Diphyllobothrium*, однако чаще других — *Diphyllobothrium latum*. Паразит является крупным ленточным червем, стробила которого может достигать 10 м и более.

Эпидемиология. Окончательными хозяевами и источниками инвазии являются человек и, реже, рыбоядные животные (медведь, лиса, тюлень, свинья, нерпа и др.), в тонком кишечнике которых паразитирует червь. Продолжительность его жизни в организме человека составляет десятки лет.

Первыми промежуточными хозяевами являются низшие веслоногие рачки (*Cyclops* и др.), вторыми — рыбы. Заражение человека происходит при употреблении в пищу свежей, недостаточно просоленной икры и сырой рыбы (щука, окунь, омуль, хариус и др.).

Патогенез, клиника. Лентец, прикрепляясь к слизистой оболочке кишки своими ботриями, травмирует ее. Большие скопления паразита могут закупорить просвет кишечника. Продукты обмена гельминта сенсibiliзируют организм. Абсорбция широким лентецом витамина B₁₂ непосредственно из пищеварительного тракта ведет к гиповитаминозу B₁₂ и анемии. Характерны тошнота, неустойчивый стул, выделение при дефекации обрывков стробилы. Больные иногда жалуются на слабость, головкружение, боль в животе. Изредка развивается анемия пернициозного типа, близкая к анемии Аддисона—Бирмера.

Диагностика. Диагноз устанавливается при обнаружении яиц лентеца и обрывков стробилы в фекалиях.

Лечение. Основным лечебным препаратом при дифиллоботриозе и дипилидозе является празиквантел, а также никлозамид (табл. 2.24).

Таблица 2.24

Этиотропная терапия при дифиллоботриозе

Заболевание, возбудитель	Терапия выбора	Терапия резерва
Дифиллоботриоз Широкий лентец, <i>Diphyllobothrium latum</i>	Празиквантел 10 мг/кг внутрь однократно	Никлозамид (вомесан) 1 г (2 таб.) внутрь, разжевать, через час — еще 2 таб. (всего 2 г). Никлозамид (вомесан) 2 г однократно, накануне и в день лечения рекомендуется легкоусвояемая пища

Профилактика. Выявление и лечение больных. Дегельминтизация животных. Термическая обработка либо длительный засол рыбы при употреблении в пищу. Санитарно-гельминтологическая экспертиза рыбы и рыбных продуктов. Обследование 2 раза в год на дифиллоботриоз работников рыбодобывающих и рыбоперерабатывающих предприятий, других групп повышенного риска. Предотвращение загрязнения водоемов испражнениями, санитарное благоустройство населенных пунктов, оборудование на их территории системы водоснабжения и канализации, ликвидация сброса в водоемы сточных вод. Санитарно-просветительная работа.

2.2.3.3. Гименолепидоз

Определение. Гименолепидоз — зооантропонозный биогельминтоз, вызываемый цепнями рода *Hymenolepis*, характеризуется преимущественным нарушением деятельности органов пищеварения.

Этиология. Основной возбудитель — *Hymenolepis nana* (цепень карликовый) небольшого размера (15–30 мм). Реже возбудителем является крысиный цепень *Hymenolepis diminuta*.

Эпидемиология. Заражение происходит при заглатывании яиц паразита, попавших на руки при контакте с больным и с загрязненными фекалиями предметами домашнего обихода (ночные горшки, стульчаки и пр.) и стенами уборных.

Патогенез, клиника. Местное воздействие личинок и взрослых форм на слизистую оболочку кишечника выражается в разрушении ворсинок, пролиферативном воспалении (иногда с изъязвлением) слизистой оболочки, с обильным выделением слизи. Наблюдается и токсико-аллергическое действие. Пациенты жалуются на снижение аппетита, тошноту, боль в животе, понос или запор, головокружение, головную боль, раздражительность, повышенную утомляемость, беспокойный сон. Иногда отмечаются похудение, умеренная анемия, эозинофилия. Гименолепидоз может протекать бессимптомно.

Диагностика. Диагноз основывается на обнаружении яиц гельминтов в кале, при этом эффективность исследования повышается при применении метода флотации после провокации фенасалом.

Лечение. В лечении больных гименолепидозами достаточно успешно применяются празиквантел и никлозамид (табл. 2.25). После специфического лечения больной должен оставаться под наблюдением не менее 6 мес. Первое контрольное исследование проводят через 2 нед. по окончании основного курса лечения, а затем через 1–1,5 мес. Излеченными следует считать лиц, у которых при 4–6 контрольных исследованиях фекалий яйца гельминта не обнаруживают. При упорном течении заболевания больных наблюдают до года, контрольные анализы делают до 8–10 раз. Этой группе больных целесообразно провести контрольное лечение с применением фенасала. При отрицательных результатах контрольных исследований, но при возобновлении жалоб также необходимо контрольное лечение. При комплексном лечении выздоровление наступает в 70–80 % случаев. Иногда заболевание, не поддающееся лечению в течение многих лет, протекает без существенных нарушений трудоспособности.

Профилактика. Выявление и лечение больных, отстранение от работы на время лечения больных, относящихся к декретированным контингентам и приравненных к ним. Дети на период лечения и контрольного обследования не допускаются в дошколь-

ные образовательные учреждения. Обработка пылесосом либо камерная дезинфекция ковров и мягких игрушек во время лечения и в течение 3 дней после него. Ежедневная влажная уборка с использованием дезинфектантов в палате больного. Строгое соблюдение правил личной гигиены. Предупреждение загрязнения яйцами гельминтов помещений детских учреждений, плавательных бассейнов, организаций общественного питания. Периодическое (ежеквартальное) обследование работников сферы питания и приравненных к ним категорий, паразитологическое обследование вновь поступающих в коллективы детей. Обучение методам профилактики медицинского и обслуживающего персонала детских коллективов. Санитарно-просветительная работа.

Таблица 2.25

Этиотропная терапия при гименолепидозах

Заболевание, возбудитель	Терапия выбора	Терапия резерва
Гименолепидозы Ленточные гельминты <i>H. nana</i> <i>H. diminuta</i>	Празиквантел 25 мг/кг внутрь однократно	Никлозамид (вомесан) 1 г внутрь, разжевать, через час — еще 1 г (всего 2 г) Никлозамид (вомесан): 3 цикла по 7 дней с интервалом 5 дней. Принимается натощак, 1-й день — 2 г, в последующие дни — по 0,5 г. В 1-й день каждого цикла через 3–4 ч после приема никлозамида дают слабительное (детям до 3 лет — настой сенны, более старшим и взрослым — магния сульфат). Принимать пищу можно через 2 ч после приема лекарства. Через 1 мес. после основного курса проводится 1 противорецидивный курс (7 дней)

2.2.4. Заболевания, вызванные мигрирующими личинками гельминтов животных

Симптомокомплекс *larva migrans* представляет собой группу заболеваний, вызываемых мигрирующими в организме человека личинками гельминтов животных, включающих кожные и поражения внутренних органов. Возбудителями могут быть различные представители классов нематод, трематод и цестод. Попад в организм человека, личинки гельминтов животных, как правило, не развиваются до половозрелой стадии, но могут мигрировать по тканям, вызывая тяжелые поражения органов, чему способствуют длительность и нередко извращенные пути миграции возбудителя. Данные заболевания сегодня представляют для врачей большие сложности как в плане диагностики, так и в лечении больных.

2.2.4.1. Кожная форма (*larva migrans cutanea*)

Данную форму могут вызывать различные виды нематод и трематод животных. Из нематод наибольшее значение имеют анкилостомиды собак (*Ancylostoma braziliensis*,

Ancylostoma caninum, *Uncinaria stenocephala*), нематоды крупного рогатого скота (*Bunostoma phlebotosum*) и паразиты нутрии (*Strongyloides miopolami*). Из трематод наиболее частые заболевания у человека (шистосоматозные дерматиты купальщиков) вызывают шистосоматиды водоплавающих птиц (*Trichobilharzia ocellata*, *Trichobilharzia stagnicola*). При большинстве подобных заболеваний эффективная специфическая терапия не разработана. В большей степени достичь положительных результатов лечения заболеваний, вызванных личинками нематод, удастся при использовании мебендазола или тиабендазола.

2.2.4.2. Висцеральная форма (*larva migrans visceralis*)

Возбудителями висцеральной формы *larva migrans* могут быть различные представители классов нематод и цестод. В табл. 2.26 представлены сведения о применении специфических препаратов в лечении больных висцеральной формы *larva migrans*. Необходимо отметить, что так же, как и при кожной форме, наибольший эффект лечения достигается у больных с заболеваниями, вызванными личинками нематод.

Таблица 2.26

Принципы этиотропной терапии при *larva migrans visceralis*

Заболевание, возбудитель	Терапия выбора	Терапия резерва
Ангиостронгилез Нематода <i>Angiostrongylus cantonensis</i>	Мебендазол 0,1 г внутрь, 5 дней	Тиабендазол 22 мг/кг, 3 дня
Анизактиоз Нематоды <i>Anisakis</i> (селечодный червь), <i>Phocanema</i> (тресковый червь)	Мебендазол 0,1 г внутрь, 5 дней	Тиабендазол 22 мг/кг, 3 дня
Гнатостомоз Нематоды <i>Gnathostoma gongylonema</i>	Мебендазол 0,1 г внутрь, 3–5 дней	Тиабендазол 22 мг/кг, 3–4 дня
Токсокароз Личинки аскарид собак <i>Toxocara canis</i> и кошек <i>T. cati</i>	Диэтилкарбамазин 2 мг/кг внутрь, 10 дней или Альбендазол 0,4 г внутрь, 5 дней или Мебендазол 0,1–0,2 г внутрь, 5 дней <i>Глазная larva migrans</i> Кортикостероиды системно (внутрь) и итракокулярно 1 мг/кг в сутки, 2–4 нед.	Минтезол 25 мг/кг внутрь, 7–10 дней в комплексе с десенсибилизирующей терапией (супрастин, пипольфен, димедрол и др.) Диэтилкарбамазин 2 мг/кг внутрь, назначать только после кортикостероидов
Спарганимоз Цестода <i>Spirometria erinacei europaei</i>	Хирургическое удаление	Празиквантел 50 мг/кг в 2 приема, 1 день
Дирофиляриоз Нематоды <i>Dirofilaria repens</i> , <i>Dirofilaria immitis</i>	Мебендазол 0,1 г внутрь, 3–5 дней	Тиабендазол 22 мг/кг, 3–4 дня

2.2.4.2.1. Токсокароз

Токсокароз является заболеванием, о котором, несмотря на широкое распространение и важную роль в патологии, особенно у детей, практические врачи знают весьма немного. Симптоматика его очень разнообразна, поэтому с ним могут встретиться врачи самых разных специальностей: педиатры, терапевты, окулисты, гематологи, гастроэнтерологи, невропатологи, дерматологи и др.

Этиология, эпидемиология. *Toxocara canis* — нематода размером до 18 см, обычно паразитирующая у собак, волков, лисиц, песцов и других представителей семейства псовых.

Средний показатель пораженности собак токсокарозом составляет 15,2 %. Взрослые паразиты локализуются в тонком кишечнике и желудке животных. Самка *T. canis* откладывает более 200 тыс. яиц в сутки. Поскольку интенсивность инвазии у животных достигает сотен особей, они загрязняют окружающую среду ежедневно миллионами яиц. Заражение человека происходит при проглатывании инвазионных яиц токсокар.

Патогенез. В проксимальном отделе тонкого кишечника из яиц выходят личинки, которые через слизистую оболочку проникают в кровоток. Личинки оседают в печени, легких, сердце, почках, поджелудочной железе, головном мозге, глазах и других органах и тканях. Осевшие личинки пребывают в «дремлющем» состоянии, а затем под влиянием каких-то факторов активируются и продолжают миграцию. С течением времени часть личинок инкапсулируется и постепенно разрушается внутри капсулы.

К л и н и к а. Для клиники токсокароза характерно тяжелое, длительное и рецидивирующее течение, а также полиморфизм клинических проявлений, обусловленный миграцией личинок токсокар по различным органам и тканям. При заражении большим количеством личинок обычно развивается висцеральная форма заболевания, проявляющаяся рецидивирующей лихорадкой (температура тела чаще субфебрильная, повышается днем или вечером), легочным синдромом (от катаральных явлений до тяжелых астмоидных состояний), стойкой и длительной эозинофилией (до 80 %), увеличением печени, лимфаденопатией, гипергаммаглобулинемией, болью в животе, тошнотой, рвотой, диареей. У 32 % больных заболевание сопровождается разнообразного типа высыпаниями на коже. При заражении минимальным количеством личинок заболевание протекает субклинически либо развивается глазной токсокароз. У детей заболевание проявляется косоглазием, снижением зрения, развитием гранулемы, кератита. Изменения в крови не так сильно выражены, как при висцеральном токсокарозе.

Диагностика. Прижизненный паразитологический диагноз токсокароза практически невозможен, поэтому ведущее место в диагностике занимают иммунологические тесты. Одним из наиболее эффективных исследований является ИФА антител к антигенам токсокар. На основании титра антител можно судить о тяжести заболевания.

Лечение. Используют диэтилкарбамазин, альбендазол (немозол) или мебендазол (вермокс). Антигельминтные препараты комбинируют с антигистаминными и симптоматическими препаратами.

При глазной форме *larva migrans* до проведения антигельминтного лечения в течение 2–4 нед. применяют кортикостероиды (см. табл. 2.26).

Профилактика. Выявление и лечение больных, плановая дегельминтизация животных. Соблюдение правил личной гигиены, тщательная обработка овощей, фруктов, огородной зелени. Уничтожение механических переносчиков яиц токсокар — та-

раканов. Оборудование для выгула собак специальных мест. Борьба с привычкой к пикацизму. Санитарно-просветительная работа.

2.2.4.2.2. Спарганимоз

В последние годы достаточно часто врачи сталкиваются со спарганимозом.

Определение. Спарганимоз — паразитарное заболевание, вызываемое плероцеркоидами спирометры, характеризуется поражением глаз, подкожной клетчатки, внутренних органов.

Этиология. Возбудителем заболевания, как уже было сказано выше, являются личиночные стадии (*Sparganum*) цестоды *Spirometra erincei enropaei* — процеркоиды и плероцеркоиды. Личинки подвижны, желтоватого цвета.

Эпидемиология. Плероцеркоиды (спарганиум) паразитируют у промежуточных хозяев — лягушек, змей и млекопитающих, а также у человека в мышцах, межмышечных пространствах и подкожной клетчатке, лимфатических узлах и внутренних органах, вызывая соответствующую симптоматику. Цестода паразитирует в кишечнике окончательных хозяев: волки, лисы, песцы и другие кошачьи и псовые. При поедании инвазированного плероцеркоидами мяса окончательными хозяевами у них в кишечнике развивается на 11–14-й день половозрелый цепень спирометры, достигая в длину 1,5–4,0 м. Эти животные являются эпидемиологически опасными в распространении возбудителя спарганимоза. С их фекалиями выделяются членики цестоды с яйцами. Из яйца, попавшего с фекалиями животных в водоем, через 10–14 дней образуется личинка — корацидий, которая заглатывается веслоногими рачками циклопами (промежуточные хозяева), и в их теле развивается первое поколение инвазионных личинок — процеркоиды. Инвазионным процеркоид становится в циклопе на 13–14-й день.

При заглатывании воды с зараженными циклопами во вторых промежуточных хозяевах (амфибии, рептилии, птицы, млекопитающие) из процеркоидов развиваются инвазионные личинки второго поколения — плероцеркоиды.

Заражение человека возможно не только при заглатывании воды с циклопами, но и при употреблении в пищу инвазированного мяса лягушек, змей, других животных.

Также человек может заразиться при использовании в лечебных целях мяса или экзотических мазей из лягушек, змей, т. к. в этих случаях живые личинки проникают через раневые поверхности или конъюнктиву глаза. Зонами повышенного риска инвазии спарганимозом людей могут быть территории с поверхностными стоячими водоемами, подтопляемыми территориями, районы водохранилищ, где обитают значительные популяции циклопов, рептилий, а также собаки, волки, лисицы и другие плотоядные.

Патогенез, клиника. Клинические проявления обусловлены механическим повреждением различных тканей и органов, а также аллергической перестройкой организма. Гельминт проникает в ткани, обычно в подкожную клетчатку, мышцы, что приводит к появлению локального отека, формированию очага воспаления. В дальнейшем образуется узел, который с течением времени преобразуется в кисту, содержащую личинку паразита, при нагноении кисты могут развиваться абсцессы. Вокруг погибших личинок формируется местная воспалительная реакция, некроз.

При локализации личинки в подкожной жировой клетчатке больные предъявляют жалобы на наличие мигрирующей на значительные расстояния «опухоли», зуда, высыпаний на коже.

Паразитирование плероцеркоидов в подкожной жировой клетчатке глаз приводит к резко выраженному отеку век, иногда больные предъявляют жалобы на наличие зуда и кожных высыпаний. Со временем формируется очаг воспаления и узел.

При локализации личинки под конъюнктивальной оболочкой развивается конъюнктивальная форма, характеризующаяся отеком, хемозом, блефароспазмом. В дальнейшем в конъюнктивальной оболочке формируется узел до 2 см в диаметре.

Личинка может проникнуть и в клетчатку глазницы (орбитальная форма). При этом наблюдается экзофтальм, парез глазного яблока, при тяжелом течении заболевания возможны отек глазницы и сдавление зрительного нерва. Спарганиоз глаз чреват разрушением глазного яблока и развитием слепоты.

Поражение ЦНС характеризуется наличием очаговых неврологических симптомов, умеренной гидроцефалии.

Диагностика основывается на тщательно собранном эпидемиологическом анамнезе, анализе клинических проявлений заболевания. Окончательный диагноз устанавливают после гистологического исследования удаленной хирургическим путем капсулы с личинкой.

Лечение. Капсулу с личинкой удаляют хирургическим путем. При невозможности выполнения операции применяют медикаментозное лечение (см. табл. 2.26).

Профилактика. Выявление и лечение больных, дегельминтизация животных. Соблюдение правил личной гигиены, кипячение питьевой воды. Термическая обработка мяса при употреблении в пищу. Исключение употребления в пищу зараженного мяса домашними животными. Санитарно-просветительная работа.

2.2.4.2.3. Эхинококкозы

Определение. Эхинококкозы — зооантропонозные биогельминтозы, вызываемые личиночными стадиями гельминтов из группы цестод, характеризуются преимущественным поражением печени и легких.

Этиология. Эхинококкозы — хронически протекающие гельминтозы, вызываемые паразитированием у человека личинок *Echinococcus granulosus*, *Echinococcus multilocularis*, *Echinococcus vogeli*.

Эпидемиология. При эхинококкозах природный очаг *E. granulosus* — пастбища домашнего скота, *E. multilocularis* распространен в арктических и субарктических зонах. *E. vogeli* обнаруживается в Центральной и Южной Америке.

Дефинитивными хозяевами этих паразитов являются собаки и другие плотоядные животные. Взрослые гельминты имеют длину 3–8 мм и состоят всего из 3–5 проглоттид. Паразиты распространены во всем мире и встречаются там, где разводят овец. Несмотря на то что основными промежуточными хозяевами эхинококка являются овцы, кисты могут созревать в организме коров, верблюдов, лошадей, оленей, коз и др. Собаки заражаются, поедая отбросы, содержащие цисты. Яйца, имеющиеся в фекалиях собак, попадают в организм человека чаще всего при контакте с этими животными. Заражение возможно при употреблении в пищу сырых овощей. В желудке и кишечнике человека высвобождаются онкосферы, которые проникают в кровоток, инфицируют внутренние органы.

Патогенез. В организме человека эхинококковая киста растет медленно в течение 5–10 лет. Большинство кист локализируются в печени или легких, но могут быть поражены

практически все органы. Диаметр зрелой кисты колеблется от 2 до 30 см. Многослойная наружная оболочка имеет толщину 1 мм и покрыта хорошо выраженной фиброзной капсулой. Зрелые кисты могут содержать до 1 млн протосколексов. Если циста прорывается в ткани или сосудистое русло, освободившиеся протосколексы могут образовывать вторичные цисты. В ряде случаев в первичной цисте развиваются дочерние цисты, покрытые многослойной мембраной. Чаще всего это происходит в печени в результате частичного разрыва цист с истечением жидкости и развитием вторичной инфекции.

Клиника. При эхинококкозе печени у больных появляется боль в животе, ощущение давления и тяжести в правом подреберье или эпигастрии, тошнота, рвота, неустойчивый стул. Печень может достигать огромного размера преимущественно за счет правой доли. Разрыв кисты может вызвать лихорадку, зуд, крапивницу, анафилаксию и множественную диссеминацию. Обнаружение «дочерних» кист внутри большой кисты при КТ свидетельствует об эхинококковой инвазии. Попытка чрескожной аспирации материала чревата разрывом кисты и диссеминацией.

При эхинококкозе легких можно выделить две стадии болезни. Основная симптоматика первой стадии связана с ростом кисты и сдавливанием ткани легкого, бронхов и сосудов, вовлечением в патологических процесс плевры. Вторая стадия — вскрывшейся кисты — характеризуется появлением сильного кашля с выделением содержимого кисты, иногда с примесью крови, удушья, цианоза. Прорыв эхинококкового пузыря в полость плевры или перикард может осложняться шоком и приводить к смерти больного.

Диагностика. В лабораторной диагностике эхинококкоза применяют иммунологические методы, однако серологические тесты отрицательны у 50 % больных.

Лечение. Основным методом лечения эхинококкоза является хирургический. При хирургическом удалении кисты вылушивают, разделяя многослойную мембрану и фиброзную капсулу. В качестве специфической терапии при эхинококкозе применяют главным образом альбендазол (табл. 2.27).

Таблица 2.27

Этиотропная терапия при эхинококкозе

Заболевание, возбудитель	Терапия выбора	Терапия резерва
Эхинококкоз Цестоды <i>Echinococcus granulosus</i> , <i>E. vogeli</i>	Альбендазол 0,4 г внутрь с пищей, 28 дней, без или с хирургическим лечением. Могут потребоваться повторные курсы. Лечение ПАИР: пункция, аспирация содержимого кисты, инъекция сколицидного агента (т. е. гипертонического раствора), реаспирация. При открытом хирургическом лечении рекомендуется профилактика празиквантелом	Отсутствует

Профилактика. Выявление и лечение больных, профилактическая дегельминтизация собак (2 раза в год). Дезинфекция фекалий собак (кипячение в воде 10–15 мин либо заливание 10% раствором хлорной извести на 3 ч). Постоянный мониторинг эпидситуации, ветеринарный контроль. Соблюдение правил личной гигиены. Исключение поедания пораженных эхинококком органов и павших животных собаками. Выбраковка и уничтожение инвазированных туш домашних животных. Уничтожение бродячих собак. Сооружение типовых боен и предприятий для переработки мясных конфискатов и туш павших животных. Санитарно-просветительная работа.

2.2.4.2.4. Альвеококкоз

Определение. Альвеококкоз — зооантропонозный природно-очаговый биогельминтоз из группы цестодозов, вызываемый личиночной стадией *Alveococcus multilocularis*, характеризуется преимущественным поражением печени.

Этиология. Возбудителем инвазии у человека является личиночная стадия *Alveococcus multilocularis*, состоящая из объединенной фиброзной капсулой группы пузырей, способных к экзогенному размножению и инфильтрирующему росту.

Эпидемиология. Альвеококкоз регистрируется преимущественно в альпийских районах некоторых стран Европы. В России альвеококкоз встречается чаще в Якутии, Магаданской и Камчатской областях, а также в Красноярском крае, Новосибирской, Омской и Томской областях, в Поволжье, Хабаровском крае.

Окончательными хозяевами гельминта и источниками инвазии являются песец, лисица, волк, собака, кошка, промежуточными — мышевидные грызуны. Заражение происходит после попадания онкосфер в рот после соприкосновения с загрязненными шкурками лисиц, песцов, собак, с водой непроточных водоемов и при употреблении в пищу лесных ягод, собранных в эндемичной местности.

Патогенез. Скопления личинок (обычно в печени) инфильтрируют и прорастают в ткани, нарушают кровоснабжение органов, вызывают дегенерацию и атрофию ткани, оказывают токсико-аллергическое влияние. Наиболее часто первичные поражения отмечаются в правой доле печени, реже — в левой. Альвеококкоз печени длительно, иногда многие годы протекает бессимптомно, что обусловлено медленным ростом паразита.

Клиника. Отмечается прогрессирующее увеличение печени, появляется тяжесть и давление в правом подреберье, тупая ноющая боль. Через несколько лет печень становится бугристой и очень плотной. Может развиваться желтуха. Нередко увеличивается селезенка. Возможен асцит. При распаде узлов повышается температура тела, наблюдается потливость, лейкоцитоз, эозинофилия, повышение СОЭ. Характерна гиперпротеинемия, гипергаммаглобулинемия. Некротизация и прорастание в нижнюю полую вену могут привести к профузным кровотечениям.

При метастазах в легкие может развиваться пневмония, бронхит, кровохарканье. Метастаз в мозг имитирует клиническую картину опухоли мозга.

Диагностика. Диагноз основывается на клинических данных. Ставят серологические реакции с альвеококковым антигеном. Для уточнения локализации используют рентгенологическое и УЗ-исследование, сканирование печени, перитонеоскопию, КТ. Пробная пункция категорически запрещается из-за опасности обсеменения других органов.

Лечение. Лечение альвеококкоза хирургическое.

Профилактика. Выявление и лечение больных, профилактическая дегельминтизация собак (2 раза в год). Улучшение санитарного состояния населенных пунктов, проведение дератизационных мероприятий. Соблюдение правил личной гигиены. Исключение поедания тушек мышевидных грызунов и других животных собаками и кошками. Необходимо наличие специальных помещений для снятия и первичной обработки шкур зверей, утилизации пораженных альвеококком туш в местах добычи пушнины. Санитарно-просветительная работа.

2.3. Заболевания, вызываемые эктопаразитами

2.3.1. Чесотка

Определение. Чесотка — зоонозный дерматоз, развивающийся в результате внедрения в кожу человека насекомого — чесоточного клеща. Заболевание характеризуется повсеместным распространением.

Этиология. Чесоточный клещ (*Sarcoptes scabiei*) паразитирует в роговом слое эпидермиса человека. Имеет черепахообразную форму (0,35×0,25 мм). Ротовые органы клеща несколько выступают кпереди, по бокам имеются две пары передних ножек, снабженных присосками. Две пары задних ножек располагаются на брюшной поверхности с наличием у самок длинных щетинок, а у самца на четвертой паре ножек (вместо щетинок) — присосок. Самец по размеру значительно меньше самки. Яйца чесоточного клеща овальной формы. Личинка, вышедшая из яйца, отличается наличием только трех пар ножек (задняя пара отсутствует), имеет размер 0,15×0,1 мм. Нимфы морфологически похожи на взрослого клеща, но меньше по размеру. Оболочки яиц прозрачные, спавшиеся, с продольной трещиной по краю. В препарате могут обнаруживаться экскременты клеща желтовато-коричневого цвета.

Эпидемиология. Факторы риска: несоблюдение мер санитарии и гигиены; ранняя половая жизнь; прямая связь с ростом заболеваний, передающихся половым путем; значительная миграция населения; снижение внимания медработников к вопросам течения, клинической картины типичной и атипичной чесотки; рост кожных аллергических заболеваний; снижение иммунитета у населения к чесоточному клещу; ВИЧ-инфекция.

Патогенез. Жизненный цикл чесоточных клещей: спаривание на поверхности кожи половозрелых форм — внедрение самки в роговой слой — отложение яиц в ходах — образование личинок, протонимф, телионимф — выход половозрелых форм через крышу хода — внедрение самки в роговой слой — отложение яиц в ходе и т. д. Продолжительность жизни самки в коже — около 2 мес. За это время она откладывает около 50 яиц. Пути передачи — непосредственно от больного при половом контакте и опосредованно через предметы быта, одежду.

Гистопатология. Периваскулярные инфильтраты в верхнем слое дермы в области чесоточных элементов, состоящие из лимфоцитов, гистиоцитов, полинуклеарных эозинофилов, явления спонгиоза в эпидермисе.

Иммунологические исследования. У больных чесоткой выявляется активация Т- и В-лимфоцитов, увеличение уровня IgG, IgM, иммунных комплексов, уменьшение IgA, часто — эозинофилия. Подобные изменения характеризуются как иммуноаллергический ответ организма на продукты паразитирования клеща и его фрагменты, в т. ч. после противоскабиозной терапии (длительно не исчезающие постскабиозные узелки).

Клиника. Инкубационный период чесотки составляет в среднем 8–12 дней.

Выделяют следующие клинические формы чесотки: типичная и атипичная.

Типичная чесотка. Преимущественная локализация у взрослых — боковая поверхность пальцев кистей, сгибательная поверхность лучезапястных суставов, головка полового члена, кожа живота, соски грудных желез; у детей — на любом участке тела, включая волосистую часть головы, лицо, шею, ладони, подошвы.

Характер высыпаний. У взрослых — парная узелковая сыпь; чесоточные ходы; расчесы (экскориации); жемчужные везикулы (экземные псевдовезикулы); пруригинозные папулы, язвы на половом члене у мужчин; скабиозные узелки (милиарные и лентиккулярные папулы) в области мошонки, промежности, подкрыльцовых ямок, пупка. У детей проявления чесотки имитируют картину детской почесухи, крапивницы, истинной экземы.

Характерные симптомы. Арди—Горчакова (наличие сухих чешуек, гнойно-кровянистых корок на разгибательных поверхностях локтевых суставов); треугольник (ромб Михаэлиса) — расположение высыпаний (везикул, пустул, корок) треугольником, вершина которого спускается к межъягодичной складке, а основание лежит на крестце; зуд преимущественно в ночное время; групповой зуд (зудящая сыпь у других членов семьи больного или в коллективе).

Атипичная чесотка. *Чесотка чистоплотных (стертая)* — без типичного поражения кожного покрова с наличием кожного зуда и единичных мелкоузелковых элементов на верхних конечностях и туловище; при местной терапии кортикостероидными препаратами (носит сквамозный, папуловезикулезный характер без специфических симптомов чесотки).

Норвежская чесотка встречается редко — у больных болезнью Дауна, астенией, лепрой, иммунодефицитами. Характеризуется образованием на теле массивных корковых и гиперкератотических наслоений с наличием под ними очень большого скопления клещей. Заболевание весьма контагиозно, может протекать длительно до установления диагноза.

Диагностика. Проводятся исследования, подтверждающие диагноз. Способы обнаружения клеща (забор материала с последующей микроскопией):

- извлечение иглой из слепого конца чесоточного хода;
- тонкие срезы эпидермиса в области чесоточного хода или пузырька;
- соскоб глазной ложечкой свежих элементов до появления капель крови;
- щелочное препарирование: проводят обработку элементов сыпи 10–20% раствором натрия гидроксида, делают соскоб глазной ложечкой;
- нанесение на чесоточные элементы 40% водного раствора молочной кислоты с последующим соскабливанием глазной ложечкой до появления капель крови с микроскопией материала в капле раствора молочной кислоты (предпочтителен).

При микроскопии выявляются самки клеща, яйца, оболочки яиц, личинки и их фрагменты.

Дифференциальный диагноз. *Псевдочесотка* (клещевой дерматит) — вызывается клещами, паразитирующими на животных. Инкубационный период от нескольких часов до 2 сут. Преимущественно на туловище возникают уртикарные, папулезные, папуловезикулезные элементы; чесоточные ходы отсутствуют. От человека человеку не передается. Клещ обнаруживается с трудом.

Зерновая чесотка — поражение пузатым клещом, живущим на злаковых. Характерны папулы, волдыри и сильный зуд на туловище, реже — на конечностях.

Постскабиозная лимфоплазия развивается после полноценного противочесоточного лечения. Узелковая сыпь и зуд кожи возникают как результат гиперреактивного ответа лимфоидной ткани кожи на элементы погибшего клеща.

Необходимо исключить также шанкриформную пиодермию, язвенно-папулезные сифилиды первичного и вторичного периода сифилиса, мягкий шанкр, лобковый педикулез (фтириаз), педикулез тела, укусы блох, москитов, клещиков-краснотелок, клещей птиц; филяриатоз, анкилостомоз, шистоматоз (жаркие страны).

Дифференцируют с другими зудящими кожными болезнями: диффузный нейродермит, аллергический дерматит, чесотка.

Осложнения: пиодермия, импетигинизация, экзематизация, лимфаденит (полимфаденит).

Лечение

Общие правила, которые необходимо соблюдать при лечении больных чесоткой:

- обрабатывать следует всю поверхность кожного покрова, а не только пораженные участки;
- у детей необходимо также обрабатывать кожу лица и волосистую часть головы;
- следует избегать попадания противочесоточного препарата в глаза и на слизистые оболочки;
- препарат в виде мази, эмульсии следует наносить на кожу тонким равномерным слоем, слегка втирая, или равномерно орошать кожу из аэрозольного баллона;
- обработку кожного покрова проводят в следующей последовательности: кисти рук, верхние конечности, шея, туловище, ягодицы, область гениталий, нижние конечности;
- дозировка препарата должна быть оптимальной и соответствовать возрасту пациента;
- при чесотке, осложненной распространенной пиодермией или экзематизацией, дополнительно назначают системную антиинфекционную и гипосенсибилизирующую терапию, соответственно подключают местные противомикробные и противовоспалительные препараты;
- при норвежской чесотке для устранения массивных корковых наслоений вначале применяют кератолитические средства.

Требования к противочесоточному средству:

- должно эффективно воздействовать на клещей и их личинок;
- не обладать алергизирующим и раздражающим свойствами;
- не обладать общей токсичностью;
- быть простым в применении при самостоятельном использовании пациентом;
- соответствовать требованиям, предъявляемым к местным лекарственным средствам (отсутствие неприятного запаха, не загрязнять белье).

При лечении больных чесоткой применяются:

- серная мазь 33% (у детей в зависимости от возраста концентрацию серы уменьшают в 2–4 раза);
- сернистый вазелин 6% (применяют у новорожденных и грудных детей);
- полисульфидный линимент (метод Богдановича): у взрослых применяют 10% концентрацию полисульфида натрия, у детей — 5%;
- метод Демьяновича: у взрослых — последовательное втирание 60% раствора гипосульфита натрия и 6% раствора соляной кислоты, у детей — 40 и 4% концентрации этих веществ;
- бензилбензоат мазь, эмульсия (разрешен для лечения беременных и детей);
- перувианский бальзам (10% экстракт бобовых в вазелине, содержащий бензилбензоат) разрешен для применения у новорожденных;
- линдан (не применяют для лечения младенцев, детей, беременных, т. к. содержит хлорорганический инсектицид);
- кротамитон крем (содержит 10 % N-этил-о-кродонилтолуидина) применяют для лечения новорожденных и детей;

- эсдепаллетрин (синтетический пиретрин) применяют у новорожденных, детей и взрослых в виде аэрозоля спрегалъ;
- перметрин 5% мазь, крем (применяют для лечения беременных, кормящих женщин, новорожденных).

Методика применения вышеуказанных препаратов (методов) и контингент пациентов приведены в табл. 2.28.

Таблица 2.28

Принципы применения основных препаратов в лечении больных чесоткой

Лекарственное средство	Возраст пациента	Методика применения
Серная мазь 33%	Взрослые и дети старше 12 лет	5–7 дней, 1 раз в сутки; на 6–8-й день гигиенический душ с мылом, смена нательного и постельного белья
Серная мазь 10–15%	Дети старше 2 лет	Мазь применяют только в 1-й и 4-й дни
Сернистый вазелин 6%	Новорожденные и грудные дети	3–7 дней, 1 раз в сутки
Бензилбензоат 20% эмульсия, мазь	Взрослые и дети старше 12 лет	2–3 дня, перерыв 3 дня, затем повторное применение 2 дня
Бензилбензоат 5–10% эмульсия, мазь	Новорожденные, дети до 3 лет	Две обработки с интервалом в сутки
Спрегалъ, аэрозоль	Новорожденные, дети до 5 лет	Однократная обработка на 12 ч (затем гигиеническое купание)
	Взрослые и дети старше 5 лет	Однократная обработка на 12 ч (душ), перерыв 3 дня, затем повторная обработка на 12 ч
Скабикар (25% эмульсия бензилбензоата)	Взрослые и дети старше 12 лет	Обработать весь кожный покров, за исключением волосистой части головы и лица. Через 12 ч принять душ и нанести эмульсию на кожу повторно
Кротамитон 2–6% крем	Дети до 2 лет	Смазывают 1 раз в сутки в течение 5 дней
Перувианский бальзам	Новорожденные	Смазывают 1 раз в сутки в течение 5 дней

В ряде случаев для ликвидации эндемических вспышек чесотки ВОЗ рекомендует:

- тиабендазол 25 мг/кг внутрь ежедневно в течение 10 дней;
- ивермектин 20 мкг/кг внутрь однократно;
- диэтилкарбамазин внутрь по 100 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней.

Профилактика. Профилактика заболевания заключается в оперативном выявлении, изоляции, лечении больных, дезинфекции их одежды, белья, предметов обихода и мест проживания; осмотр тесных контактов.

2.3.2. Педикулез

Определение. Педикулез — дерматит, возникающий в различных участках тела человека в результате укусов эктопаразитов (вшей), сопровождающийся выраженным кожным зудом.

Этиология. Вши — паразиты, питающиеся кровью человека, являются переносчиками сыпного и возвратного тифа.

Разновидности педикулеза: головной, туловища, лобковый.

Патогенез, клиника

Головной педикулез вызывают головные вши (*Pediculus capitis*). Локализация: волосяная часть головы, чаще височные и затылочные области, брови, ресницы, прилегающие участки гладкой кожи. Источник заражения: больной человек. Пути передачи: тесный контакт с больными и предметами их обихода.

Клиническая картина: в участках обитания головных вшей выявляются экскориации, геморрагические корочки, зудящие пятна, узелки, нередко явления экзематизации, импетигинизации, увеличение регионарных лимфатических узлов; от больных исходит неприятный запах, возможно образование колтуна.

Педикулез туловища вызывают платяные вши (*Pediculus vestimentorum*). Локализация: туловище (плечи, верхняя часть спины, подмышечные впадины, живот, поясница, пахово-бедренные складки). Источник заражения: больной человек. Пути передачи: тесный контакт с больными, ношение их нижнего белья и верхней одежды.

Клиническая картина: зуд, расчесы, сосудистые пятна, папулоуртикарные элементы в местах укусов вшей, вторичная пиодермия. Возможно развитие лихенификации, коричневатой (грязно-серой) пигментации.

Лобковый педикулез вызывают лобковые вши (площицы) (*Pediculus pubis*). Локализация: лобок, подмышечные ямки, область груди, живота, ануса, редко — борода, ресницы (щетиновые волосы). Источник заражения: больной человек. Пути передачи: половой и тесный бытовой контакт с больным человеком.

Клиническая картина: расчесы, зуд, синюшные пятна (*maculae ceruleae*), обнаруживаются вши и гниды, прикрепленные к волосам.

Диагностика. Диагностика педикулеза: обнаружение вшей или гнид (яйца серовато-белого цвета, плотно прикрепленные к волосам) в участках поражения *ad oculus* или с помощью лупы.

Лечение. Для лечения педикулезов предложены различные химические препараты (табл. 2.29).

Таблица 2.29

Препараты для лечения педикулезов

Действующее начало	Коммерческое название препаратов и форма выпуска
Перметрин	Медифокс (концентрат эмульсии), медифокс-супер (концентрат эмульсии), ниттифор (раствор), перметрин (крем, лосьон), «Никс», «НОК»
Малатион	«Педиллин» (шампунь)
Метилловый эфир циклопропан карбоновой кислоты	Фенотрин (раствор)

Действующее начало	Коммерческое название препаратов и форма выпуска
Пиретрум	Порошок пиретрума
γ -изомер гексахлорциклогексана (хлорсодержащий углеводород)	Линдан, якутин, лорексан, гамексан (лосьон, шампунь)
Пиретрин + пиперонила бутоксид	Пакс (аэрозоль)
Перметрин + малатион + пиперонила бутоксид	Пара-плюс (аэрозоль)
Тетраметрин + пиперонила бутоксид	Педиллин (эмульсия)
Борная мазь	Борная кислота
Бензилбензоат	Эмульсия бензилбензоата, мазь бензилбензоата

Методика лечения различных форм педикулеза

Головной педикулез:

- 20% эмульсия бензилбензоата (у детей — 10%) — втирают в кожу верхней части головы, повязывают косынкой на 30 мин, затем промывают горячей водой и моют голову с мылом или шампунем;
- ниттифор — втирают на 40 мин в участки поражения, затем моют голову с мылом;
- эмульсия и шампунь «Педиллин» — эмульсию равномерно наносят на сухие волосы, слегка втирая, покрывают хлопчатобумажной косынкой и через 30 мин тщательно промывают водой. Затем на 3 мин наносят шампунь «Педиллин» и промывают водой. Мытье шампунем повторяют дважды;
- 0,15% водная суспензия карбофоса, или
- 5% шампунь метилацетофоса, или
- 0,25% водная суспензия дикрезила, или
- 10% водная мыльно-керосиновая суспензия — эти средства наносят на волосяную часть головы на 15–30 мин, затем промывают горячей водой с мылом или обычным шампунем;
- крем-шампунь «НОК» (1% перметрин) — волосы предварительно моют обычным шампунем, высушивают и обильно покрывают лечебным шампунем на 10 мин; затем тщательно промывают водой.

Педикулез туловища:

- 0,2% водная эмульсия препарата медифокс (5% концентрат синтетического пиретроида перметрина в спирте и касторовом масле) — наносят на участки поражения на 20 мин, затем применяют обычный шампунь или мыло, которые обильно смывают под душем;
- 20% эмульсия бензилбензоата — препарат наносят на ночь дважды с интервалом 5–7 дней; является средством выбора для лечения беременных, детей младшей возрастной группы;
- препараты, содержащие пиретрин (шампунь «Бубил») или пиперонил-бутоксид (эмульсия и шампунь «Педиллин»). Наносят на участки поражения на 10 мин, затем обильно смывают под душем.

При явлениях импетигнизации местно применяют противомикробные и анти-септические средства.

Лобковый педикулез:

- 20% эмульсия бензилбензоата — препарат наносят на ночь, утром остатки эмульсии смывают (препарат выбора для беременных);
- спрей пакс (содержит пиретрины и бутоксид пиперонила) — распыляют до полного смачивания волос лобковой зоны, оставляют на 30 мин, затем тщательно ополаскивают обработанные участки водой с мылом;
- крем-шампунь «НОК» — вымытые волосы пораженной области обильно покрывают препаратом, экспозиция 10 мин; затем тщательно промывают водой;
- салюцид (0,4% раствор перметрина с провитамином В₃) — обработку проводят однократно, экспозиция 15 мин. При необходимости повторная обработка через 7–10 дней;
- шампунь «Веда-2» — наносят на пораженную область, экспозиция 10 мин; затем тщательно промывают водой.

Применяют также 5–10% серую или белую ртутную мази; 15–20% серную мазь — смазывают участки поражения в течение 2–3 дней.

Для дезинсекции одежды и помещений применяют:

- концентраты эмульсии медифокс, медифокс-супер, цифокс;
- аэрозольный баллон «А-ПАР»;
- 30 и 50% эмульгирующий концентрат карбофоса (используют в случаях отсутствия других специальных средств).

Профилактика. Ранняя диагностика и лечение больных, осмотр контактировавших с ними лиц. Дезинфекция белья, одежды, помещений. Соблюдение личной и общественной гигиены. Санитарно-противоэпидемические мероприятия, повышение санитарной культуры детского и взрослого населения.

Вирусные инфекции

Вирусы — это реплицирующиеся микроорганизмы, одни из мельчайших представителей существующего многообразия форм жизни. Простота организации вирусов обуславливает их главную особенность, которая заключается в том, что они размножаются только внутри клеток-хозяев и находятся в сильной зависимости от их структуры и метаболизма. Вирусы сыграли очень важную роль в установлении основных законов современной биологии. Например, они были использованы как простые генетические системы для изучения структуры и функции генов, их значение в истории молекулярной биологии трудно переоценить. Значительные открытия в молекулярной биологии сопровождались формированием новых представлений о вирусах как инфекционных агентах. Были найдены принципиально новые пути создания вакцин, а в биохимических исследованиях удалось ответить на многие классические вопросы эпидемиологии и патогенеза вирусных болезней.

С момента открытия вирусов и определения их как самостоятельных агентов, способных вызывать различные заболевания, начались работы по созданию классификации. Установление факта, что вирусы действительно являются мобильными генетическими элементами, получившими «автономию» (независимость) от генетического аппарата их хозяев (разных типов клеток), позволило сделать вывод, что разные группы вирусов (с разным геномом, строением и репликацией) возникли независимо друг от друга. В связи с этим построить для всех вирусов единую родословную, связывающую их на основе эволюционных взаимоотношений, не представляется возможным. Тем не менее система классификации вирусов крайне необходима в практической работе, и попытки ее создания предпринимались неоднократно.

Для практического врача наибольшее значение имеет классификация вирусов, способных вызывать заболевания у человека (табл. 3.1).

Таблица 3.1

Вирусы вызывающие заболевание у человека

Семейство	Подсемейство	Род	Вид
<i>Poxviridae</i>	<i>Chordopoxvirinae</i>	<i>Ortopoxvirus</i> <i>Parapoxvirus</i>	Вирусы оспы, осповакцины, обезьяньей оспы, коровьей оспы Вирус орфа (инфекционного пустулезного дерматита), вирус псевдооспы коров (узелков доильниц) Неклассифицированные поксвирусы: вирус контактиозного моллюска, вирус Яба, вирус Тана
<i>Iridoviridae</i>			Возбудители заболеваний у человека не обнаружены
<i>Herpesviridae</i>	<i>Alphaherpesvirinae</i> <i>Betaherpesvirinae</i> <i>Gammapherpesvirinae</i>	<i>Simplexvirus</i> <i>Varicellavirus</i> <i>Cytomegalovirus</i> <i>Lymphocryptovirus</i>	ВПГ-1 и ВПГ-2 Вирус ветряной оспы/опоясывающего лишая ЦМВ Вирус Эпштейна—Барр
<i>Adenoviridae</i>		<i>Mastadenovirus</i>	Аденовирусы человека от h1 до h37
<i>Papovaviridae</i>		<i>Papillomavirus</i>	Девять вирусов папилломы человека (вирусы бородавок)
<i>Hepadnaviridae</i>			Вирус гепатита В
<i>Parvoviridae</i>		<i>Parvovirus</i>	Вирус алеутской болезни норки, вирус гастроэнтерита
<i>Reoviridae</i>		<i>Reovirus</i> <i>Orbivirus</i> <i>Rotavirus</i>	Реовирусы 1, 2 и 3 Вирус колорадской клещевой лихорадки, вирус Орунго, вирус Кемерово Ротавирусы
<i>Birnaviridae</i>			Возбудители заболеваний у человека не обнаружены
<i>Togaviridae</i>		<i>Alphavirus</i> <i>Flavivirus</i> <i>Rubivirus</i>	Вирус восточного энцефалита лошадей, вирус западного энцефалита лошадей, вирус венесуэльского энцефалита лошадей, вирус чикунгунья, вирус О'Ньонг-Ньонг, вирус Росс-Ривер, вирус Майяро Вирус желтой лихорадки, вирус денге, вирус Западного Нила, вирус энцефалита Сан-Луи, вирус Росио, вирус японского энцефалита, вирус энцефалита долины Муррея, вирус клещевого энцефалита Вирус краснухи

Семейство	Подсемейство	Род	Вид
<i>Coronaviridae</i>		<i>Coronavirus</i>	Вирусы — возбудители ОРВИ, пневмонии, гастроэнтерита
<i>Paramyxoviridae</i>		<i>Paramyxovirus</i> <i>Morbillivirus</i> <i>Pneumovirus</i>	Вирусы парагриппа типов 1, 2, 3, 4, вирус паротита Вирус кори PCB
<i>Rhabdoviridae</i>		<i>Vesiculovirus</i> <i>Lyssavirus</i>	Вирусы везикулярного стоматита Индиана, Нью-Джерси и Кокал, вирус Чандипура, вирус Пири, вирус Исфаган Вирус бешенства, вирус Мокола, вирус Давенхейдж
<i>Filoviridae</i>			Вирусы Марбург и Эбола
<i>Orthomyxoviridae</i>		<i>Influenzavirus</i>	Вирусы гриппа А и В Вирус гриппа С
<i>Bunyaviridae</i>		<i>Bunyavirus</i> <i>Phlebovirus</i> <i>Nairovirus</i>	Вирус Буньямвера, вирус Бвамба, вирус Орибока, вирус калифорнийского энцефалита, вирус Ла Кросс, вирус Тягиня Вирус неапольской москитной лихорадки, вирус лихорадки долины Рифт Вирус крымской геморрагической лихорадки
<i>Arenaviridae</i>		<i>Arenavirus</i>	Вирус лимфоцитарного хориоменингита, вирус Ласса, вирус Мачупо, вирус Хунин
<i>Retroviridae</i>			Т-лимфоцитарные вирусы человека (HTLV-I, -II, -III)
<i>Picornaviridae</i>		<i>Enterovirus</i> <i>Rhinovirus</i>	Полиовирусы типов 1, 2 и 3, вирусы Коксаки А 1–22, 24 и В 1–6, вирусы ECHO 1–9, 11–27 и 29–34, энтеровирусы типов 68–71, вирус гепатита А Риновирусы человека типов 1–113
<i>Caliciviridae</i>		<i>Calicivirus</i>	Вирус Норуолк и сходные с ним вирусы, вызывающие гастроэнтериты

Несмотря на успехи профилактики и почти полную ликвидацию наиболее опасных, смертельных вирусных заболеваний человека, вирусы, тем не менее, остаются самой распространенной причиной человеческих недугов, например острых респираторных и желудочно-кишечных заболеваний, а также таких серьезных хронических болезней, как гепатит, СПИД и герпетическая инфекция. В большинстве случаев указанные заболевания имеют ясные и легко наблюдаемые симптомы. Однако сегодня известно, что нередко вирусные инфекции протекают без внешних симптомов. Кроме того, многие вирусы могут вызывать несколько заболеваний. При этом может затрагиваться не один орган, а несколько (мозг, дыхательная система, органы пищеварения и др.), а форма заболевания может варьировать от легкой до скоротечной и смертель-

ной. Дополнительная трудность при клинической диагностике вирусных заболеваний состоит в том, что одну и ту же клиническую картину (например, острый респираторный синдром) могут давать разные вирусы.

Для изучения вирусных болезней используют вирусологические, серологические, молекулярные и экологические методы. Техника экспериментов становится все более изощренной. С разработкой серологических методов диагностики вирусных заболеваний существенно расширились сведения по эпидемиологии. В большинстве случаев сывороточные антитела появляются в течение недели после начала вирусной инфекции, для их выявления применяют различные серологические тесты (РН, РСК, РТГА, ИФА). Нейтрализующие антитела, а иногда и антитела других типов обычно сохраняются в течение всей жизни.

В последние годы для решения ряда проблем в клинической вирусологии стали широко применяться молекулярные методы. Благодаря этим методам расширились возможности в обнаружении вирусных антигенов и нуклеиновых кислот и стало возможным с большей специфичностью идентифицировать антигены или нуклеиновые кислоты. Моноклональные антитела можно использовать для быстрого и четкого разделения родственных вирусов, например ВПГ-1 и ВПГ-2. Изготавливая антитела к моноклональным антителам, получают чрезвычайно специфический антигенподобный реагент, называемый антиидиотипическими антителами.

Эпидемиологи часто сталкиваются с необходимостью выявления среди множества вирусных штаммов одного, ответственного за конкретный случай инфекции или за вспышку, что необходимо для определения источника инфекции. В таких ситуациях может помочь только применение современных высокочувствительных методов. Для ДНК-содержащих вирусов используют рестрикционные эндонуклеазы — бактериальные ферменты, которые расщепляют ДНК в участках, содержащих короткие специфические нуклеотидные последовательности. Анализ фрагментов ДНК позволяет распознавать различия в последовательностях ДНК, составляющие менее 0,2 % азотистых оснований. Аналогичным методом, называемым олигонуклеотидные отпечатки пальцев, можно провести картирование РНК после ее расщепления рибонуклеазой T1 и двумерного электрофореза.

Вирусы, содержащие двухцепочечную РНК, такие как ротавирусы, можно анализировать более простыми методами, т. к. их РНК представлена сегментами, являющимися индивидуальными генами. Эти гены мигрируют в геле с характерной подвижностью, зависящей от молекулярной массы и конфигурации. Гибридизация нуклеиновых кислот — еще более фундаментальный и потенциально очень чувствительный молекулярный метод обнаружения и идентификации тонких межштаммовых различий вирусов. Молекулярная техника для тонкого распознавания отдельных штаммов вирусов существует практически для каждого семейства вирусов. Используя этот набор методов, удалось раскрыть ранее неизвестные способы распространения и жизненные циклы многих вирусов.

Одна из серьезных проблем в клинической вирусологии связана с отсутствием такого широкого выбора эффективных этиотропных препаратов, как, например, при бактериальных заболеваниях. Использование противовирусных соединений для химиотерапии и химиопрофилактики вирусных болезней представляет собой относительно новый раздел в учении об инфекционных болезнях. Как известно, для репликации и получения потомства вирус использует метаболический аппарат клетки-хозяина. Определенные стадии процесса репликации, являющиеся уникальными для каждого

вируса, можно использовать как специфические мишени для химиотерапии. При этом противовирусные соединения должны обладать высокой степенью избирательности, обусловленной использованием биологических свойств вирусов, и с высокой степенью специфичности различать клеточные и вирусоспецифические метаболические процессы. Препараты должны быть минимально токсичны для незараженных клеток организма. Для получения оптимального результата терапии вирусы должны обладать высокой чувствительностью к используемым препаратам.

Тем не менее для всех современных противовирусных препаратов характерен ряд общих недостатков.

1. Их противовирусное действие не перекрывает весь известный спектр вирусов.
2. Выраженность противовирусной активности недостаточна.
3. Избирательность и специфичность действия, как правило, невелика.
4. Значительная токсичность, поскольку многие противовирусные препараты, особенно антиретровирусные, способны вмешиваться в жизнедеятельность эукариотических клеток. С высокой токсичностью связана значительная частота и тяжесть побочных реакций.
5. Многие препараты оказывают воздействие только на активно реплицирующиеся вирусы и не действуют на покоящиеся (латентные).
6. Большинство противовирусных препаратов является продуктами новейших многолетних разработок известных фирм, производство их высокотехнологично, и, как следствие, препараты весьма (а иногда — чрезвычайно) дороги.

3.1. ВИЧ-инфекция

Определение. ВИЧ-инфекция вызывает в организме человека возникновение хронического, реже остро протекающего заболевания с преимущественным поражением клеток крови и органов иммуногенеза, заключительным этапом которого является тотальное угнетение иммунной системы и развитие синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД).

Этиология. ВИЧ относится к семейству Т-лимфотропных ретровирусов, подсемейству лентивирусов. Велико генетическое разнообразие ВИЧ. Выделяют два вида вируса (ВИЧ-1 и ВИЧ-2), ряд генотипов ВИЧ, а также образующиеся в зараженном организме квазивиды. Подобно другим ретровирусам, ВИЧ и, особенно, антигены его оболочки характеризуются значительной изменчивостью. Вскоре после первичного заражения в организме инфицированного уже присутствует более 100 млрд вирионов, генетически достаточно разнородных, что в условиях проведения антиретровирусной терапии (АРТ) обуславливает возможность селекции лекарственно-резистентных штаммов.

Эпидемиология. В настоящее время распространение ВИЧ носит характер пандемии. Сегодня по крайней мере 1 из каждых 100 взрослых в наиболее сексуально активном возрасте (15–49 лет) инфицирован ВИЧ, и только очень малая часть (около 10 %) знает о своей инфицированности. Многолетнее бессимптомное течение заболевания позволяет вирусу распространяться незамеченным очень долгое время. Невозможно не согласиться с Л. Монтанье, который утверждает, что «человечество еще никогда не имело дело с таким страшным заболеванием. Правда состоит в том, что речь идет не об эпидемии, а о пандемии, которая в ближайшие 20–30 лет может уничтожить 30 % на-

селения земного шара». Примерно через каждые 8—10 мес. число больных СПИДом удваивается, из них 50 % умирают в течение 5 лет. По данным ВОЗ, ежедневно около 8500 человек заражаются ВИЧ ($\frac{3}{4}$ из них — при гетеросексуальных контактах). Примерно 1000 из них — дети до 5 лет. Почти все остальные — это молодые люди в расцвете сил.

Патогенез. Пути передачи: парентеральный (гемоконтактный) — через кровь и контаминированный ею медицинский инструментарий, при трансплантации органов; вертикальный (от матери к ребенку — трансплацентарно, в родах или при грудном вскармливании); половой. Вероятность заражения реципиента после однократного переливания инфицированной крови более 90 %. Риск заражения при гомосексуальных связях составляет 1:10. Высокая вероятность инфицирования при гомосексуальных контактах объясняется большой травматизацией слизистой оболочки при анальном и орогенитальном сексе, а также доказанным фактом проникновения ВИЧ через неповрежденную слизистую оболочку прямой кишки, эпителиальные клетки которой имеют на своей поверхности немногочисленные CD4-рецепторы. Вероятность передачи при однократном гетеросексуальном половом контакте невелика — от 1:100 (1 %) до 1:1000 (0,01 %). Вместе с тем известны случаи, когда единственного полового акта было достаточно для заражения. Главный механизм передачи ВИЧ-инфекции у детей — вертикальный. До уточнения диагноза ребенок, рожденный от ВИЧ-инфицированной матери, рассматривается как ВИЧ-экспонированный (материнские антитела могут выявляться у ребенка до 18 мес.). Вероятность заражения плода (новорожденного) от инфицированной матери составляет от 10 до 70 % (в среднем 20—40 %).

Клиника. Среди периодов ВИЧ-инфекции различают:

- инкубационный (асимптомное носительство);
- лимфаденопатический синдром или персистирующая генерализованная лимфаденопатия;
- синдром, ассоциированный со СПИДом (пре-СПИД), или СПИД-ассоциированный комплекс;
- СПИД.

Период инкубации может длиться от 6 нед. до 12 лет и более. В большинстве случаев в инкубационный период симптомов заболевания не выявляется. В этот период можно установить сам факт инфицирования при определении в крови РНК ВИЧ или анти-ВИЧ-антител. Многие факторы могут спровоцировать резко выраженную репликацию ВИЧ, что ведет к массовой гибели клеток и появлению клинической симптоматики.

Примерно в 20 % случаев наблюдаются острые проявления первичного инфицирования ВИЧ, развивающиеся спустя 3—6 нед. с момента заражения. Его клиническими и морфологическими признаками являются высокая и длительная лихорадка (38—39 °С) с поражением лимфатических узлов или выступающая на первый план шейная лимфаденопатия, сопровождающаяся кожной сыпью (рис. 3.1 — см. цветную вклейку) и более или менее выраженным синдромом мононуклеоза, являющегося обычным проявлением острого вирусного поражения. Частота различных клинических и морфологических признаков острых проявлений первичного инфицирования ВИЧ неодинакова и составляет в среднем: лихорадка — 92 %, миалгия — 83 %, полиаденопатия — 75 %, спленомегалия — 75 %, уртикарии — 50 %, пальмо-плантарное шелушение — 15 %, синдром мононуклеоза и плазмцитоза в формуле крови — 70 %, печеночный цитолиз — 20 %.

Необходимо подчеркнуть, что серологические изменения могут быть зарегистрированы только на 17—43-й день после появления первых клинико-морфологических признаков.

Период персистирующей генерализованной лимфаденопатии характеризуется стойким, в течение 3 мес. и более увеличением различных групп лимфатических узлов. В основе лимфаденопатии лежит неспецифическая гиперреактивность В-клеток, проявляющаяся фолликулярной гиперплазией лимфатических узлов (увеличение лимфоидных фолликулов и их светлых центров). Длительность стадии 3–5 лет.

СПИД-ассоциированный комплекс, или пре-СПИД, развивается на фоне умеренного иммунодефицита и характеризуется снижением массы тела до 20 %, развитием лихорадки, диареи, прогрессирующей полилимфаденопатии, повторных ОРВИ. Этот период длится несколько лет.

Период СПИДа сопровождается резкой потерей массы тела, вплоть до кахексии, деменцией. В финале наблюдается резкое угнетение клеточного и гуморального звеньев иммунитета, что проявляется в клинике развитием оппортунистических инфекций (вирусных, бактериальных, грибковых) и злокачественных опухолей (злокачественных В-клеточных лимфом и саркомы Капоши).

Повреждения, наблюдаемые при инфицировании ВИЧ, очень полиморфны, имеют разнообразную локализацию и природу. Тем не менее они могут быть классифицированы следующим образом:

- поражения лимфатических узлов;
- повреждения, обусловленные оппортунистическими инфекциями;
- развитие злокачественных опухолей.

Изменения в лимфатических узлах выражаются множественными, часто симметричными аденопатиями, наиболее часто локализующимися в шейной, подмышечной и подчелюстной областях. Особенно типичной является персистирующая генерализованная лимфаденопатия. Среди структурных проявлений самого заболевания (ВИЧ-инфекции) наиболее характерны изменения, сходные с выявляемыми при других генерализованных РНК-вирусных инфекциях, однако с преимущественным поражением лимфоидной системы.

Гистологические изменения лимфатических узлов схематично проходят три стадии.

1. Вначале возникает преимущественно *фолликулярная гиперплазия в кортикальных и медуллярных зонах лимфатических узлов* с многочисленными крупными фолликулами, которые содержат объемные светлые центры, состоящие, в основном, из крупных клеток с высокой пролиферативной активностью, с фигурами митоза, и макрофагов. Периферический лимфоцитарный венчик очень узкий, либо вообще отсутствует в большей части фолликулов, либо сохранен лишь в части ободка. Это сопровождается инфильтрацией герминативных центров малыми лимфоцитами и внутрифолликулярными геморрагиями. Характерно усиление фагоцитоза эритроцитов.

Паракортикальные зоны у взрослых лиц могут быть гиперплазированы, у детей чаще содержат обычное число клеток с преобладанием среди них малых лимфоцитов. Среди клеток выявляются диффузно расположенные иммунобласты со значительной митотической активностью. Медуллярные тяжи определяются с трудом. Краевые и промежуточные синусы увеличиваются в размере, в них выявляются отдельные нейтрофильные полиморфно-ядерные лейкоциты и закономерно появляются крупные одноклеточные клетки — макрофаги и слущенные клетки эндотелия. Эти клетки имеют округлое или (изредка) дольчатое ядро и широкую светлую цитоплазму. Появляются также многоядерные клетки, напоминающие аналогичные клетки при кори.

Паракортикальные зоны представлены Т-лимфоцитами. В этих областях также часто обнаруживаются Т-иммунобласты и происходит гиперплазия ретикулярных кле-

ток. При иммуноцитохимическом исследовании выявляется выраженная гиперплазия и гипертрофия ретикулярных клеток фолликулов и выраженная активация В-клеток. В периферической зоне, кроме них, присутствуют Т-лимфоциты. В дальнейшем наблюдается фрагментация фолликулов.

Периферические зоны неровные и местами отсутствуют, из-за чего часть герминативных центров имеет зубчатые границы. Они содержат значительное число малых лимфоцитов, а также иммунобластов и макрофагов. Чаще всего фолликулярная гиперплазия сочетается с более или менее значительной гиперплазией межфолликулярных зон, с наличием в них многочисленных посткапиллярных венул. Типична пролиферация клеток эндотелия, особенно венул, в которых выявляются фигуры митоза. Кроме того, имеются расширенные синусы и многочисленные плазмциты на границе медуллярной и периферической зон.

2. Диффузная гиперплазия типа ангиоиммунобластной лимфаденопатии является вторым этапом эволюции предыдущей формы. Для этой стадии типично стирание обычной структуры лимфатического узла. Лимфоузел, который содержит либо очень мало фолликулов, либо лишен их вовсе, представлен множеством сосудов, а его клеточный состав полиморфен за счет наличия малых круглых или неправильной формы лимфоцитов, плазмцитов, иммунобластов, интердигитирующих клеток, эозинофилов и тканевых базофилов. Фолликулы мелкие, атрофичные. Нередко отмечается гиалиноз центров фолликулов. Пролиферативная активность клеток в сохранившихся герминативных центрах низкая, периферические зоны утрачены, типична деструкция дендритных клеток.

3. Стадия лимфоидного истощения развивается на поздних этапах заболевания. На последней стадии лимфатический узел состоит из одной стромы; отмечается резкое расширение синусов, переполненных крупными одноядерными клетками, нередко с фагоцитированными эритроцитами. Лимфатические узлы становятся маленькими, склерозированы, со значительным уменьшением числа лимфоидных элементов и сохранением лишь некоторых плазмцитов и иммунобластов. Подобные лимфатические узлы содержат большое количество макрофагов с явлениями фагоцитоза. По мере развития заболевания сходные изменения выявляются в селезенке и тимусе, а также в лимфоидном аппарате кишки, в т. ч. в червеобразном отростке. Происходит постепенная атрофия лимфоидной ткани этих органов, отчетливо определяемая уже макроскопически.

Помимо описанных повреждений в лимфатических узлах могут выявляться изменения, соответствующие оппортунистическим инфекционным заболеваниям или опухолям, особенно типа саркомы Капоши либо лимфомы.

Повреждения, связанные с оппортунистическими инфекциями, имеют самую различную локализацию и природу: бактериальную, грибковую, паразитарную или вирусную. Оппортунистическими называют инфекции, вызываемые условно-патогенными (маловирулентными) возбудителями, заражение которыми у здорового человека не сопровождается патологическими изменениями. Такими возбудителями инфекции являются:

- простейшие (пневмоцисты, токсоплазмы, криптоспоридии);
- грибы (рода *Candida*, криптококки);
- вирусы (ЦМВ, ВПГ, некоторые вирусы медленных инфекций);
- бактерии (*Mycobacterium avium intracellulare*, легионелла, сальмонелла).

Для оппортунистических инфекций при СПИДе характерно тяжелое рецидивирующее течение, часто с генерализацией процесса и устойчивостью к проводимой терапии.

Легкие при ВИЧ-ассоциированном СПИДе поражаются чаще всего (до 80 % больных). В легких может быть обнаружена гиперплазия альвеолоцитов с последующим их слипчиванием, что напоминает умеренно выраженную десквамативную пневмонию при других РНК-вирусных инфекциях. Легочные поражения, часто встречающиеся при СПИДе, могут быть его начальными клиническими проявлениями. При этом речь может идти о диффузных поражениях по типу интерстициальной пневмопатии, множественных или единичных легочных очагах. Наиболее часто пневмонии, вызванные *Pneumocystis carinii* (*jiroveci*), сопровождаются поражением обоих легких по типу интерстициальной пневмонии (рис. 3.2) с наличием внутриальвеолярных паразитов, хорошо выявляемых импрегнацией серебром по Грокотту. Диагноз *in vivo* основан на выявлении паразитов в содержимом альвеолярного лаважа. Легочная патология, обусловленная ЦМВ, часто сочетающаяся с инфицированием пневмоцистами, также проявляется в виде интерстициальной пневмопатии. Диагноз подтверждается выявлением внутриклеточных ЦМВ-включений в содержимом альвеолярного лаважа. Другие легочные поражения наблюдаются реже, к ним относятся гистоплазмоз, криптококкоз, кандидоз, паразитарные поражения (токсоплазмоз), банальные бактериальные или микобактериальные инфекции.



Рис. 3.2. ВИЧ-инфекция в стадии СПИД: пневмоцистная пневмония. Массивная крупноочаговая полисегментарная двусторонняя инфильтрация, описываемая как «ватные легкие» или «снежная метель», характерна для терминальной стадии заболевания

ЦНС при ВИЧ-инфекции стоит на втором месте по частоте поражения, которое выражается в виде самых разнообразных неврологических проявлений. Речь может идти об энцефалопатиях, причиной которых часто является ЦМВ, реже — ВПГ или микобактерии. Развивается ВИЧ-ассоциированный подострый энцефаломиелит. Изменения происходят преимущественно в белом веществе и в подкорковых структурах, включая базальные ганглии и семиовальные центры. При микроскопическом исследовании находят микроглиальные узелки, многоядерные симпласты, в которых удается обнаружить частицы ВИЧ. Такие микроглиальные узелки могут быть также в мозговом стволе, мозжечке, спинном мозге и реже — в коре головного мозга.

Считается патогномичным образование многоядерных клеток типа симпластов, которые могут располагаться изолированно или в комбинации с микроглиальными узелками. Кроме того, могут иметь место прогрессирующий мультифокальный лейкоэнцефалит, фокальные мозговые поражения, в особенности связанные с токсоплазмозом и проявляющиеся в виде множественных или единичных абсцессов (рис. 3.3). Часто также наблюдается повреждение мозговых оболочек в виде вялотекущего негнойного лептоменингита, возбудителем которого чаще всего является *Cryptococcus neoformans*. Диагноз подтверждается выявлением паразитов в СМЖ. Характерна вакуолизация белого вещества (спонгиоз). Особенно часта, но неспецифична вакуолярная миелопатия с поражением боковых и задних столбов спинного мозга. Белое вещество выглядит в этом случае дырчатым. Изменения ЦНС могут быть первым симптомом быстро прогрессирующей и заканчивающейся летально ВИЧ-инфекции.

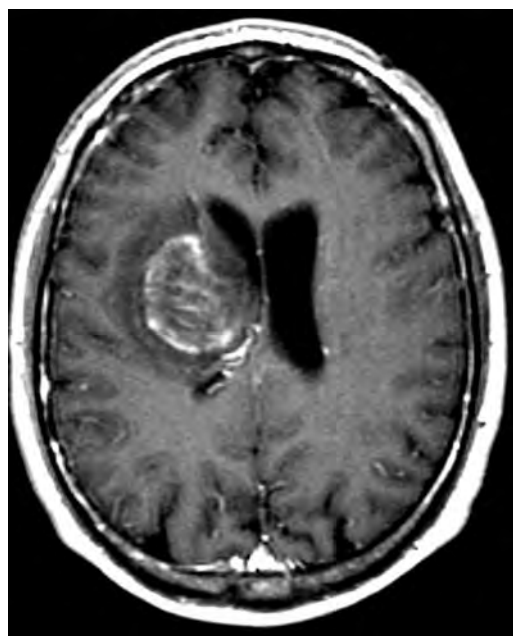
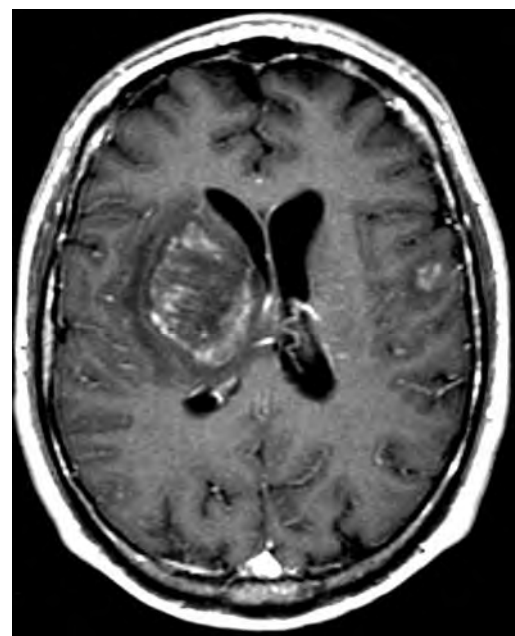


Рис. 3.3. ВИЧ-инфекция в стадии СПИД: токсоплазмоз ЦНС. На поперечном МРТ-срезе головного мозга (исследование с контрастированием) в белом веществе правого полушария ближе к срединным структурам визуализируется крупное (до 70 мм в диаметре) образование округлой формы с просветлением в центре (полость) и уплотнением тканей по периферии (капсула). Вокруг образования заметна узкая зона перифокального отека. Срединные структуры головного мозга смещены в здоровую сторону

Повреждения пищеварительного тракта представляют третью локализацию оппортунистических инфекций. Чаще всего встречается кандидозный эзофагит. На уровне тонкой и толстой кишки могут наблюдаться другие оппортунистические инфекции, проявляющиеся обычно диареей. Здесь речь может идти о криптоспориidioзе, или о вирусных поражениях типа ВПГ и ЦМВ, или о сальмонеллезах. Диагноз криптоспориidioза и вирусных поражений обычно основан на выявлении паразитов при биопсиях. Значительно реже оппортунистические инфекции наблюдаются в печени и желчных путях.

Наконец, можно наблюдать поражения кожи и слизистых оболочек, обусловленные оппортунистическими инфекциями. Некоторые из них, особенно кожные, связаны с генерализованной септициемией, например гистоплазмозом и криптококкозом. Другие встречаются реже, например кандидоз, банальный гингивостоматит или неизвестное раньше повреждение, именуемое волосатой лейкоплакией языка, локализующееся по его краям и имеющее вид беловатых линейных образований. Гистологически обнаруживается значительный поверхностный паракератоз со светлыми клетками, содержащими многочисленные вирусные частицы типа Эпштейна—Барр, хорошо выявляемые при электронной микроскопии.

Возможно поражение яичек с частичным или полным прекращением дифференцировки сперматозоидов, тяжелой атрофией семенных канальцев, лимфоидной инфильтрацией и фиброзом, выраженными в различной степени.

В почках выявляются отложение иммунных комплексов в клубочках, дистрофические изменения нефротелия и гиперплазия отдельных его клеток, микрокистозная тубулоэктазия и расширение капсул почечных телец. Наряду с этим отмечается очаговый гломерулосклероз.

В надпочечниках возможны очаговые некрозы и обширные кровоизлияния.

Опухоли при СПИДе в основном двух типов:

- ангиосаркома Капоши, которая раньше наблюдалась редко и в основном у лиц пожилого возраста. При СПИДе она является начальным проявлением, особенно у гомосексуалистов. Речь идет о ярко-красных кожных узелках различной локализации. Саркома Капоши сочетается с повреждением слизистой оболочки нёба, лимфатических узлов, в некоторых случаях — множественными висцеральными поражениями, развивается медленно. Микроскопически опухоль состоит из множества новообразованных, хаотично расположенных тонкостенных сосудов с хорошо определяемым эндотелием и пучков веретенообразных клеток. В рыхлой строме часто видны кровоизлияния и скопления гемосидерина. У больных СПИДом саркома Капоши имеет злокачественный характер и отличается от классического варианта генерализацией процесса с поражением лимфатических узлов, ЖКТ, легких и других внутренних органов;
- злокачественные неходжкинские лимфомы, наблюдаемые при СПИДе, — лимфомы типа В, часто располагающиеся вне лимфатических узлов, поражающие ЦНС, ЖКТ, верхние дыхательные пути, костный мозг. Речь идет о высокозлокачественных лимфомах иммунобластического типа или типа Беркитта.

СПИД всегда заканчивается летально.

В 2002 г. ВОЗ предложила клиническую классификацию ВИЧ-инфекции у взрослых и у детей, которая наиболее приемлема для проведения эффективной АРТ (табл. 3.2 и 3.3). С конца 80-х годов XX в. до настоящего времени группой экспертов США созданы и постоянно совершенствуются рекомендации по лечению взрослых, подростков и детей, инфицированных ВИЧ. Разработанные рекомендации представляют собой систему

диагностики и мониторинга пациентов, инфицированных ВИЧ. В 1996 г. впервые была обоснована необходимость измерения плазматической концентрации РНК ВИЧ для определения показаний к началу и оценки эффективности терапии. Активная разработка и клиническое изучение новых антиретровирусных препаратов позволили сформулировать новые подходы к лечению. Подобно лечению всех хронических заболеваний, оптимальная АРТ представляет собой комплекс проблем, которые связаны с возможностью побочных эффектов, комплаенсом, риском развития резистентности при отступлении от режима приема препаратов или применении неоптимальной комбинации. Обучение пациентов и вовлечение их в обсуждение терапевтических проблем важны для всех пациентов-хроников, но особенно критическими они являются для инфицированных ВИЧ.

Таблица 3.2

Клиническая классификация ВИЧ у взрослых (ВОЗ, 2002)

Клиническая стадия	Клинические проявления
I стадия	Асимптомная Персистирующая генерализованная лимфаденопатия
II стадия	Снижение массы тела менее чем на 10 % Минимальные кожно-слизистые проявления (себорейный дерматит, онихомикоз, ангулярный хейлит, рецидивирующий афтозный стоматит) Герпес Zoster (в течение последних 5 лет) Периодически повторяющиеся инфекции верхних дыхательных путей (в т. ч. бактериальный синусит)
III стадия	Снижение массы тела более чем на 10 % Немотивированная диарея более 1 мес. Немотивированная лихорадка (постоянная или интермиттирующая) более 1 мес. Оральный кандидоз Лейкоплакия языка Легочный туберкулез, диагностированный в течение последнего года Тяжелые бактериальные инфекции (например, пневмония, пиомиозит)
IV стадия	ВИЧ-кахексия (немотивированная потеря более 10 % массы тела в сочетании либо с хронической (более 1 мес.) диареей, либо с хронической слабостью и длительной (более 1 мес.) лихорадкой) Пневмоцистная пневмония Токсоплазмоз мозга Криптоспоридиоз с диареей более 1 мес. Криптококкоз внелегочный ЦМВ-инфекция (с поражением не только печени, но и селезенки или лимфоузлов) Герпетическая инфекция с кожно-слизистыми проявлениями более 1 мес. или висцеральными любой продолжительности Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия Любой диссеминированный эндемический микоз (гистоплазмоз, бластомироз, кокцидиоидомикоз) Кандидоз пищевода, трахеи, бронхов или легких Атипичный микобактериоз (диссеминированный) Сальмонеллезная (нетифоидная) бактериемия Внелегочный туберкулез Лимфома Саркома Капоши ВИЧ-энцефалопатия

Таблица 3.3

Клиническая классификация ВИЧ-инфекции у детей (ВОЗ, 2002)

Клиническая стадия	Клинические проявления
I стадия	1. Бессимптомное течение 2. Генерализованная лимфаденопатия
II стадия	3. Необъяснимая хроническая диарея 4. Тяжелый персистирующий или рецидивирующий кандидоз после неонатального периода 5. Потеря массы тела или отставание в физическом развитии 6. Постоянная лихорадка 7. Тяжелые рецидивирующие бактериальные инфекции
III стадия	8. Оппортунистические инфекции — СПИД: Кандидоз пищевода, трахеи, бронхов или легких Диссеминированный кокцидиоидоз (вне легких, прикорневых и шейных лимфоузлов) Внелегочный криптококкоз Криптоспоридиоз или изоспориаз с диареей, продолжающейся более 1 мес. ЦМВ-инфекция у ребенка старше 1 мес. (вне печени, селезенки и лимфатических узлов) Инфекция, вызванная ВПГ: герпетические язвы кожи и слизистых оболочек, не заживающие в течение 1 мес., или герпетические бронхит, пневмония, эзофагит любой продолжительности у ребенка старше 1 мес. Диссеминированный гистоплазмоз (вне легких, прикорневых и шейных лимфоузлов) Диссеминированный или внелегочный туберкулез, вызванный <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Диссеминированная микобактериальная инфекция, вызванная <i>Mycobacterium spp.</i> , кроме <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (вне легких, кожи, прикорневых и шейных лимфоузлов) Диссеминированная инфекция, вызванная <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> или <i>Mycobacterium kansasii</i> (вне легких, кожи, прикорневых и шейных лимфоузлов) Пневмоцистная пневмония (<i>Pneumocystis carinii</i>) Церебральный токсоплазмоз у ребенка старше 1 мес. 9. Выраженная задержка физического развития. В отсутствие других заболеваний, способных привести к аналогичным симптомам, наблюдается: а) упорная потеря массы тела более чем на 10 % от исходной б) снижение кривой «масса тела/возраст» с пересечением, по крайней мере, двух процентилей (например, 95, 75, 50, 25 и 5-го) диаграммы у ребенка 1 года и старше в) сохранение в течение 30 дней и более кривой «масса тела/рост» на уровне 5-го процентиля а) хроническая диарея (т. е. жидкий стул не реже 2 раз в сутки в течение 30 дней и более) б) постоянная или периодическая лихорадка в течение 30 дней и более (по данным регулярных измерений температуры тела)

Продолжение

Таблица 3.3. Продолжение

Клини- ческая стадия	Клинические проявления
III стадия (продол- жение)	10. Прогрессирующая энцефалопатия. В отсутствие других заболеваний, способных привести к аналогичным проявлениям, в течение 2 мес. и более наблюдается и прогрессирует, по крайней мере, один из следующих симптомов: а) задержка психомоторного развития или утрата ранее приобретенных навыков, умственная отсталость (по стандартным шкалам оценки развития или нейропсихологическим тестам) б) задержка развития головного мозга, приобретенная микроцефалия (по данным измерений окружности головы) или атрофия коры головного мозга (по данным КТ или МРТ, которые показаны детям до 2 лет) в) приобретенное симметричное двигательное расстройство, проявляющееся, по крайней мере, двумя из следующих нарушений: парез, патологические рефлексy, атаксия или нарушения походки 11. Злокачественные новообразования: - Саркома Капоши - Первичная лимфома ЦНС - Лимфома Беркитта (лимфома из мелких клеток с нерасщепленными ядрами) - Диффузная В-крупноклеточная лимфома (иммуобластная, диффузная гистиоцитарная) или лимфома неизвестного иммунного фенотипа 12. Рецидивирующая септицемия

Лечение. В настоящее время общими принципами лечения ВИЧ-инфицированных являются:

1. Предупреждение прогрессирования болезни.
2. Сохранение состояния вялотекущей инфекции.
3. Диагностика и лечение оппортунистических вторичных болезней.
4. Первичная профилактика оппортунистических инфекций при CD4 менее 200 в 1 мкл (профилактика пневмоцистной пневмонии, криптококковой и другой грибковой инфекции, ЦМВ-инфекции, туберкулеза).
5. Вторичная профилактика этиотропными средствами для предупреждения рецидивов болезни.

Назначение противовирусных препаратов при ВИЧ-инфекции основано на воздействии на механизмы репликации вируса (табл. 3.4). Обладая тропизмом к CD4⁺-рецепторам, вирус прикрепляется к эпитолам клеточной мембраны, чаще всего Т-лимфоцитов-хелперов. Затем он проникает внутрь, где встраивается в генетический аппарат клетки. С помощью обратной транскриптазы, используя хромосомную ДНК клетки-мишени, вирус кодирует продукцию себе подобных частиц до тех пор, пока клетка не погибнет. После гибели клетки вирус заселяет новые клетки, имеющие CD4⁺-рецепторы. В CD4⁺-лимфоцитах-хелперах ВИЧ может находиться в латентном состоянии неопределенно долго. Поведение ВИЧ в организме хозяина зависит от типа инфицированной клетки, уровня ее метаболизма, состояния иммунной системы. Исходя из того, что при данной инфекции вирус интегрирует в генетический аппарат инфицированной клетки, идеальное терапевтическое средство должно действовать в

нескольких направлениях: предупреждать инфицирование новых клеток организма, разрушать внедрившийся вирус и останавливать его репликацию.

Таблица 3.4

Механизмы репликации ВИЧ

Этап	Процесс
1	Адсорбция, для которой необходимо прикрепление антигена вирусной оболочки gp120 к CD4-рецептору клетки-хозяина. Эти рецепторы присутствуют на Т4-лимфоцитах, макрофагах, клетках ЦНС и ряде других
2	Слияние, представляет собой интеграцию gp120 в клеточную мембрану
3	Удаление белковой оболочки вируса, необходимое для высвобождения РНК вируса в цитоплазму
4	Транскрипция РНК вируса в ДНК под действием обратной транскриптазы (ОТ) — специфический для ретровирусов процесс, происходящий под действием ОТ вируса
5	Интеграция провирусной ДНК в геном клетки-хозяина (определяет хроническое течение инфекции)
6	Транскрипция провирусной ДНК в РНК обеспечивает выработку новой вирусной РНК
7	Синтез и гликозилирование вирусных протеинов
8	Сборка новых вирионов и их высвобождение путем отшнуровки от цитоплазматической мембраны клетки-хозяина. В результате этого этапа высвобождаются новые вирионы, способные инфицировать другие клетки

При этом необходимо учитывать, что ВИЧ-инфекция характеризуется длительным периодом вирусоносительства, поэтому затруднена ранняя диагностика и терапия. Вирус проникает через ГЭБ и повреждает головной мозг, инфицируя микроглию, что вызывает необходимость применять лекарственное вещество, способное также проникать через ГЭБ. Кроме того, ВИЧ весьма изменчив, быстро формируются мутантные штаммы, резистентные к ранее используемым препаратам. Применяемые средства должны быть минимально токсичными для клеток организма. В настоящее время разработано большое количество препаратов для АРТ, относящихся к четырем группам: нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторы протеазы ВИЧ и ингибиторы слияния (фузии) ВИЧ с рецепторами клеток-мишеней (табл. 3.5).

Наилучшим критерием для выбора времени начала терапии является наличие клинической картины III или IV стадии ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ либо развитие выраженного иммунодефицита (число CD4⁺-лимфоцитов менее 200 в 1 мкл крови). Данные о высокой вирусной нагрузке в крови больного (табл. 3.6) являются вспомогательными. В то же время динамика изменения вирусной нагрузки — важный показатель эффективности терапии. Пороговая концентрация ВИЧ находится на уровне 1000—10 000 копий в 1 мл. Необходимо подчеркнуть, что количество вирусных частиц представляет собой величину вирусной нагрузки, которая определяется в плазме крови пациентов при применении ПЦР. Этот показатель указывает на количество частиц в определенном объеме крови и позволяет определить прогноз ВИЧ-инфекции у конкретного пациента.

Таблица 3.5

Классификация антиретровирусных препаратов

Группы препаратов	Представители
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)	Зидовудин (ZDV, азидотимидин AZT, ретровир), диданозин (ddI, видекс), зальцитабин (ddC, хивид), ставудин (d4T, зерит), ламивудин (ЗТС, эпивир), абакавир (ABC, зиаген), адефовир (ADV), тенофовир (TFV, виреад,) комбивир (зидовудин+ламивудин), тризивир (зидовудин+ламивудин+абакавир)
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)	Делавердин (DLV, рескриптор), невирапин (NVP, вирамун), ифавиренц (EFV, сустива или стокрин)
Ингибиторы протеазы (ИП)	Саквинавир (инвираза SQV-HGC, фортоваза SQV-SGC — мягкие желатиновые капсулы), ритонавир (RTV, норвир), индинавир (IDV, криксиван), нельфинавир (NFV, вирасепт), ампренавир (APV, агенераза), лопинавир (LPV, алувиран), калетра (лопинавир с бустерной дозой ритонавира)
Ингибиторы слияния (фузии)	Энфувиртид (фузеон)

Таблица 3.6

Рекомендации по началу терапии ВИЧ-инфекции (C. Carpenter et al.)

Клиническая категория	Уровень CD4-лимфоцитов в 1 мкл	Уровень вирусной нагрузки, РНК ВИЧ/мл плазмы	Рекомендации
Наличие симптомов ВИЧ-инфекции	Любые показатели	Любые показатели	Терапия рекомендуется
Отсутствие симптомов	< 500	Неизвестен или более 10 000	Продолжить лечение
	< 500	> 20 000	Настойчиво предлагать лечение
	> 500	< 20 000	Большинство экспертов воздерживаются от лечения

Самую низкую вероятность (порядка 8 %) развития СПИДа в течение 5 лет имеют пациенты с относительно низкой вирусной нагрузкой — 10³ копий/мл, и наоборот, при исходно высокой вирусной нагрузке (более 10⁵ копий/мл) практически у 65 % пациентов с ВИЧ через 5 лет развивается СПИД.

Поэтому АРТ, приводящая к снижению вирусной нагрузки, является важнейшим компонентом профилактики развития СПИД, а определение величины вирусной нагрузки является, с одной стороны, прогностическим фактором развития СПИДа и смерти пациентов, инфицированных ВИЧ, а с другой — критерием оценки эффективности проводимого лечения. При назначении комбинированной терапии необходимо учитывать следующие факторы.

1. Лечение должно начинаться до развития фатального иммунодефицита.
2. Начальная терапия должна включать комбинации не менее чем из трех препаратов разных групп (обычно два НИОТ и ИП или ННИОТ) (табл. 3.7).
3. Определение вирусной нагрузки и уровня CD4⁺-клеток следует учитывать в динамике лечения.
4. Снижение вирусной нагрузки до уровня ниже предела определения чувствительными методами должно являться критерием оптимального результата лечения.
5. Модификация терапии должна заключаться в замене или подключении не менее двух новых препаратов, вероятность перекрестной устойчивости к которым минимальна.
6. Необходимым условием успешной терапии является ее непрерывность и пожизненность.

Таблица 3.7

**Рекомендуемые схемы высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ)
(выбирается одна строчка из колонки А и одна строчка из колонки В)**

Схема	Колонка А	Колонка В
ВААРТ	Индинавир Ифавиренц Нелфинавир Ритонавир+индинавир Ритонавир+саквинавир	Зидовудин+диданозин Зидовудин+ламивудин Диданозин+ламивудин Ставудин+диданозин Ставудин+ламивудин
Альтернативная	Абакавир Ампренавир Невирапин Нелфинавир+саквинавир Ритонавир Саквинавир	Зидовудин+зальцитабин

В настоящее время большинство врачей для проведения АРТ у взрослых и подростков используют показания, предложенные ВОЗ (2002).

При наличии возможности определения CD4:

IV стадия вне зависимости от уровня CD4 (по классификации ВОЗ);

I, II и III стадии, если уровень CD4 менее 200 кл./мкл.

При отсутствии возможности определения CD4:

IV стадия вне зависимости от абсолютного числа лимфоцитов в периферической крови;

II и III стадии, если уровень абсолютного числа лимфоцитов в периферической крови менее 1000–1200 кл./мкл.

Необходимо отметить, что уровень CD4 < 200 кл./мкл не является решающим поводом для начала АРТ; терапия может быть назначена пациенту с развернутой симптоматикой ВИЧ-инфекции при наличии незначительного снижения CD4⁺-лимфоцитов в динамике.

При выборе оптимального препарата необходимо преследовать основную цель — максимально длительное подавление вируса. Выбор терапевтической схемы обычно определяется индивидуально, с учетом особенностей жизни больного, сведений о предшествующем применении антиретровирусных препаратов, оппортунистичес-

ких инфекциях и других заболеваниях, сопутствующей терапии. При этом необходима тройная АРТ, включающая два НИОТ и один ИП. Неэффективность терапии является основанием для замены двух из компонентов схемы или всей комбинации. Применение моно- и дуотерапии нецелесообразно в связи с малой эффективностью и высокой вероятностью развития резистентности вируса в течение нескольких месяцев лечения.

При исходно низком (< 100 в 1 мкл) уровне CD4⁺-лимфоцитов в крови больных на фоне успешной АРТ наблюдается рост этого уровня с сопутствующим улучшением функций иммунной системы, которая начинает активнее реагировать на множественные условно-патогенные возбудители, имеющиеся в организме. При этом за счет усиления воспалительных реакций клинически проявляется ряд заболеваний, до того протекавших стерто, подостро или субклинически, и состояние больного объективно ухудшается. Такая парадоксальная реакция организма на АРТ получила название *синдром восстановления иммунной системы*.

По той же причине при тяжелом течении любых оппортунистических инфекций АРТ не назначается, пока состояние больного не стабилизируется (а лучше — до полного купирования явлений оппортунистической инфекции), поскольку манифестация синдрома восстановления иммунитета может привести к резкому утяжелению течения заболевания и ухудшению состояния больного.

Высокоактивная АРТ включает в себя применение 3- или 4-компонентных схем. Такая схема может включать: три или два препарата из группы НИОТ ВИЧ + один или два препарата из группы ИП; два препарата из группы НИОТ ВИЧ + один препарат из группы ННИОТ ВИЧ; один препарат из группы НИОТ ВИЧ + один препарат из группы ННИОТ ВИЧ + один препарат из группы ИП.

При этом необходимо также учитывать то, что, с одной стороны, назначенные препараты могут способствовать селекции резистентных штаммов ВИЧ, а с другой — за счет имеющихся побочных эффектов обострять течение сопутствующих соматических заболеваний у пациентов (табл. 3.8).

Таблица 3.8

Характеристика антиретровирусных препаратов

Группа препаратов	Характеристика
НИОТ	Были первыми антиретровирусными препаратами, предложенными для лечения ВИЧ-инфекции. Монотерапия любым препаратом не может обеспечить достаточно выраженного и длительного подавления репликации ВИЧ. Более того, при монотерапии повышен риск появления резистентных штаммов и развития перекрестной устойчивости к препаратам той же группы. Из-за антагонистического эффекта нельзя назначать зидовудин + ставудин и зальцитабин + ламивудин; не рекомендуется из-за частичной перекрестной токсичности ставудин + зальцитабин и диданозин + зальцитабин. Ламивудин должен использоваться только в составе высокосупрессивной (трехкомпонентной) схемы, в этом случае задерживается развитие резистентности

Группа препаратов	Характеристика
ИП	Класс антиретровирусных препаратов, который в настоящее время считается самым высокоактивным в отношении ВИЧ-инфекции. Показано, что применение таких препаратов, как ритонавир, инвираза и индинавир, снижает смертность и частоту клинических состояний, определяющих диагноз СПИД. У ВИЧ-инфицированных больных, получающих ИП, описаны случаи впервые выявленного сахарного диабета, ухудшения течения уже имеющегося сахарного диабета и гипергликемии. Для устранения этих явлений некоторым больным требуется назначение инсулина, пероральных сахароснижающих препаратов. При использовании ритонавира и саквинавира возможно повышение активности печеночных аминотрансфераз, что нужно учитывать при их назначении больным с хроническими вирусными гепатитами В и С. Применение индинавира может вызвать нефролитиаз. Всем больным, принимающим индинавир, рекомендуется адекватная гидратация

Особое значение имеет своевременное назначение АРТ детям (табл. 3.9). Главным фактором, определяющим необходимость начала АРТ, является тяжесть ВИЧ-инфекции на момент наблюдения и существующий риск ее прогрессирования.

Таблица 3.9

Показания к назначению антиретровирусной терапии у детей (ВОЗ, 2002)

Данные о числе лимфоцитов CD4	Возраст, мес.	Данные тестов на ВИЧ-инфекцию	Показания к АРТ
Имеются	<18	Выявлен ВИЧ прямым методом (положительная ПЦР на ДНК или РНК ВИЧ)	III стадия ВИЧ-инфекции (СПИД), по классификации ВОЗ, независимо от уровня лимфоцитов CD4*** I (бессимптомная) или II стадия ВИЧ-инфекции, по классификации ВОЗ, и доля лимфоцитов CD4 < 20 %***
		Выявить ВИЧ невозможно; присутствуют антитела к ВИЧ, или ребенок рожден ВИЧ-инфицированной женщиной*	III стадия ВИЧ-инфекции (СПИД), по классификации ВОЗ, и доля лимфоцитов CD4 <20 %
	>18	Выявлены антитела к ВИЧ	III стадия ВИЧ-инфекции (СПИД), по классификации ВОЗ, независимо от уровня лимфоцитов CD4** I (бессимптомная) или II стадия ВИЧ-инфекции, по классификации ВОЗ, и доля лимфоцитов CD4 <15 %***
Получить невозможно	<18	Выявлен ВИЧ прямым методом (положительная ПЦР на ДНК или РНК ВИЧ)	III стадия ВИЧ-инфекции, по классификации ВОЗ**

Продолжение

Таблица 3.9. Продолжение

Данные о числе лимфоцитов CD4	Возраст, мес.	Данные тестов на ВИЧ-инфекцию	Показания к АРТ
		Выявить ВИЧ невозможно; присутствуют антитела к ВИЧ, или ребенок рожден ВИЧ-инфицированной женщиной	АРТ не рекомендуется****
	>18	Выявлены антитела к ВИЧ	III стадия ВИЧ-инфекции, по классификации ВОЗ**

* Для подтверждения диагноза ВИЧ-инфекции необходимо повторно определить антитела к ВИЧ в возрасте 18 мес.

** АРТ показана также при развернутой II стадии ВИЧ-инфекции, по классификации ВОЗ, в частности при тяжелом рецидивирующем или персистирующем кандидозе полости рта (не у новорожденного), похудении, лихорадке или тяжелых рецидивирующих бактериальных инфекциях, независимо от уровня лимфоцитов CD4.

*** Принимая решение о начале АРТ, следует учитывать степень снижения уровня лимфоцитов CD4.

**** Многие симптомы II и III стадий ВИЧ-инфекции, по классификации ВОЗ, неспецифичны для ВИЧ-инфекции. В связи с этим детям до 18 мес., рожденным ВИЧ-инфицированными женщинами, если у них не выявлен ВИЧ и не определен уровень лимфоцитов CD4, назначать АРТ только по клинической картине не рекомендуется.

У детей АРТ проводится в следующих случаях:

- при наличии клинических симптомов, связанных с ВИЧ-инфекцией;
- при умеренной или выраженной иммуносупрессии, проявляющейся уменьшением абсолютного или относительного содержания CD4⁺-Т-лимфоцитов;
- детям старше 1 года АРТ начинают при высокой концентрации РНК ВИЧ или ее нарастании, при развитии симптомов иммунодефицита, при быстром снижении абсолютного или относительного содержания CD4⁺-Т-лимфоцитов до уровня умеренного иммунодефицита.

У пациентов в бессимптомной стадии болезни клинические критерии (при отсутствии возможности и необходимости частого мониторинга лабораторных показателей) являются определяющими в оценке тяжести и риска прогрессирования ВИЧ-инфекции. Появление неспецифических симптомов или умеренной симптоматики, связанной с ВИЧ, а также нарушение темпов физического и психомоторного развития (особенно для детей младшего возраста) требуют проведения лабораторного исследования (с измерением уровня CD4⁺-лимфоцитов и вирусной нагрузки плазмы крови) для определения необходимости назначения терапии. В ряде случаев АРТ может быть назначена без лабораторного исследования, на основании только клинических критериев (наличие СПИД-индикаторных заболеваний, III–IV стадия, по классификации ВОЗ 2002 г.).

Выбор препаратов и режимы АРТ у детей осуществляются по общим правилам с учетом имеющейся сопутствующей патологии (табл. 3.10 и 3.11).

Таблица 3.10

Примерные схемы антиретровирусной терапии у детей

Основная схема	Зидовудин* + ламивудин + невирапин или ифавиренц**
При выраженной анемии***	Абакавир + ламивудин + невирапин или ифавиренц или Абакавир + ламивудин + нельфинавир
Если ранее была проведена экстренная перинатальная профилактика невирапином	Зидовудин* + ламивудин + нельфинавир или Зидовудин* + ламивудин + лопинавир/ритонавир
Больные туберкулезом****	Зидовудин* + абакавир + ламивудин или Зидовудин* + ламивудин + ифавиренц

* Схемы АРТ с зидовудином противопоказаны детям с анемией.

** Ифавиренц используется у детей старше 3 лет.

*** Критерии выраженной анемии у детей: для ребенка младшего детского возраста (6 мес. — 6 лет) — Hb <70 г/л; для ребенка старшего детского возраста (7–12 лет) — Hb <80 г/л; для ребенка старше 12 лет или подростка — Hb <90 г/л (гематокрит <30 %).

**** АРТ следует начинать не ранее чем через 2 мес. интенсивной противотуберкулезной терапии. Если ситуация позволяет, АРТ лучше отложить до завершения полного курса противотуберкулезной терапии. Это позволяет избежать негативных последствий взаимодействия рифампицина с антиретровирусными препаратами. Кроме того, при одновременном назначении АРТ и противотуберкулезных препаратов повышен риск несоблюдения режима терапии. Более раннее начало АРТ может быть целесообразно, если у ВИЧ-инфицированного ребенка с туберкулезом наблюдаются выраженные проявления ВИЧ-инфекции и/или тяжелый иммунодефицит.

Таблица 3.11

Режимы антиретровирусной терапии у детей

Пре- парат	Доза	Особенности приема	Основные побочные эффекты
Зидову- дин	Новорожденные до 4 нед.: по 2 мг/кг 4 раза в сутки или 20 мг/м ² /ч 4 нед. — 13 лет: по 180 мг/м ² 2 раза в сутки Подростки: по 200 мг 3 раза в сутки или по 300 мг 2 раза в сутки	Старшие дети плохо переносят большой объем сиропа; препарат лучше принимать с пищей	Анемия, гранулоцитопе- ния, нейтропения; миопа- тия при длительном ис- пользовании; преходящие головная боль, слабость и тошнота в начале лече- ния; редко лактат-ацидоз и/или стеатоз печени
Ламиву- дин	До 30 дней: по 2 мг/кг 2 раза в сутки Старше 30 дней, но с массой тела до 60 кг: по 4 мг/кг 2 раза в сутки Масса тела более 60 кг: по 150 мг 2 раза в сутки или 300 мг 1 раз в сутки	Хорошо пере- носится; может приниматься с пищей	Редко: головная боль, слабость, бессонница; периферическая нейро- патия; панкреатит; сыпь; нейтропения и тромбо- цитопения; лактат-аци- доз и/или стеатоз печени

Таблица 3.11. Продолжение

Пре- парат	Доза	Особенности приема	Основные побочные эффекты
Невира- пин	15–30 дней: 5 мг/кг 1 раз в сут- ки в течение 2 нед., затем по 120 мг/м ² 2 раза в сутки в те- чение 2 нед., затем по 200 мг/м ² 2 раза в сутки 30 дней — 13 лет: по 120 мг/м ² 2 раза в сутки в течение 2 нед., затем по 200 мг/м ² 2 раза в сутки Старше 13 лет: 200 мг 1 раз в сутки в течение 2 нед., затем по 200 мг 2 раза в сутки	Может прини- маться с пищей	Сыпь (10–20 % пациен- тов); редко — систем- ные реакции и синдром Стивенса—Джонсона, требующие отмены пре- парата; манифестный гепатит (включая фуль- минантный гепатит); миалгия; депрессия
Ифави- ренц	Старше 3 лет: капсулы 15 мг/кг/сут (дозы препарата в сиропе приведены в скобках): масса тела 10–15 кг: капсулы 200 мг (сироп 270 мг = 9 мл) 1 раз в сутки 15–20 кг: 250 мг (300 мг = 10 мл) 1 раз в сутки 20–25 кг: 300 мг (360 мг = 12 мл) 1 раз в сутки 25–33 кг: 350 мг (450 мг = 15 мл) 1 раз в сутки 33–40 кг: 400 мг (510 мг = 17 мл) 1 раз в сутки более 40 кг: 600 мг 1 раз в сутки	Натощак или с пищей (но не жирной, которая повышает абсор- бцию препарата на 39–79 %); следует при- нимать на ночь (особенно в пер- вые 2 нед.) для предупреждения побочных эффек- тов со стороны ЦНС	Нарушения ЦНС (голо- вокружение, рассеян- ность, тревога, дисфо- рия, ночные кошмары); сыпь; гепатит; диарея
Абакавир	Назначается с 3 мес. До 16 лет или массе тела менее 37,5 кг: по 8 мг/кг 2 раза в сутки Старше 16 лет или массе тела более 37,5 кг: по 300 мг 2 раза в сутки	Сироп хорошо переносится; таблетки могут быть измельче- ны; может прини- маться с пищей	Реакции гиперчувствительности (в т. ч. фатальные) у 1–3 % больных в первые 6 нед. приема, требующие отмены препарата; тошнота, рвота, диарея, боль в животе; головная боль
Нельфи- नावир	До 1 года: по 40–50 мг/кг 3 раза в сутки или по 65–75 мг/кг 2 раза в сутки (у детей до года фармакокинетические парамет- ры непостоянны, поэтому им требуется такие высокие дозы) 1–13 лет: по 55–65 мг/кг 2 раза в сутки Старше 13 лет: по 750 мг 3 раза в сутки или по 1250 мг 2 раза в сутки	Принимаются с жирной пищей (повышение сывороточной концентрации в 2–3 раза)	Диарея и другие гастроинтестинальные симптомы; гипергликемия, дислипидемия, липодистрофия; кровоточивость у больных гемофилией; гепатит

Пре- парат	Доза	Особенности приема	Основные побочные эффекты
Лопина- вир/ри- тонавир	6 мес. — 13 лет: по 225 мг/м ² LPV + 57,5 мг/м ² RTV 2 раза в сутки Или дозирование в зависимо- сти от массы тела: 7–15 кг: по 12 мг/кг LPV + 3 мг/кг RTV 2 раза в сутки 15–40 кг: по 10 мг/кг LPV + 5 мг/кг RTV 2 раза в сутки более 40 кг: по 400 мг LPV + 100 мг RTV (3 капсул. или 5 мл) 2 раза в сутки	Жидкая форма имеет низкий объем, но горький вкус; капсулы имеют большой размер, следует принимать с едой (т. к. даже пища с умеренным содержанием жира повышает биодоступность препарата в кап- сулах на 48 %, в растворе на 80 %)	Диарея (обычно умерен- ная), тошнота; кожные сыпи; головная боль, слабость; гепатит; гипергликемия, дисли- пидемия, липодистро- фия; кровоточивость у больных гемофилией; раствор для приема внутри содержит 42 % этилового спирта
Дидано- зин	До 3 мес.: по 50 мг/м ² 2 раза в сутки 3 мес. — 13 лет: по 90 мг/м ² 2 раза в сутки или 240 мг/м ² 1 раз в сутки Старше 13 лет или масса тела более 60 кг: по 200 мг 2 раза в сутки или 400 мг 1 раз в сутки	Принимать за 1 ч до или 2 ч после еды, т. к. снижа- ется биодоступ- ность на 55 %	Боль в животе, диарея (связанная с антацида- ми, входящими в состав препарата, реже возни- кает при использовании капсул с кишечно-рас- творимыми гранулами); панкреатит и перифери- ческая нейропатия; лак- тат-ацидоз и/или стеатоз печени, повышенный риск развития лактат- ацидоза у беременных

Оценка результатов терапии проводится, прежде всего, по снижению уровня плазматической РНК ВИЧ. Этот уровень должен снижаться на 1 log (в 10 раз) в течение первых 8 нед. и быть ниже предела измерения метода (< 50 копий/мл) через 4–6 мес. после начала лечения. При этом необходимо учитывать клиническую симптоматику и иммунные показатели (табл. 3.12).

Неэффективность терапии (т. е. уровень РНК ВИЧ в плазме более 50 копий/мл через 4–6 мес.) может быть связана с нарушением режима приема, неадекватным подбором или низкой дозой антиретровирусных препаратов, устойчивостью ВИЧ к применяемым препаратам и другими факторами. При неэффективности терапии, связанной с развитием резистентности к определенной группе препаратов, необходима их замена. Рекомендуются замена по крайней мере двух препаратов на те, к которым не предполагается перекрестной резистентности.

Идеальной была бы полная замена препаратов на те, к которым не может быть перекрестной резистентности и эффективность которых доказана клиническими испытаниями по снижению вирусной нагрузки. Если имеется возможность определения резистентности обратной транскриптазы или протеазы ВИЧ (методами гено- или фенотипирования) к применяемым лекарственным препаратам, то целесообразно заметить только тот препарат, к которому обнаружена резистентность ВИЧ.

Таблица 3.12

Критерии эффективности антиретровирусной терапии

Пациент ранее не получал АРТ	Пациент ранее получал АРТ
Улучшение клинической картины, отсутствии новых симптомов ВИЧ-инфекции	Улучшение клинической картины, отсутствии новых симптомов ВИЧ-инфекции
Повышение абсолютного числа CD4-клеток до и более 30 % исходного уровня через 4 мес. лечения	Любое повышение числа CD4-клеток от исходного уровня к 6 мес. лечения
Снижение вирусной нагрузки в 10 раз (log 1) и более через 4 нед. лечения	Снижение вирусной нагрузки в 3 раза (log 0,5) и более через 4 нед. лечения
Снижение вирусной нагрузки в 1000 раз (log 3) и более через 4 мес. лечения	Снижение вирусной нагрузки в 100 раз (log 2) и более через 4 мес. лечения
Снижение вирусной нагрузки до неопределяемого уровня (менее 50 копий РНК ВИЧ в 1 мл) через 6 мес. лечения	Снижение вирусной нагрузки до неопределяемого уровня (менее 40–50 копий РНК ВИЧ в 1 мл) через 6 мес. лечения

У детей эффективность АРТ оценивают по клиническим, иммунным и вирусным критериям (табл. 3.13). При установлении неэффективности АРТ у ребенка проводят замену назначенных препаратов (табл. 3.14).

Таблица 3.13

Оценка эффективности антиретровирусной терапии у детей

Критерии	Показатели
Клинические	Отсутствие или недостаточная прибавка в массе тела и росте, несмотря на обеспечение адекватного питания ребенка и при отсутствии других причин Отставание в психомоторном развитии либо появление признаков энцефалопатии Рецидивы инфекций на фоне АРТ, либо развитие оппортунистической инфекции, либо прогрессирование ВИЧ-инфекции (переход II клинической стадии в III)
Иммунные	Уровень CD4-лимфоцитов возвращается к зарегистрированному до начала АРТ или опускается ниже его Количество CD4-лимфоцитов снижается более чем на 30 % от максимальной, зарегистрированной через 6 мес. и более от начала АРТ
Вирусные (при доступности обследования; решение о неэффективности схемы АРТ принимается по данным двух измерений и более)	После 8–12 нед. терапии не достигнуто более чем 10-кратное (1 log) снижение уровня РНК ВИЧ от изначального Отсутствие снижения уровня РНК ВИЧ до неопределяемого после 4–6 мес. АРТ Повторное появление определяемого уровня РНК ВИЧ у детей, ранее имевших неопределяемый уровень в ответ на проводимую АРТ Повторное повышение уровня РНК ВИЧ у детей, развивших значительный ответ по снижению РНК ВИЧ, но сохраняющих низкий сывороточный уровень РНК ВИЧ; такое повышение будет требовать изменения схемы терапии, если достигнутый пик вирусной нагрузки превышает начальный ее уровень более чем в 3 раза ($>0,5 \log$) у детей старше 2 лет и более чем в 5 раз ($>0,7 \log$) у детей до 2 лет

Таблица 3.14

Принципы замены антиретровирусной терапии у детей при установлении неэффективности назначенных препаратов

Применявшаяся терапия при установленном факте ее неэффективности	Рекомендуемая терапия
Зидовудин + ламивудин + невирапин или ифа-виренц	Абакавир + диданозин + лопинавир/ритонавир или Абакавир + диданозин + нельфинавир
Зидовудин + ламивудин + нельфинавир или Зидовудин + ламивудин + лопинавир/ритонавир	Абакавир + диданозин + невирапин или Абакавир + диданозин + ифавиренц

У большинства пациентов, получающих АРТ, наблюдаются побочные эффекты препаратов. В ряде случаев из-за возникающих тяжелых поражений (табл. 3.15) необходимо отменить назначенные препараты и перейти на другую схему лечения.

Таблица 3.15

Тяжелые побочные эффекты антиретровирусной терапии, требующие отмены препаратов

Побочный эффект	Ведение пациентов
Острый гепатит (практически все препараты, но чаще всего ННИОТ — невирапин, реже ифавиренц; ИП — чаще ритонавир и индинавир)	Определение функциональных печеночных тестов ежемесячно; в начале терапии с использованием невирапина и ИП каждые 2 нед.; определение размеров печени и наличия желтухи. При повышении АЛТ > 3,5 норм (наблюдается у 14–20 % пациентов) — углубленное обследование и наблюдение, при повышении АЛТ > 10 норм (2–10 % пациентов) — отмена АРТ и возобновление после нормализации с заменой вызвавшего гепатотоксичность препарата на другой препарат того же класса
Острый панкреатит (диданозин, ставудин, редко ламивудин)	Определение амилазы крови при появлении боли в животе или тошноты. АРТ возобновляется после исчезновения клиники острого панкреатита; используемый ранее НИОТ заменить на не обладающий панкреатотоксичностью (зидовудин, абакавир)
Лактат-ацидоз, возможно в сочетании со стеатозом печени (НИОТ)	При появлении клинической симптоматики — отмена АРТ, патогенетическая терапия; при возобновлении АРТ назначается комбинация из ИП, ННИОТ (абакавир или тенофовир)
Реакции гиперчувствительности (наиболее часто абакавир, невирапин, ампренавир)	При появлении клинической симптоматики — отмена АРТ до исчезновения симптомов, патогенетическое лечение; препарат, вызвавший развитие гиперчувствительности, более назначаться не должен; при возобновлении АРТ абакавир может быть заменен на другой НИОТ, при исключении невирапина переходят на схемы, основанные на ИП или НИОТ

Таблица 3.15. Продолжение

Побочный эффект	Ведение пациентов
Выраженная сыпь/синдром Стивенса—Джонсона (невирапин, ифавиренц). В первые 2–4 нед. лечения; назначение невирапина в низких дозах в течение первых 2 нед. приема снижает вероятность развития сыпи	Наблюдение, при появлении невыраженной сыпи в начальный период приема дозировка невирапина не повышается до ее купирования; если сыпь более выраженная, но не сочетается с поражением слизистых оболочек и системными проявлениями, может быть назначен другой ННИОТ (замена невирапина на ифавиренц — нет перекрестной токсичности); если сыпь сочетается с системными проявлениями (лихорадка, выраженная сыпь с вовлечением слизистых оболочек или уртикарными элементами, синдром Стивенса—Джонсона), АРТ отменяется до исчезновения симптомов и возобновляется лечение другими препаратами
Выраженная периферическая полинейропатия (диданозин, ставудин, ламивудин)	Устранение дополнительных факторов риска (дефицит витамина В ₁₂ , сахарный диабет, нейротоксические препараты); используемый ранее НИОТ заменяется на необладающий нейротоксичностью (зидовудин, абакавир); симптомы обычно исчезают через 2–3 нед.

Профилактика. Специфическая иммунопрофилактика не разработана (табл. 3.16–3.18).

Таблица 3.16

Выбор схемы профилактики парентерального заражения ВИЧ

Тип повреждения	Отсутствие клиники, вирусная нагрузка менее 1500 копий/мл	Наличие клини- ческих прояв- лений, СПИД, высокая вирусная нагрузка	Неизвестно
Чрескожное повреждение			
Нетяжелое: тонкая игла, поверхностное поражение	Базисный режим	Расширенный режим	Базисный режим
Тяжелое: толстый бор, глубокое проникновение, видимая кровь, игла нахо- дилась в артерии или вене	Расширенный режим		Базисный режим
Измененные кожные покровы, слизистые оболочки (дерматит, ссадины, раны)			
Небольшой объем инфици- рованной жидкости (капля)	Базисный режим		
Большой объем (струя)	Базисный режим	Расширенный режим	Базисный режим

Таблица 3.17

Алгоритмы действия для профилактики перинатальной передачи ВИЧ-инфекции

Вариант	Алгоритм действия
ВИЧ-инфицированная беременная женщина, ранее не получавшая АРТ	Проводят химиопрофилактику зидовудином. Для женщин с клиническими, иммунными или вирусными показаниями, рекомендованными для начала АРТ, или при концентрации РНК ВИЧ более 100 тыс. копий/мл рекомендуется, кроме химиопрофилактики зидовудином, назначить АРТ. У женщин со сроком беременности менее 12 нед. возможна отсрочка начала химиопрофилактики до 14-й недели гестации
ВИЧ-инфицированная беременная женщина, получающая АРТ	Позже I триместра продолжают АРТ. Проводят химиопрофилактику перинатальной передачи ВИЧ зидовудином. При выявлении беременности в I триместре необходимо обсудить с женщиной возможность отмены АРТ. Проводят химиопрофилактику перинатальной передачи ВИЧ зидовудином
ВИЧ-инфицированная беременная женщина в родах, не получавшая ранее антиретровирусную терапию	Проводится один из следующих режимов химиопрофилактики: • невирапин 0,2 г однократно внутрь при начале родовой деятельности + ребенку в течение первых 48–72 ч жизни 2 мг/кг внутрь 3 дня подряд • зидовудин 0,6 г внутрь при начале родовой деятельности, затем по 0,3 г каждые 3 ч до ее окончания + ламивудин 0,15 г внутрь при начале родовой деятельности, затем по 0,15 г каждые 12 ч до ее окончания. В послеродовой период проводят стандартные клиническое, иммунологическое и вирусологическое исследования и принимают решение о проведении АРТ
Ребенок, родившийся от ВИЧ-инфицированной матери, не получавшей АРТ во время беременности и родов	Ребенку проводят профилактику зидовудином. Зидовудин применяют как можно раньше, желательно в первые 6–12 ч жизни. В послеродовой период проводят стандартные клиническое, иммунологическое и вирусологическое исследования и принимают решение о проведении АРТ

Таблица 3.18

Дозы и режимы применения зидовудина для профилактики перинатальной передачи ВИЧ-инфекции

Период	Режим дозирования
Беременность	Зидовудин внутрь 0,6 г/сут в 2–3 приема начиная с 14 нед. беременности и до родов. Если ВИЧ-инфекция выявлена на более поздних сроках, химиопрофилактику начинают как можно раньше
Роды	Зидовудин с начала родовой деятельности 2 мг/кг в/в в течение первого часа, затем (при необходимости) 1 мг/кг/ч до завершения родов. При родоразрешении кесаревым сечением зидовудин начинают вводить за 3 ч до операции
Послеродовой период	Ребенку 8–12 ч жизни зидовудин в сиропе по 2 мг/кг внутрь каждые 6 ч в течение 6 нед. При невозможности перорального введения зидовудин назначают в/в из расчета 1,5 мг/кг каждые 6 ч

Меры индивидуальной профилактики

1. Использование презервативов при случайных половых контактах (как гомо-, так и гетеросексуальных).
2. Использование одноразовых шприцов для внутривенных инъекций с обязательной их утилизацией после однократного использования; по возможности — использование наркотических препаратов официального (аптечного) либо собственного приготовления.
3. При семейных контактах с ВИЧ-инфицированным пользоваться отдельной посудой, бритвой, зубной щеткой, другими предметами домашнего обихода.
4. Отказ от промискуитета (рискованного сексуального поведения).

Меры общественной профилактики

1. Использование одноразового медицинского инструментария везде, где это возможно.
2. Применение надежных методов обеззараживания многоразового медицинского инструментария с контролем их эффективности, централизованная стерилизация многоразового инструментария.
3. Максимальное сокращение показаний для переливания цельной донорской крови и ее производных (переливание эритроцитной массы только при тяжелой анемии, криоплазмы только при выраженном ДВС-синдроме и т. д.), во всех остальных случаях, требующих экстренного восполнения объема циркулирующей крови, — использование солевых растворов либо синтетических кровезаменителей.
4. Скрининговый контроль доноров крови на предмет наличия парентеральных гепатитов и ВИЧ путем выявления специфических антител к компонентам вирусов в ИФА; выборочная проверка больших партий крови на наличие частиц РНК ВИЧ методом ПЦР в реальном времени; уничтожение инфицированных партий крови; ведение общереспубликанской базы данных ВИЧ-инфицированных доноров.
5. Проверка на ВИЧ доноров органов для трансплантации.
6. Использование персоналом клинических и биохимических лабораторий фартуков, наруканников, перчаток, очков-консервов для профилактики попадания биологических жидкостей больных на кожу и слизистые оболочки.
7. Использование процедурными медицинскими сестрами фартуков, перчаток, очков при заборе крови на анализ и выполнении любых парентеральных манипуляций.
8. Использование врачами-хирургами помимо обычных операционных костюмов колечужных (непрорезаемых) перчаток при производстве оперативных вмешательств.
9. В парикмахерских, татуировочных салонах, косметологических кабинетах использование одноразового инструментария, надежное обеззараживание многоразового, регулярный контроль санэпидслужбы за правильностью обработки инструментария.

Медикаментозная профилактика ВИЧ-инфекции после профессионального (попадание биологических материалов ВИЧ-инфицированного больного на слизистые оболочки либо кожные покровы медицинского персонала — укол инфицированной иглой, порез инфицированным скальпелем, попадание брызг крови в глаза и т. д.) либо полового контакта с ВИЧ-инфицированным лицом.

Основная схема: зидовудин (по 200 мг внутрь 3 раза в сутки или по 300 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 4 нед.) в сочетании с ламивудином (по 150 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 4 нед.).

Альтернативная схема: ставудин (по 40 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 4 нед.) в сочетании с диданозином (по 200 мг внутрь 2 раза в сутки при массе тела более 60 кг или по 125 мг внутрь 2 раза в сутки при массе тела менее 60 кг в течение 4 нед.).

При использовании любой схемы *постконтактной профилактики* можно дополнительно назначить ИП ВИЧ — нельфинавир (по 750 мг внутрь каждые 8 ч во время еды) или индинавир (по 800 мг каждые 8 ч натощак), если у заразившего лица концентрация РНК ВИЧ в плазме крови более 50 000 копий/мл, поздняя стадия ВИЧ-инфекции либо он ранее принимал один или оба вышеупомянутых НИОТ.

Прием антиретровирусных препаратов должен быть начат не позднее 3 сут с момента контакта (лучше — в течение первых 2 ч с момента биологической аварии); после данного срока проведение медикаментозной постконтактной профилактики нецелесообразно.

Некоторые специалисты по ВИЧ-инфекции в качестве стандартной предлагают трехкомпонентную схему профилактической АРТ. Мы считаем этот подход неоправданным, поскольку применение третьего препарата повышает риск развития побочных эффектов, усложняет схему (что затрудняет соблюдение предписаний врача) и увеличивает стоимость лечения. Тем не менее при использовании двух НИОТ репликация ВИЧ подавляется менее эффективно, чем при лечении тремя препаратами.

Лиц, подвергшихся риску заражения, необходимо обследовать на присутствие в крови антител к вирусу ВИЧ в 1, 3 и 6-й месяцы после возможного инфицирования.

3.2. Вирусные гепатиты

Вся история становления учения о вирусных гепатитах представляет длинный путь от унифицированных представлений о моноинфекции к пониманию их полиинфекционной природы. Основопологающей вехой этого пути явилось сначала разграничение гепатитов А и В, затем выделение гепатитов ни-А, ни-В и последовательная расшифровка гепатитов D, С, и Е. Открытие новых вирусов уменьшало нишу нерасшифрованных гепатитов, однако не исключало необходимости дальнейшего поиска. В более ранний период они получили наименование гепатитов ни-А, ни-В, а на современном этапе — гепатитов ни-А–Е. Раскрытие их природы, данные о распространенности, особенности диагностики, методы клинико-эпидемиологической характеристики широко обсуждаются в современной литературе.

Сама формулировка «гепатит ни-А–Е» предполагает возможность постановки диагноза только путем исключения у больного всех других вирусных гепатитов А, В, С, D, Е. Обследованию подлежат больные с клиническими признаками острого или хронического вирусного гепатита с учетом данных эпидемиологического анамнеза, характеризующего вероятность парентерального или энтерального механизма заражения.

Данные о распространенности гепатитов ни-А–Е варьируют в весьма широких пределах, что, по-видимому, соответствует разной полноте обследования больных. Вместе с тем анализ материалов, опубликованных в зарубежной литературе, подтверждает, что доля больных гепатитами ни-А–Е достаточно велика. Так, в США, по данным Центра контроля и предупреждения болезней, она достигает 250 000 случаев в год. В Англии среди жителей Лондона индекс заболеваемости криптогенным гепатитом составляет 15:100 000. Согласно контрольным исследованиям, проведенным в лаборатории Abbott,

в США гепатиты ни-А—Е среди больных хроническими гепатитами регистрируются в 20—25 % случаев, при остром — в 3 %. В Европе преимущественное распространение гепатиты ни-А—Е получили в странах Средиземноморья; так, в Испании они составляют 19 %. Особенно неблагоприятным регионом является Западная Африка, в которой, согласно выборочным исследованиям, гепатиты ни-А—Е регистрируются в 27 % случаев. Распространение гепатитов ни-А—Е в России среди взрослых составляет 4,6 %, среди детей — 1,1 %.

Специфическая противовирусная терапия в настоящее время разработана и применяется для лечения хронического гепатита В, хронического гепатита С и хронического гепатита D. Основными целями проведения противовирусной терапии хронических вирусных гепатитов являются предупреждение развития цирроза, гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), замедление прогрессирования болезни.

Противовирусная терапия при острых вирусных гепатитах пока не нашла широкого применения в лечении острых вирусных гепатитов. Этиотропное лечение острого вирусного гепатита В нецелесообразно, т. к. в подавляющем большинстве случаев наступает спонтанное выздоровление. Исключение составляет гепатит С в связи с высокой частотой хронизации. При данной форме заболевания назначение ИФН- α/β рекомендуется уже на ранних стадиях заболевания. Применение ИФН- α при остром гепатите С в течение первых 3—4 мес. снижает риск развития хронического гепатита на 40—50 %. В последние годы показано, что при режиме высоких доз и длительном курсе лечения наблюдается более выраженный ответ на терапию. В конечном итоге, доза и продолжительность лечения существенно не отличаются от таковых при хронических гепатитах.

Согласно международной классификации, хронический гепатит — это самостоятельная форма заболевания с диффузным воспалительным процессом в печени длительностью более 6 мес.

В 1994 г. в Лос-Анджелесе была принята классификация хронических гепатитов (табл. 3.19), предусматривающая оценку тяжести течения и прогноз хронических гепатитов с использованием комплекса показателей для уточнения этиологии, степени активности процесса на основе вирусологических, биохимических и морфологических данных, что, в конечном счете, является основополагающим в назначении терапии.

Таблица 3.19

Классификация хронических гепатитов (Лос-Анджелес, США, 1994)

Критерий	Форма
По этиологическим и патогенетическим критериям	Хронические вирусные гепатиты В, С, D Неопределенный хронический вирусный гепатит Криптогенный хронический гепатит Аутоиммунный (тип I — анти-SMA и анти-ANA, тип II — анти-ALKM-1 и тип III — анти-SLA-позитивные и др.) Лекарственный
По степени активности	Минимальная Слабо выраженная Умеренно выраженная Выраженная

Критерий	Форма
Стадия	0 — без фиброза I — слабовыраженный перипортальный фиброз II — умеренный фиброз с портальными септами III — выраженный фиброз с портальными септами IV — цирроз печени, степень тяжести которого определяется выраженностью портальной гипертензии и печеночной недостаточности
При вирусных гепатитах выделяются	A — фаза репликации Б — фаза интеграции

Примечание.

Аутоантитела — маркеры аутоиммунного синдрома и гепатита:

AMA — antimitochondrial antibody (анти-M2 — средние темпы прогрессии хронического гепатита, анти-M4, 6, 8 — прогрессирующие формы, анти-M9 — наиболее доброкачественная форма хронического гепатита).

ANA — antinuclear antibody — наиболее характерны для хронического гепатита С.

ALKM — anti liver-kidney microsome (I, II и III типа) — наиболее характерны для медикаментозного гепатита и гепатита С.

ALM — liver cell membrane antibody.

ALP — liver-pancreas antibody.

SLA — soluble liver antigen.

SMA — smooth-muscle antibody.

В связи с тем, что вирусемия, постоянная или рецидивирующая, выявляется на всех этапах развития инфекции, обусловленной вирусами гепатита В или С (в разгар острого гепатита, при затяжном течении, хроническом гепатите при субклинической или минимально выраженной активности и при цирротической стадии болезни), показано применение противовирусной терапии не только при остром, но и при хроническом гепатите, а в ряде случаев — в цирротической стадии болезни.

До недавнего времени считалось, что цирроз печени — необратимый процесс. Однако в последние годы показано, что после воздействия на основной этиологический фактор — вирус — и снижения его активности возможна регенерация печеночных клеток. В то же время, учитывая наличие мутантных штаммов вирусов гепатита В и С, их чрезвычайную изменчивость и возможность выявления одновременно двух генотипов вируса гепатита С (чаще всего 1b и 3a одновременно) и микст-вирусной инфекции, целесообразно использовать 2 или 3 препарата с разной направленностью воздействия на вирус.

Определенное значение в лечении больных хроническими вирусными гепатитами имеет ИФН-терапия. Используются преимущественно ИФН- α/β , обладающие противовирусной активностью. Противовирусный эффект ИФН обусловлен угнетением синтеза белков вируса, изменением обменных процессов в клетках, возрастанием активности латентной эндонуклеазы и синтеза олигоаденилсинтетазы. Эти ферменты подавляют синтез вирусных белков и расщепляют уже созданные. Иммуномодулирующее действие ИФН, присущее главным образом ИФН- γ , обусловлено усилением экспрессии антигенов HLA на клеточных мембранах, усилением активности цитотоксических Т-клеток и естественных киллеров.

Динамичное развитие технологии рекомбинантных ДНК привело в конце 1970-х годов к возможности клонирования человеческих генов, определяющих продукцию интерферонов, в частности ИФН- α , в культуре *E. coli*. В настоящее время известно как

минимум 16 различных подтипов ИФН- α . ДНК-секвенирование проведено для большинства известных молекул ИФН- α . Три из них — α -2a, α -2b и α -2c (отличающиеся последовательностью аминокислот в 23-й и 34-й позиции) — выделены в качестве наиболее перспективных, разработана технология высокой степени их очистки.

ИФН- α -2b состоит из 165 аминокислот, имеет молекулярную массу 19 300 Да и изоэлектрическую точку около 6,0. Установлено, что рекомбинантный ИФН- α -2b отличается от рекомбинантного ИФН- α -2a отсутствием в 23-й позиции аминокислотной последовательности одной аминокислоты — N-терминального метионина. Этим объясняется менее частое появление у пациентов, получающих лечение, антител к вводимому рекомбинантному ИФН- α -2b. Частота обнаружения нейтрализующих антител, рецидивов заболевания и клиническая резистентность к лечению существенно выше у больных хроническим гепатитом С, получавших лечение рекомбинантным ИФН- α -2a, по сравнению с больными, у которых применялся рекомбинантный ИФН- α -2b. Предполагается, что высокий уровень нейтрализующих антител может обуславливать резистентность к выбранному типу рекомбинантного ИФН- α и требует смены препарата ИФН.

3.2.1. Гепатит А

Определение. Гепатит А (ВГА) — острая циклическая болезнь с преимущественно фекально-оральным механизмом передачи, характеризующаяся поражением печени и проявляющаяся синдромом интоксикации, увеличением печени и нередко желтухой.

Этиология. Возбудитель — вирус гепатита А (HAV) — энтеровирус типа 72, относится к роду *Enterovirus* семейства *Picornaviridae*, диаметр 28 нм. Геном вируса представлен одонитчатой РНК. Предполагается существование двух серотипов и нескольких вариантов и штаммов вируса.

HAV устойчив в окружающей среде: при комнатной температуре может сохранять несколько недель или месяцев, а при 4 °С — несколько месяцев или лет. Вирус инактивируется при температуре 100 °С в течение 5 мин, при 85 °С — в течение 1 мин. Чувствителен к формалину и УФО, относительно устойчив к хлору, не инактивируется хлороформом и эфиром.

Эпидемиология. Источником инфекции являются больные с безжелтушной, субклинической инфекцией или больные в инкубационном, продромальном периодах и начальной фазе периода разгара болезни, в фекалиях которых обнаруживаются HAV или антигены HAV. Наибольшее эпидемиологическое значение имеют пациенты со стертыми и безжелтушными формами ВГА, количество которых может в 2–10 раз превышать число больных с желтушными формами, а выявление требует применения сложных вирусологических и иммунологических методов, малодоступных в широкой практике.

Ведущий механизм заражения ВГА — фекально-оральный, реализуемый через водный, пищевой и контактно-бытовой пути передачи. Особое значение приобретает водный путь передачи инфекции, обеспечивающий возникновение эпидемических вспышек ВГА. Возможен гемоконтактный механизм передачи HAV в случаях нарушения правил асептики при проведении парентеральных манипуляций в период вирусемии у больных ВГА. Наличие воздушно-капельного пути передачи точно не установлено.

Восприимчивость к ВГА всеобщая. Наиболее часто заболевание регистрируется у детей старше 1 года (особенно в возрасте 3–12 лет) и у молодых лиц. ВГА свойственно сезонное повышение заболеваемости в летне-осенний период. Отмечается также

и циклическое повышение заболеваемости через 3–5, 7–20 лет, что связано с изменением иммунной структуры популяции хозяев вируса. Повторные заболевания ВГА встречаются редко и связаны, вероятно, с заражением другим серологическим типом вируса.

Патогенез. ВГА — острая циклическая инфекция, характеризующаяся четкой сменой периодов. После заражения HAV из кишечника проникает в кровь, возникает вирусемия, обуславливающая развитие токсического синдрома в начальный период болезни, с последующим поступлением в печень. В результате внедрения и репликации HAV оказывает прямое цитолитическое действие на гепатоциты, развиваются воспалительные и некробиотические процессы преимущественно в перипортальной зоне печеночных долек и портальных трактах. Вследствие действия комплексных иммунных механизмов репликация вируса прекращается, и он выводится из организма человека. Хронические формы инфекции, в т. ч. и вирусоносительство, при ВГА развиваются крайне редко.

Клиника. ВГА характеризуется полиморфизмом клинических симптомов. Различают следующие формы степени выраженности клинических проявлений: субклиническая, стертая, безжелтушная, желтушная; по длительности течения: острая и затяжная; по степени тяжести заболевания: легкая, средней тяжести, тяжелая.

В желтушных случаях болезни выделяют следующие периоды: инкубационный, преджелтушный (продромальный), желтушный и реконвалесценции.

Инкубационный период ВГА составляет в среднем 21–28 дней (от 7 до 50 дней). Продромальный период продолжительностью в среднем 5–7 дней (от 1–2 до 14–21 дня) характеризуется преобладанием токсического синдрома, который может развиваться в различных вариантах. Наиболее часто наблюдается лихорадочно-диспептический вариант, для которого характерны острое начало с повышением температуры тела до 38–40 °С в течение 1–3 дней, катаральные явления, головная боль, понижение аппетита, тошнота, чувство дискомфорта в эпигастральной области. Спустя 2–4 дня отмечаются изменения окраски мочи, приобретающей цвет пива или чая, обесцвечивание фекалий, иногда имеющих жидкую консистенцию. В этот период отмечается увеличение печени и иногда (10–20 % больных) селезенки, пальпация которых весьма чувствительна. При биохимическом исследовании выявляют повышение активности АЛТ. Затем наступает период разгара болезни, продолжающийся в среднем 2–3 нед. (с колебаниями от 1 нед. до 1–2 мес.). Как правило, возникновение желтухи сопровождается понижением температуры тела до нормального или субфебрильного уровня, уменьшением головной боли и других общетоксических проявлений, что служит важным дифференциально-диагностическим признаком ВГА.

В развитии желтухи различают фазы нарастания, максимального развития и угасания. В первую очередь желтушное окрашивание приобретают слизистая оболочка рта (уздечка, твердое небо) и склеры, в дальнейшем — кожа, при этом обычно степень желтушности соответствует тяжести болезни и достигает шафранного оттенка при тяжелых формах заболевания.

При обследовании больных в этот период наряду с желтухой отмечается астения, тенденция к брадикардии и гипотензии, глухость сердечных тонов, обложенность языка, увеличение печени, край которой закруглен и болезнен при пальпации. В $\frac{1}{3}$ случаев наблюдается небольшое увеличение селезенки. В этот период наиболее выражены потемнение мочи и ахоличность кала. Лабораторное исследование

выявляет характерные признаки синдромов цитолиза, холестаза и мезенхимально-воспалительного, закономерно определяются антитела к HAV — иммуноглобулины класса М.

Легкая форма болезни характеризуется слабовыраженной интоксикацией, легкой желтухой (билирубин не более 80 мкмоль/л). Среднетяжелая форма сопровождается умеренной интоксикацией, гипербилирубинемией в пределах 90–200 мкмоль/л. Для тяжелой формы характерны выраженная интоксикация, признаки вовлечения ЦНС (неврологические симптомы).

Фаза угасания желтухи протекает обычно медленнее, чем фаза нарастания, и характеризуется постепенным исчезновением признаков болезни. С исчезновением желтухи наступает период реконвалесценции продолжительностью от 1–2 до 8–12 мес. В это время у больных нормализуется аппетит, угасают астеновегетативные нарушения, восстанавливается размер печени, селезенки. У 5–10 % больных развивается затяжная форма болезни продолжительностью до нескольких месяцев. Как правило, затяжные формы заканчиваются выздоровлением больных.

В период угасания симптомов у отдельных больных развивается обострение болезни, проявляющееся ухудшением клинических и лабораторных показателей. Рецидивы могут возникать в период реконвалесценции через 1–3 мес. после клинического выздоровления. Больные с затяжными формами ВГА с обострениями и рецидивами болезни требуют тщательного лабораторно-морфологического обследования для исключения возможной комбинированной инфекции и в связи с этим перехода в хроническую форму.

Исход ВГА обычно благоприятный. Полное выздоровление отмечается у 90 % больных, в остальных случаях имеются остаточные явления. У отдельных больных наблюдается синдром Жильбера, характеризующийся повышением в сыворотке крови уровня свободного билирубина и неизменностью остальных показателей. Развитие хронического ВГА достоверно не установлено, наблюдается крайне редко, связывается с воздействием дополнительных факторов. Летальность не превышает 0,04 %.

Диагностика. Диагноз устанавливается с учетом комплекса эпидемиологических данных (развитие болезни после контакта с больным ВГА или пребывания в неблагополучном районе в период, соответствующий инкубации ВГА), клинических показателей и результатов лабораторных исследований. Применяются методы обнаружения антител к HAV, в частности ИФА.

Лечение. Терапевтические мероприятия в большинстве случаев ограничиваются назначением щадящей диеты (№ 5) с добавлением углеводов и уменьшением количества жиров, постельного режима в период разгара болезни, щелочного питья и симптоматических средств. При тяжелой форме болезни назначают инфузионную терапию (растворы Рингера, глюкозы). В период реконвалесценции назначают по показаниям спазмолитики. Реконвалесценты ВГА подлежат диспансерному клинико-лабораторному обследованию, продолжительность которого колеблется от 3–6 до 12 мес. и более при наличии остаточных явлений.

Профилактика. *Неспецифическая профилактика* — как при кишечных инфекциях:

- изоляция на дому либо госпитализация больного;
- проведение текущей и заключительной дезинфекции в очаге;
- обеспечение населения доброкачественной водой и пищевыми продуктами;
- повышение уровня санитарной культуры населения.

Иммунопрофилактика

1. Плановая.

Иммунизация детей либо лиц, выезжающих в эндемичные для ВГА регионы, проводится вакцинами Navrix-A (Хаврикс-А) фирмы SmithKline Beecham, Avaxim (Аваксим) фирмы Pasteur Merieux, Вакта (фирмы Merck) либо вакциной Геп-А-ин-Вак (культуральной концентрированной очищенной адсорбированной жидкой) российского производства. Все перечисленные вакцины вводят внутримышечно.

Прививки вакциной Хаврикс-А проводятся двукратно с интервалом 6–12 мес. Доза прививки для детей — 0,5 мл (720 ед. ELISA), для взрослых — 1 мл (1440 ед. ELISA).

Вакцина Вакта вводится детям с 2-летнего возраста двукратно с интервалом 6–18 мес. Прививочная доза для детей — 0,5 мл (25 АЕ), для взрослых — 1 мл (50 АЕ).

Вакцина Аваксим также вводится детям с 2-летнего возраста двукратно с интервалом 6–18 мес., ревакцинация показана каждые 10 лет.

Вакцина Геп-А-ин-Вак используется у детей с 3-летнего возраста. Иммунизация проводится трижды: в 0, 1 и 6 мес. Доза вакцины для детей — 0,25 мл, для взрослых — 0,5 мл.

В Республике Беларусь плановая вакцинация против ВГА не включена в календарь профилактических прививок.

2. Экстренная.

Проводится нормальным человеческим иммуноглобулином лицам, находившимся в тесном контакте с больным ВГА, в срок до 2 нед. с момента контакта. Препарат вводят однократно: детям 1–6 лет — 0,75 мл, 7–10 лет — 1,5 мл, старше 10 лет, а также подросткам и взрослым — 3 мл. Повторно иммуноглобулин вводят не ранее чем через 2 мес., допускается до 4 введений.

При вакцинации лиц, выезжающих в очаг заболевания либо эндемичные регионы, введение иммуноглобулина можно сочетать с вакцинацией.

За лицами, бывшими в контакте с больным, устанавливается наблюдение до 35 сут со дня разобщения, их кровь исследуется в динамике на активность аминотрансфераз. При выявлении клиники заболевания контактные лица госпитализируются.

3.2.2. Гепатит Е

Гепатит Е (ВГЕ) ранее относили к группе вирусных гепатитов ни-А, ни-В с фекально-оральным механизмом передачи.

Этиология. Вирус гепатита Е (HEV) — РНК-содержащий вирус, относится к семейству калицивирусов, но его таксономическое положение уточняется. Вирус описан в 1983 г. академиком М. С. Балаяном. HEV представляет собой вирусоподобную частицу сферической формы диаметром 27 нм.

Эпидемиология. ВГЕ неравномерно распределен в различных регионах мира. Эпидемии ВГЕ регистрируются в развивающихся странах с жарким климатом (Индия,

Непал, Бирма, Средняя Азия, Латинская Америка и др.). Отмечены случаи ВГЕ в Европе. В России описана вспышка ВГЕ в Сибири. Выявлены антитела к HEV у жителей европейской части России и Закавказья. Из-за расширения связей с зарубежными странами требуется пристальное внимание медицинских работников к проблеме ВГЕ.

ВГЕ имеет следующие эпидемиологические характеристики. Частая заболеваемость ВГЕ отмечается на фоне высокого уровня коллективного иммунитета к ВГА, т. е. у лиц с анти-NAV. Сезонность совпадает с периодами подъема заболеваемости ВГА (осенне-зимний период; в жарких странах — сезон дождей), при этом нередко отсутствует синхронность в динамике заболеваемости ВГЕ и бактериальными кишечными инфекциями, распространяемыми преимущественно водным путем (брюшной тиф, острая дизентерия Флекснера), что связано со способностью вирусов, в отличие от бактерий, фильтроваться в грунтовые воды через верхние слои почвы.

В отличие от ВГА, основная масса заболевших приходится на возраст 15—40 лет и только около 30 % составляют дети. Отмечено, что среди взрослого населения ВГЕ чаще болеют мужчины, чем женщины. Однако среди женщин, особенно беременных, наблюдается больше летальных исходов. Для ВГЕ характерен водный характер передачи. Но возможны пищевой и контактно-бытовой пути инфицирования. ВГЕ проявляется чаще при эпидемиях, но встречаются и спорадические случаи. Высокая заболеваемость ВГЕ в большинстве эндемичных стран локализуется в сельской местности и небольших городах. При этом отмечена невысокая контагиозность в семьях больных ВГЕ. Некоторые авторы считают, что ВГЕ менее контагиозен, чем ВГА.

Источником инфекции является больной острым ВГЕ с желтушным или безжелтушным вариантом болезни. Хронического носительства HEV и хронических форм ВГЕ не описано.

Изучение некоторых вспышек показало, что на одного больного с желтушной формой приходится 5—10 больных без желтухи. Предполагают, что HEV может циркулировать среди диких грызунов.

Клиника. По клиническим проявлениям ВГЕ близок к ВГА. Инкубационный период составляет 10—60 дней, чаще — 30—40 дней. Заболевание обычно начинается постепенно. Преджелтушный период длится от 1 до 9 дней, чаще — 3—4 дня. В это время регистрируется слабость, недомогание, снижение аппетита, у $\frac{1}{3}$ больных — тошнота, рвота. У большинства больных имеется боль в эпигастрии и правом подреберье, причем она иногда достигает значительной интенсивности, а в ряде случаев является первым симптомом заболевания. Повышение температуры тела бывает довольно редко, обычно не более 38 °С. Боль в суставах и уртикарная сыпь нехарактерны.

Желтушный период в неосложненных случаях длится 1—3 нед., характеризуется появлением темной мочи, ахолического кала, желтухи кожи и склер (иногда значительной), увеличением печени (у большинства больных она выступает из-под реберной дуги на 3—6 см), гипербилирубинемией, повышением активности аминотрансфераз. С появлением желтухи, в отличие от ВГА, симптомы интоксикации не исчезают. Больные по-прежнему жалуются на слабость, плохой аппетит, боль в эпигастрии и правом подреберье, может быть субфебрилитет, зуд кожи. Период реконвалесценции длится 1—2 мес., происходит постепенная нормализация клинико-биохимических показателей. В ряде случаев возможно затяжное течение болезни.

Характерной особенностью тяжелых форм ВГЕ является гемоглобинурия в результате гемолиза эритроцитов с развитием острой почечной недостаточности и геморрагический синдром. Гемоглобинурия наблюдается у 80 % больных с тяжелыми формами ВГЕ.

и практически у всех больных с острой печеночной энцефалопатией. Геморрагический синдром проявляется желудочно-кишечными, маточными и другими кровотечениями, причем довольно значительными. Имеется тесная корреляция между тяжестью болезни и состоянием плазменного звена гемостаза. Отмечено, что резкое снижение количества плазменных факторов свертывания крови, а также ингибиторов протеаз предвещает ухудшение состояния и развитие острой печеночной энцефалопатии, опережая клинические симптомы на 1–2 сут, что имеет большое прогностическое значение.

В большинстве случаев ВГЕ протекает в легкой и среднетяжелой формах и заканчивается выздоровлением. Однако важной особенностью является то, что у части больных, особенно взрослых, ВГЕ может протекать в тяжелых и фульминантных формах с развитием острой печеночной энцефалопатии и заканчиваться летально. Общая летальность от ВГЕ во время вспышек составляет 1–5 %, а среди беременных — 10–20 %, особенно во второй половине беременности. Избирательную высокую летальность беременных считают своеобразной диагностической меткой эпидемий ВГЕ.

Клиническими особенностями фульминантных вариантов ВГЕ у беременных являются: поздние сроки беременности (не ранее 24 нед.); резкое ухудшение состояния накануне родов (выкидыша) или сразу после них (бурное развитие острой печеночной энцефалопатии с прекоматозными изменениями в течение первых 2 нед. болезни и переходом к глубокой печеночной коме на протяжении ближайших 1–2 сут); выраженный геморрагический синдром с повышенной кровоточивостью в родах; частая антенатальная гибель плода; развитие печеночно-почечного синдрома.

Неблагоприятное течение заболевания наблюдается также при суперинфицировании HEV больных с хроническим вирусным гепатитом В; в таких случаях летальность может достигать 75–80 %.

Больные ВГЕ подлежат лечению в инфекционных стационарах и отделениях. В инфекционном отделении, куда помещаются беременные, необходимо оборудовать помещение по типу малой операционной для проведения родов и абортот.

Диагностика. В настоящее время разработаны диагностические тест-системы для выявления антител к HEV методом ИФА. Наличие анти-HEV IgG свидетельствует о ранее имевшемся контакте с HEV.

Лечение. Больных с легкими и среднетяжелыми формами ВГЕ лечат по общепринятой схеме: диета, лечебно-охранительный режим, при необходимости — дезинтоксикационные средства; назначение кортикостероидов не показано. Лечение тяжелых форм ВГЕ организуется в отделениях интенсивной терапии. Дезинтоксикационная терапия включает внутривенное введение гемодеза, 5–10% раствора глюкозы, изотонического раствора натрия хлорида в сочетании с препаратами калия и магния. Назначаются ИП. Для профилактики и лечения геморрагического синдрома используется трентал, дицинон, переливание свежезамороженной плазмы, тромбоцитной массы и т. д.

Принципы акушерской тактики при ВГЕ заключаются в следующем:

- регулярное наблюдение;
- интенсивная терапия основного заболевания в условиях максимального физического и психического покоя;
- профилактика и лечение геморрагического синдрома;
- своевременное выявление предвестников угрозы прерывания беременности (боль в пояснице, внизу живота, повышение тонуса матки, появление кровянистых выделений из половых путей);

- лечение угрозы прерывания беременности.

При начавшемся аборте и родах необходимо обеспечить полноценное обезболивание на каждом этапе, особенно при акушерских операциях и пособиях. Следует стремиться к укорочению периода родов. В послеродовом периоде необходимо обеспечить профилактику кровотечений.

Выписка больных с ВГЕ из стационара и диспансерное наблюдение реконвалесцентов рекомендуется проводить, как при ВГА.

Профилактика. Специфическая иммунопрофилактика не разработана. Неспецифическая профилактика — как при гепатите А (см. выше).

3.2.3. Гепатит В

Вирусный гепатит В (ВГВ) — одна из самых серьезных проблем здравоохранения во всем мире в связи с непрерывно увеличивающейся заболеваемостью, негативным влиянием на состояние здоровья и трудоспособность человека из-за частого развития неблагоприятных исходов (хронический гепатит, цирроз печени, ГЦК) и смертностью как от острых, так и от хронических форм инфекции.

Этиология. Вирус гепатита В (HBV) относится к семейству гепадновирусов (hepar — печень, DNA — ДНК, т. е. ДНК-содержащий вирус, поражающий преимущественно клетки печени). Диаметр вируса примерно 42 нм. Он состоит из оболочки и нуклеокапсида. Структура оболочки вируса представлена поверхностным антигеном (HBsAg) и рецептором для полимеризованного альбумина. В нуклеокапсиде находится ядерный антиген (HBcAg) и антиген е (HBeAg). Кроме того, в ядре вируса (в нуклеокапсиде) находится ДНК-полимераза (обратная транскриптаза), протеинкиназа и собственно ДНК вируса, которая является частично двунитчатой и состоит из 3180 пар нуклеиновых оснований. В последние годы идентифицированы гены HBV, кодирующие соответствующие им белки: pre-S-ген кодирует рецептор полиальбумина, S-ген кодирует HBsAg, C-ген — HBeAg/HBcAg, P-ген — ДНК-полимеразу и ген X, который кодирует X-протеин, не вовлеченный в репликацию HBV, но регулирующий процессы гепатоканцерогенеза.

HBV существует в нескольких биологических вариантах, называемых мутантными формами. Чаще всего обнаруживается HBeAg-негативный вариант вируса. Образование данной мутантной формы вируса происходит в результате мутаций в преядерном регионе генома HBV. Сегодня установлены мутации остальных генов HBV, однако клиническое значение их еще недостаточно понятно.

Особое значение имеет мутация (замещение глицина аргинином) ДНК-региона, кодирующего α-детерминанту HBsAg. В результате подобной мутации происходит значительное снижение антигенности данной специфической детерминанты HBsAg («ускользающий мутант»). Инфицирование подобным мутантом HBV приводит к развитию заболевания даже у вакцинированных лиц, поскольку существующие в настоящее время вакцины состоят из продуктов S-гена классического (или дикого) типа HBV.

Эпидемиология. Источники HBV-инфекции — больные острым и хроническим ВГВ и вирусоносители. Механизм передачи инфекции — гемоконтактный. Он реализуется искусственными и естественными путями передачи — парентеральным, половым, от матери к плоду. Осуществлению этих путей передачи способствует такая особенность HBV-инфекции, как продолжительная и интенсивная вирусемия у источ-

ников инфекции, часто не имеющих внешних признаков болезни. Для эффективного заражения достаточно 10^{-7} мл инфицированной сыворотки крови.

Парентеральный путь заражения реализуется при переливании крови и ее препаратов, при использовании медицинских инструментов, контаминированных вирусом, а также при тесном бытовом контакте с источником инфекции (при использовании общих мочалок, зубных щеток, бритв, носовых платков и т. п.). Следует подчеркнуть, что передача HBV может осуществляться и безыгольными инъекторами, используемыми при массовой иммунизации населения, при нарушении правил их эксплуатации.

Половой путь реализуется при гомо-, би-, гетеросексуальных контактах.

Передача вируса от матери ребенку может произойти во время беременности, во время родов и в постнатальный период. Как любой возбудитель, HBV сохраняется как вид за счет естественных путей передачи (половой и от матери к ребенку).

Показателем широты распространения HBV-инфекции служит частота выявления HBsAg. Выделяют регионы с низкой (менее 1 % населения) частотой носительства HBsAg (Северная, Западная, Центральная Европа, Австралия, Северная Америка), со средней (2–7 % населения) частотой носительства HBsAg (Восточная Европа, Россия, Республика Беларусь и др.) и высокой (8–20 % населения) частотой носительства HBsAg (Юго-Восточная Азия, тропическая Африка и др.). Неоднородность распространения HBV-инфекции связывают с комплексом поведенческих, средовых и биологических факторов.

Патогенез. Механизм активной репликации (воспроизведения) HBV в настоящее время представляется следующим. HBV проникает в гепатоцит, где более короткая по сравнению с наружной внутренней цепь ДНК HBV достраивается с помощью фермента ДНК-полимеразы. Затем вирус проникает в ядро, в ДНК гепатоцита. ДНК вируса встраивается в ДНК гепатоцита, и с нее начинают синтезироваться новые вирусные частицы. Сначала образуется РНК вируса (так называемый прегеном). С этой РНК синтезируется затем ДНК HBV, которая попадает в новую вирусную частицу. Вирусная частица выходит из клетки, достройка внутренней цепи ДНК прекращается, вирус поступает из гепатоцита в кровь. При остром ВГВ этот процесс обычно самолимитируется и ДНК вируса выходит из генома гепатоцита. Если ДНК HBV остается в геноме гепатоцита, то развивается хронический ВГВ.

Предполагают, что небольшие дозы HBsAg вызывают слабое антигенное раздражение, поэтому легкие и среднетяжелые формы острого ВГВ чаще хронизируются, чем тяжелые. Считают, что поражение гепатоцита при ВГВ — результат действия иммунной системы на HBsAg. На элиминацию HBV влияет и состояние иммунной системы макроорганизма. Повышение активности аминотрансфераз связывают с поражением гепатоцитов, содержащих HBsAg, иммунокомпетентными клетками организма. Очищение гепатоцита от вируса происходит путем его гибели за счет реакции клеточного цитолиза. Освобождающиеся при этом антигены HBV (HBeAg, HBsAg) и вырабатываемые к ним специфические антитела приводят к образованию иммунных комплексов, которые фагоцитируются макрофагами и выводятся почками. Иммунные комплексы обуславливают развитие при HBV-инфекции гломерулонефрита, артралгии, артериита, кожных высыпаний и т. п.

Клиника. Инкубационный период составляет от 6 нед. до 6 мес., в среднем 60–120 дней.

Основные клинические признаки: начало постепенное; наблюдается снижение аппетита, тошнота, рвота, изжога, тяжесть, тупая боль в эпигастральной области и пра-

вом подреберье, боль в суставах. Через 2–3 нед. (иногда раньше) темнеет моча, обесцвечивается кал, появляется желтуха на фоне нарастания диспептических расстройств, слабость, головная боль. Затем желтуха становится интенсивной. Печень увеличена. В тяжелых случаях печень уменьшается, развивается анорексия, тахикардия, кровоточивость, тремор, кома. Летальность может достигать 6–12 %.

Контакт с HBV обычно приводит к самоограничивающейся инфекции, которая может быть как с клиническими проявлениями, так и без них. В ряде случаев полного выздоровления больных с элиминацией вируса не наступает, и такие лица становятся хроническими вирусоносителями. Хроническое вирусоносительство может быть в абсолютно бессимптомной форме (так называемые здоровые носители) или же сопровождаться развитием хронического ВГВ.

Риск длительного вирусоносительства зависит от ряда причин, из которых важной является возраст, в котором человек заразился этим вирусом. Для взрослых риск носительства после острой инфекции составляет 5–10 %, а для детей грудного возраста он может превышать 50 %. У мужчин носительство формируется чаще, чем у женщин. Длительная HBV-инфекция является фактором риска развития первичной ГЦК.

Острый гепатит В. Острый ВГВ имеет циклическое течение: инкубационный период продолжается от 1 до 6 мес.; его длительность зависит от концентрации вируса в инфицирующем материале, сопутствующих заболеваний, индивидуальных особенностей больного и т. д. Преджелтушный период продолжается от 1–5 дней до 1 мес.; характеризуется слабостью, тошнотой, снижением аппетита, иногда болью в правом подреберье, появлением сыпи, часто — мышечно-суставной болью. Желтушный период продолжается от 1–3 нед. до 1 мес. и более; характеризуется постепенным нарастанием желтухи, наличием симптомов интоксикации, повышением активности аминотрансфераз, гипербилирубинемией. Период реконвалесценции длится от 2 до 12 мес.; постепенно исчезают клинические, биохимические и морфологические симптомы заболевания.

Острый ВГВ может протекать как с клиническими проявлениями (желтушный и базжелтушный варианты), так и без них (инаппарантный вариант). Соотношение желтушных и безжелтушных форм составляет 1:20–1:10. После острого ВГВ в 5–10 % случаев развивается хронический ВГВ, а в 0,4–2 % — летальный исход.

Характерной особенностью HBV-инфекции является наличие хронического (иногда пожизненного) вирусоносительства и HBsAg-носительства. По мнению ряда исследователей, число носителей в 100–200 раз превышает число больных с диагностированной манифестной формой HBV-инфекции.

Хронический гепатит В. Хронический гепатит В (ХГВ) является исходом острого ВГВ, протекавшего в клинически выраженной или субклинической форме, и гепатита D. ХГВ характеризуется сохраняющимся воспалительным процессом в печени более 6 мес. от начала острого заболевания. Основной причиной хронизации являются нарушения в иммунной системе, не обеспечивающие элиминацию возбудителя из организма больного. Чаще ХГВ формируется у лиц, перенесших легкую и среднетяжелую формы острого ВГВ, для которых характерно вялое начало, стертое течение желтушно-го периода с умеренной ферментемией.

ХГВ характеризуется разнообразными клиническими проявлениями, что нередко удается установить по жалобам при активном опросе больного врачом. Наблюдаются астеновегетативный синдром, вторичные печеночные знаки (рис. 3.4 — см. цветную вклейку). Необходимо отметить, что у детей раннего возраста астенический синдром и вегетативные нарушения не выявляются. У данной группы пациентов крайне редко

появляются диспептический и абдоминальный синдромы (в виде периодически возникающей слабовыраженной боли в животе, чаще в эпигастральной области, реже в правой половине живота).

У большинства больных ХГВ размер печени на 2–3 см больше нормального, селезенка увеличена практически у всех больных, консистенция печени и селезенки эластичная, край ровный, безболезненный. Выявляется умеренная ферментемия, незначительное повышение тимоловой пробы и γ -глобулинов. Определяются HBsAg, HBeAg у всех больных — анти-HBcог IgM как маркер активной репликации HBV.

Клиника ХГВ определяется степенью активности процесса. При минимальной степени воспалительного процесса (индекс гистологической активности Кноделля 1–3 балла, АЛТ и АСТ увеличены в 1,5–2 раза выше нормы) и при низкой активности хронического гепатита (индекс гистологической активности Кноделля 4–8 баллов, АЛТ и АСТ увеличены в 2–2,5 раза выше нормы) состояние больных удовлетворительное, у некоторых отмечается астенический синдром после длительных нагрузок, ухудшение аппетита, умеренное увеличение печени и чувствительность ее при пальпации. У большинства больных селезенка не увеличена, отсутствуют внепеченочные проявления, у некоторых пациентов может появляться слабовыраженный капиллярит щек.

При умеренной степени активности воспалительного процесса (индекс гистологической активности Кноделля 9–12 баллов, АЛТ и АСТ увеличены в 5–10 раз выше нормы) у больных появляется адинамия, ухудшение аппетита, боль в животе, увеличение печени до 3–5 см (печень умеренно болезненна при пальпации), капиллярит щек, единичные телеангиэктазии.

При выраженной степени активности воспалительного процесса (индекс гистологической активности Кноделля 13–18 баллов, АЛТ и АСТ увеличены более чем в 10 раз выше нормы) клиника ХГВ выражена отчетливо. У больных отмечаются астения, быстрая утомляемость при физической нагрузке, выраженные симптомы интоксикации, снижение аппетита, боль в животе, увеличение печени (до 6–10 см) и ее болезненность при пальпации, увеличение селезенки, субиктеричность склер, капиллярит щек, единичные телеангиэктазии, яркая пальмарная эритема, экхимозы на туловище и конечностях, кратковременные носовые кровотечения.

Цирроз печени при ХГВ развивается в течение 15–20 лет. При вертикальной передаче HBV-инфекции у ряда пациентов происходит латентное формирование цирроза печени в течение 30–50 лет, причем достаточно часто в таких случаях цирроз диагностируется на стадии сформированного процесса и декомпенсации.

ГЦК развивается, как правило, после 20–40 лет течения ХГВ. Чаще всего она формируется у лиц старше 40 лет, обычно имеющих цирроз печени и коинфекцию HCV и HDV. У 30–50 % больных ГЦК развивается в отсутствие цирроза. У некоторых больных отмечается трансформация HBV-цирроза в фокальную нодулярную гиперплазию, прогрессирующую в рак. В механизме канцерогенеза существенная роль отводится Х-протеину HBV как трансаktivатору скорости транскрипции онкогенов. Не меньшее значение имеет интеграция ДНК HBV в геном гепатоцитов с последующими хромосомными делециями и транслокациями генов-супрессоров опухоли на хромосоме 17. Первичная ГЦК встречается в 4–6 раз чаще у мужчин, чем у женщин. В детском возрасте ГЦК регистрируется в основном у мальчиков азиатского происхождения старше 5 лет.

Больные острым и хроническими гепатитами, циррозом печени должны госпитализироваться в инфекционные стационары, где устанавливается окончательный диагноз на основании комплексного клинико-лабораторного исследования.

Диагностика. Основой лабораторной диагностики HBV-инфекции является определение серологических маркеров инфицирования HBV: HBsAg, ДНК HBV, ДНК-полимеразы, анти-HBсog классов IgM и IgG, HBeAg, анти-HBe и анти-HBs. Выявление серологических маркеров инфицирования HBV необходимо для лабораторной диагностики и выбора тактики лечения острого ХГВ.

В настоящее время основным методом обнаружения HBsAg является ИФА, позволяющий выявлять антиген в концентрациях до 0,05 нг/мл. Для обнаружения антител к HBsAg также применяется ИФА, использование которого в последние годы значительно увеличилось в связи с программой широкой вакцинации против ВГВ. Для количественной оценки концентрации анти-HBs разработан международный стандарт, выраженный в мМЕ на 1 мл.

Обнаружение HBeAg в крови не проводится в связи с тем, что в свободной форме он в крови не циркулирует. Определение антител к HBeAg класса IgM имеет важное клиническое значение, т. к. свидетельствует об активной репликации HBV. Для обнаружения HBeAg и антител к нему применяются различные варианты твердофазного иммуноанализа (иммуоферментный, радиоиммунный, химиolumинесцентный).

Система HBeAg анти-HBe была открыта шведским исследователем Ларсом Магниусом в 1972 г. В настоящее время обнаружение HBeAg и антител к нему является крайне важным в связи с существованием мутантных форм HBV. Появление HBeAg в крови больных ВГВ указывает на активную репликацию HBV, а исчезновение его и появление антител обычно соответствуют окончанию репликативной активности при инфицировании HBeAg-позитивным (диким) штаммом вируса. Отсутствие HBeAg при наличии других маркеров репликации (ДНК HBV) и повышение активности АЛТ указывают на инфицирование pre-core-мутантным (HBeAg-негативным) штаммом HBV.

В настоящее время широкое распространение получили амплификационные методы детекции ДНК HBV, чувствительность которых составляет 0,001 пг/мл, что соответствует 4×10^2 копий/мл. «Real-time» ПЦР позволяет надежно и быстро определять ДНК HBV в качественном и количественном варианте. Преимущество метода обеспечивается возможностью динамической оценки накопления продуктов амплификации, количество которых напрямую зависит от числа копий исследуемой ДНК HBV. Предел чувствительности данного метода соответствует величине $3,73 \times 10^2$ копий/мл.

Диагностическими критериями ХГВ являются: обнаружение в крови HBsAg более 6 мес., положительный результат по обнаружению ДНК вируса методом ПЦР в сыворотке крови, постоянно или периодически повышенная активность аминотрансфераз в сыворотке крови, гистологическая картина хронического гепатита по данным биопсии печени (гистологический индекс активности воспалительно-некротического процесса в печени).

Лечение. В настоящее время в лечении больных ХГВ применяют два препарата: ИФН- α и ламивудин (табл. 3.20). Кроме указанных препаратов начато применение энтекавира, фамцикловира, адефовира. Показанием к противовирусной терапии служит активный ХГВ (репликативная форма). Данная клиническая форма заболевания диагностируется при обнаружении HBeAg, ДНК HBV в сыворотке крови, при повышенной активности сывороточных аминотрансфераз, при имеющихся морфологических признаках по данным пункционной биопсии печени. У пациентов, в сыворотке крови которых обнаруживаются антитела к HBeAg, значительно реже выявляется реплика-

ция HBV и активный воспалительный процесс в печени. В то же время при такой же клинической ситуации у некоторых больных может продолжаться репликация HBV, а следовательно, заболевание находится в активной форме. В этих случаях отсутствие HBeAg обусловлено мутацией вируса в pre-core-регионе, в результате чего HBeAg не секретируется, т. е. имеет место HBeAg-негативный ХГВ.

Таблица 3.20

Рекомендации по лечению хронического гепатита В

Показатели			Тактика лечения
HBeAg	ДНК HBV	АЛТ	
+	+	< 2 верхних границ нормы	Низкая эффективность ИФН-α и ламивудина. Наблюдение пациента, назначение терапии при повышении активности АЛТ
+	+	> 2 верхних границ нормы	Препарат выбора — ИФН-α. При отсутствии ответа на ИФН-α и при противопоказаниях к его применению — ламивудин
–	+	> 2 верхних границ нормы	Препарат выбора — ламивудин
–	–	Выше нормы менее чем в 2 раза	Лечения не требуется
±	+	Цирроз печени	Компенсированный: предпочтительнее терапия ламивудином, терапия ИФН-α требует тщательного наблюдения. Декомпенсированный: терапия ламивудином. Оптимальная продолжительность лечения не установлена
±	–	Цирроз печени	Компенсированный: наблюдение пациента. Декомпенсированный: трансплантация печени

При ИФН-терапии больных ХГВ можно использовать несколько схем (табл. 3.21). Необходимо отметить, что полный ответ (нормальная активность АЛТ и отсутствие ДНК HBV в крови, сероконверсия HBeAg на протяжении более 6 мес. после завершения терапии) регистрируется не более чем у 25–40 % взрослых и у 50 % детей. У части пациентов (10–45 %) между 8-й и 12-й неделях от начала терапии ИФН-α может отмечаться повышение активности сывороточных аминотрансфераз в 5–20 раз по сравнению с исходными — так называемый цитолитический криз. Его развитие объясняется разрушением гепатоцитов в результате иммунного ответа на вирусные антигены. Наличие цитолитического криза расценивают как хороший прогностический признак, но в то же время его отсутствие не всегда свидетельствует о плохом ответе на проводимую терапию. Применение ИФН-α у больных ХГВ, обусловленным pre-core-мутантом вируса (HBsAg+, HBeAg-, HBeAb+, HBV ДНК+), менее эффективно, чем терапия заболевания, ассоциированного с диким штаммом вируса (HBsAg+, HBeAg+, HBV ДНК+).

Таблица 3.21

Режимы дозирования препаратов, применяемых для терапии вирусных гепатитов

Препарат	Хронический гепатит В	Хронический гепатит С	Хронический гепатит D	Острый гепатит С
Рекомбинант-ный ИФН-α	По 10 000 000 МЕ 3 раза в неделю или 5 000 000 МЕ/сут в течение 16–24 нед. Суммарная доза — 30 000 000–35 000 000 МЕ/нед.	По 3 000 000 МЕ п/к 3 раза в неделю в течение 48 нед.	5 000 000 МЕ/сут или по 10 000 000 МЕ 3 раза в неделю в течение 12 нед.	5 000 000 МЕ/сут в течение 4 нед., затем по 5 000 000 МЕ 3 раза в неделю в течение 20 нед.
Пегилирован-ный ИФН-α	Схема не разработана	0,5–2 мкг/кг п/к 1 раз в неделю в течение не менее 6 мес.	Не применяется	
Ламивудин	0,1 г/сут в течение 12 мес.	Не применяется		
Комбиниро-ванная тера-пия рибави-рин + ИФН-α	Не применяется	Рибавирин 1 г/сут (масса тела до 75 кг) и 1,2 г/сут (масса тела более 75 кг) + ИФН-α по 3 000 000 МЕ п/к 3 раза в неделю в течение 48 нед.	Не применя-ется	

При использовании препаратов интерферона необходимо обращать внимание на особенности хранения. Препараты должны храниться при температуре от 2 до 8 °С. Приготовленные растворы из порошка могут храниться при комнатной температуре не более 2 ч, а в холодильнике — не более 24 ч. При неправильном хранении препараты интерферона в значительной степени теряют активность.

Стандартный курс терапии ламивудином проводится в течение 12 мес. Препарат эффективен при инфицировании как диким штаммом, так и pre-core-мутантом.

Оценка эффективности противовирусной терапии хронических гепатитов должна осуществляться путем использования первичных и вторичных параметров (табл. 3.22), а также критериев Европейской группы по изучению печени (табл. 3.23).

Таблица 3.22

Оценка эффективности противовирусной терапии хронических гепатитов

Параметры эффективности	Показатели
Первичные	Активность АЛТ сыворотки крови (при отсутствии ее нормализации через 12 нед. после начала терапии дальнейшее лечение нецелесо-образно)
Вторичные	Наличие вирусемии (определение HCV RНК либо HBV ДНК методом ЦПР, а также HBeAg) Генотип HCV Положительная динамика гистологической картины печени, опреде-ленная методом парных биопсий с применением полуколичествен-ного индекса активности

Таблица 3.23

**Оценка эффективности противовирусной терапии хронических гепатитов
(Eurohep, 1996)**

Параметры эффективности	Показатели
Первичная ремиссия	Нормализация активности АЛТ в ходе лечения, подтвержденная не менее чем двумя последовательными анализами с интервалом в месяц, независимо от того, сохранилась ли ремиссия до конца лечения
Стабильная ремиссия	Нормальная активность АЛТ в ходе первых 6 мес. после лечения
Длительная ремиссия	Стабильная нормализация активности АЛТ на протяжении 24 мес. после окончания терапии
Отсутствие ремиссии	Случаи, при которых спустя 3 мес. после начала терапии положительная динамика активности АЛТ отсутствует
Рецидив	Повторное повышение активности АЛТ в ходе лечения или в ближайшие 6 мес. после окончания терапии
«Ускользание»	Повторное повышение активности АЛТ еще в ходе лечения

При наличии у больного ХГВ ВИЧ-инфекции в терапевтическую схему помимо других препаратов необходимо включать ламивудин (0,15 г 1 раз в сутки в течение 12 мес.). Кроме ламивудина активностью против HBV обладает также абакавир. Необходимо отметить, что у таких пациентов эффективность терапии ИФН- α недостаточно высокая.

Профилактика. *Неспецифическая профилактика* — как при ВИЧ-инфекции: использование презервативов при половых контактах, отказ от рискованного сексуального поведения, применение одноразового медицинского инструментария везде, где это возможно, надежная централизованная стерилизация многоразового инструментария сухим жаром либо автоклавированием; наркоманам, использующим внутривенное введение, необходимо иметь индивидуальный многоразовый шприц либо пользоваться новым одноразовым для каждой инъекции.

В медицинской практике — сокращение до минимума показаний к переливанию цельной крови либо ее компонентов, скрининговое обследование всех доноров крови либо органов на предмет наличия в крови HBsAg. Использование защитной одежды (перчатки, фартук, нарукавники) врачами, средними и младшими медицинскими работниками, имеющими контакт с кровью либо иными биологическими жидкостями больных; врачам хирургических специальностей следует использовать непрорезаемые (кольчужные) перчатки при парентеральным вмешательствах.

При частых и тесных внутрисемейных контактах с больными острым и хроническим ВГВ — использование здоровыми членами семьи индивидуальной посуды, полотенец, гигиенических средств (зубные щетки, приборы для бритья).

Специфическая профилактика проводится рекомбинантными вакцинами, представляющими собой высокоочищенный Hbs-антиген, полученный из культуры генетически модифицированных дрожжей (Энджерикс-В, Эувакс В, Н-В-ВАХ_{II}). Согласно календарю прививок Республики Беларусь, первую прививку выполняют в первые 24 ч после рождения ребенка, вторую — в возрасте 1 мес., третью — в 5 мес. Можно также прививать подростков и взрослых, в первую очередь относящихся к группам рис-

ка: имеющие постоянный контакт с больными острым либо хроническим ВГВ; постоянные реципиенты крови либо препаратов крови, например больные гемофилией; пациенты, находящиеся на постоянном гемодиализе; врачи и медсестры хирургических специальностей, работники медицинских лабораторий; доноры крови; студенты медицинских факультетов университетов; проститутки, наркоманы, гомосексуалисты и др. В этом случае вакцинация проводится троекратно по схеме 0—1—6 мес. Считается, что стойкий иммунитет после полного курса вакцинации сохраняется у большинства (92 %) вакцинированных в течение 7—10 лет; вследствие этого каждые 10 лет после полного курса вакцинации рекомендуется однократная ревакцинация.

Вакцинация в инкубационный период ВГВ не предотвращает развития клинической картины заболевания; вакцинация в период ремиссии ХГВ не оказывает влияния на ход заболевания и в целом бессмысленна, хотя и не представляет вреда для больного.

Плановая вакцинация от ВГВ включена в календари прививок Республики Беларусь, Украины, США, Австралии.

3.2.4. Гепатит D

Определение. Гепатит D (дельта-вирусная инфекция; ВГД) — антропонозная вирусная инфекционная болезнь с парентеральным механизмом передачи возбудителя, обусловленная вирусом гепатита D и характеризующаяся преимущественным поражением печени.

Этиология. Вирус гепатита D (HDV) впервые был обнаружен в 1977 г. Он не принадлежит ни к одному из известных семейств вирусов, представляет собой сферическую частицу, в центре которой находится сферический антиген (HDAg), содержащий РНК. Наружная оболочка частицы образована поверхностным антигеном HBV — HBsAg. HDV не может существовать без репликации HBV, поэтому его называют вирусом-паразитом, или вирусом-сателлитом. HBV выполняет при этом хелперную функцию, т. е. роль помощника для размножения HDV. Поэтому HDV-инфекция протекает всегда вместе с HBV-инфекцией. HDV располагается в основном в ядрах гепатоцитов и изредка в цитоплазме.

Эпидемиология. ВГД широко распространен в мире. Интенсивность циркуляции вируса в различных регионах мира значительно колеблется, но в целом повторяет ситуацию при ВГВ, хотя и не абсолютно точно. При острых гепатитах антитела к HDV выделяются в различных регионах у 2—7 % больных, а при хронических гепатитах — у 9—50 % больных. На территории стран СНГ среди «здоровых» носителей HBsAg наибольшая частота (10—20 %) обнаружения антител к HDV выявлена в Молдове, Казахстане, Средней Азии. В европейской части России частота выявления антител к вирусу составляет 1,2—5,5 %.

Источником инфекции являются больные острым и хроническим ВГД, вирусоносители, а также носители антител к HDV, т. к. известно, что у этих лиц одновременно можно обнаружить РНК HDV. Передача инфекции происходит так же, как и при ВГВ (парентеральным, половым путем, от матери плоду).

К HDV-инфекции восприимчивы носители вируса («здоровые» носители HBsAg) и больные хроническим ВГВ. HDV-инфекция возникает как спорадически, так и в виде вспышек.

Патогенез. Инфекционный процесс, обусловленный HDV, проявляется прежде всего появлением HDAg в крови. HDV-антигенемия может быть кратковременной

или продолжительной в зависимости от того, как происходило инфицирование и имеется ли интегрирование HBV в геном гепатоцита.

Клиника. Различают острое, затяжное и хроническое течение HDV-инфекции. Характер ее течения лимитируется продолжительностью HBs-антигемии: по мере ее истощения прекращается и синтез HDV и завершается HDV-зависимый патологический процесс.

HDV-инфекция развивается в виде коинфекции или суперинфекции. При коинфекции происходит одновременное заражение HBV и HDV у лиц, не болевших ранее HBV-инфекцией (не имеющих до инфицирования маркеров HBV-инфекции). В этом случае развивается острый (ВГВ+ВГД) гепатит с появлением серологических маркеров сразу двух острых инфекций. При коинфекции гепатит обычно бывает острым и заканчивается выздоровлением.

При суперинфекции HDV-инфекция наслаивается на текущую HBV-инфекцию у здоровых носителей HBsAg, у реконвалесцентов ВГВ, у больных ХГВ. При этом развивается клиника острого ВГД, сопровождающегося появлением антител к HDAg. При суперинфекции течение HDV-инфекции определяется продолжительностью персистенции HBV. Поскольку при хронической HBV-инфекции (у носителей HBsAg, больных ХГВ) в клетках печени постоянно нарабатывается большое количество HBsAg, HDV попадает в очень благоприятные условия для своей репликации. Такое течение болезни приобретает особую опасность и непредсказуемость.

Во-первых, в этих условиях высока вероятность возникновения фульминантного гепатита, т. к. при диффузном поражении гепатоцитов HBV наслаившийся HDV может быстро поразить всю паренхиму печени с развитием массивного некроза печени в результате прямого цитопатического действия HDV на гепатоциты.

Во-вторых, у больных ХГВ при наложении HDV очень велика вероятность прогрессирования патологического процесса в печени с быстрым развитием хронического активного гепатита и цирроза печени. При суперинфекции выявляют маркеры острой HDV-инфекции и маркеры HBV-инфекции в зависимости от ее стадии. Следует отметить, что HDV может оказывать супрессивное (подавляющее) действие на репликацию HBV, поэтому титр HBsAg и других маркеров HBV-инфекции может снижаться, в т. ч. и до невыявляемого с помощью используемых в практическом здравоохранении методов уровня.

Принято считать, что все случаи острого ВГД клинически выражены и протекают тяжелее, чем ВГВ. Инкубационный период при коинфекции может составлять всего 4–5 дней, при суперинфекции он длится 3–7 нед. Клинические проявления преджелтушного периода при ВГД подобны ВГВ, но он обычно короче, чем при ВГВ, и протекает более остро и бурно. При суперинфекции и преджелтушном периоде могут быть проявления отечно-асцитического синдрома. Желтушный период характеризуется нарастанием симптомов интоксикации, значительным (в результате массивного цитолиза гепатоцитов) повышением активности aminотрансфераз, гипербилирубинемией.

Для острого ВГВ+ВГД, т. е. для коинфекции, характерно бифазное течение заболевания с двумя пиками повышения активности aminотрансфераз, уровня билирубина и клиническим ухудшением. Первая волна связана с активной репликацией и экспрессией HBV. Вторая волна связана с началом репликации HDV. Интервал между этими волнами составляет 15–32 дня. Соответственно первая волна будет сопровождаться появлением маркеров активной репликации HBV, вторая волна — маркерами репликации HDV.

При остром ВГД, развивающемся у носителей HBV, т. е. при суперинфекции, симптоматика желтушного периода подобна ВГВ, что создает трудности в клинической

диагностике. Характерны гепатоспленомегалия, ранние признаки хронизации, нарушение белково-синтетической функции печени. Период реконвалесценции длительнее, чем при ВГВ. В течение нескольких месяцев сохраняется слабость, утомляемость.

Исходы коинфекции: полное выздоровление при остром циклическом течении ВГВ+ВГД с полной элиминацией вирусов; фульминантный гепатит с развитием печеночной комы на 4–5-й день желтухи и летальным исходом; развитие хронического ВГВ+ВГД (1–3 % случаев).

Исходы суперинфекции: развитие хронического ВГД у 70–80 % переболевших с быстрым прогрессированием в цирроз; развитие фульминантного гепатита (в отличие от ВГВ+ВГД развитие печеночной комы при этом не всегда приводит к летальному исходу); полное выздоровление (редко).

Хронический ВГД не имеет клинических симптомов, строго характерных только для этого заболевания. Основные симптомы — выраженная слабость, вторичные печеночные знаки (крупные звездочки на лице, спине, плечевом поясе, пальмарная эритема), увеличение печени и селезенки (часто в большей степени, чем печени). Характерным для хронической HDV-инфекции являются «немотивированные» ознобы с повышением температуры тела до 38–39 °С в течение 1–3 дней без катаральных явлений, с ферментативным обострением и умеренной желтухой, частый отечно-асцитический синдром. Заболевание имеет волнообразное течение с чередованием периодов обострений и ремиссий, что заставляет пациента часто обращаться к врачу. У некоторых больных возможна длительная клинико-лабораторная стабилизация процесса.

Имеются различия в течении и исходах хронического ВГД в зависимости от уровня репликации HDV и HBV. У больных с активной репликацией HDV и отсутствием или низким уровнем репликации HBV (в крови тестируется HBsAg, анти-HDV IgM, анти-HBe) чаще развивается тяжелое поражение печени, с выраженной степенью активности процесса, с формированием цирроза. У лиц с активной репликацией HDV и HBV (в крови тестируется HBsAg, анти-HDV IgM, анти-HBc IgM, HBeAg) преобладает хронический гепатит с умеренной степенью активности. Неблагоприятный исход хронического ВГД наблюдается значительно реже у лиц, в крови которых тестируются маркеры активной репликации только HDV, в отличие от лиц с одновременной активной репликацией HDV и HBV.

Причиной летальных исходов при хроническом ВГД является декомпенсация цирроза печени с развитием поздней печеночной комы, кровотечение из варикозно-расширенных вен, цирроз, рак.

Механизм хронизации HDV-инфекции точно не установлен. Его связывают с дефектами и особенностями иммунобиологического реагирования. При этом создаются беспрецедентно благоприятные условия для потенцированного воздействия HBV, способного интегрировать (встраиваться) в геном гепатоцита, и для HDV, обладающего прямым цитопатическим свойством. В результате этого процесс в печени принимает тяжелое прогрессирующее течение вплоть до развития массивного некроза печени и быстрого развития цирроза.

Диагностика. При остром ВГД антиген вируса (HDAg) циркулирует в крови недолго, хотя в гепатоцитах может продолжаться его синтез. При хроническом ВГД HDAg могут быть выявлены как в гепатоцитах (при биопсии), так и в сыворотке крови в течение длительного времени.

РНК HDV определяется в гепатоцитах и сыворотке крови параллельно с HDAg и некоторое время после его исчезновения. Обнаружение РНК HDV в крови боль-

ных ВГД свидетельствует об активной репликации вируса и коррелирует с наличием HDAg в печени.

Антитела к HDV класса IgM (также маркер активной репликации HDV) впервые обнаруживаются в острый период (10–15-й день) заболевания и сохраняются в течение последующих 2,5–3 мес. В период обострения хронического ВГД регистрируется повышение титров анти-HDV IgM ($1:10^5$ – $1:10^6$), а в периоды ремиссий — их снижение.

Антитела к HDV класса IgG (анти-HDV IgG) при острой HDV-инфекции появляются на 5–9-й неделе заболевания, циркулируют в течение нескольких месяцев. При коинфекции титр анти-HDV (суммарных антител) обычно не превышает $1:10^3$, тогда как при суперинфекции анти-HDV обнаруживается в более высоких титрах. Этот показатель является одним из лабораторных критериев дифференциации ко- и суперинфекции HDV. У больных хроническим ВГД анти-HDV выявляются постоянно в высоких титрах.

Лечение. Лечебная тактика при ВГД такая же, как и при ВГВ, в зависимости от тяжести течения и стадии болезни. В связи с прямым цитопатическим действием HDV применение кортикостероидов противопоказано. Лечение препаратами ИФН сдерживает прогрессирование HDV-инфекции. В лечении данной категории больных целесообразно использовать высокие дозы ИФН- α до достижения нормализации активности АЛТ и затем продолжить терапию в течение 12 мес. К концу терапии биохимический и вирусный ответ регистрируется у 50 % пациентов, однако полного ответа на терапию удается достичь не более чем у 10 % пациентов.

Профилактика. Комплекс мероприятий, направленных на снижение заболеваемости ВГВ, одновременно ограничивает распространение ВГД. Скрининг донорской крови на HBsAg сводит к минимуму риск посттрансфузионного ВГД, однако полностью его не исключает. Антитела к HBsAg (анти-HBs), образовавшиеся в результате вакцинации против ВГВ или результате перенесенной ранее HBV-инфекции, предохраняют от HDV-инфекции.

Неспецифическая профилактика — как при ВГВ и ВИЧ-инфекции (см. выше).

Специфическая профилактика — вакцинация против ВГВ по обычной схеме (см. выше), т. к. в отсутствие острого либо хронического ВГВ HDV не может развиваться.

3.2.5. Гепатит С

Определение. Гепатит С (ВГС) — антропонозная вирусная инфекционная болезнь с парентеральным механизмом передачи возбудителя, обусловленная вирусом гепатита С, характеризуется преимущественным поражением печени и внепеченочными проявлениями.

Этиология. Вирус гепатита С (HCV) явился первым вирусом, который удалось идентифицировать на основе характеристики последовательности нуклеотидов, задолго до его электронно-микроскопической визуализации. HCV представляет собой мелкий вирус с однонитчатой линейной РНК. Геном вируса кодирует структурные и неструктурные белки. К структурным наряду с белками сердцевины относят и гликопротеиды оболочки. Неструктурную область представляет комплекс белков с ферментативной активностью. К каждому из этих белков, структурных и неструктурных, вырабатываются антитела, циркулирующие в крови. Вариабельность их соотношения определяет существование разных серотипов.

Таксономический анализ выявил принадлежность HCV к семейству *Flaviviridae*, представляя в нем третий самостоятельный род, отличный от первых двух (пестивирусы, флавивирусы). Существенной особенностью характеристики HCV является его генетическая неоднородность, соответствующая особенно быстрой замещаемости нуклеотидов. В результате образуется большое число разных генотипов. Они отличаются друг от друга иной последовательностью нуклеотидов. Особенно много генотипов HCV регистрируется в Африке и Юго-Восточной Азии. Это косвенно подтверждает существование HCV в этих регионах уже в течение нескольких столетий. Допускают, что в Европе и Северной Америке HCV появился позже, чему и соответствует существенно меньшее число разных генотипов.

Для клинической практики достаточно разграничивать 5 генотипов HCV: 1a, 1b, 2a, 2b, 3a. Установлены существенные географические различия в распространении разных генотипов. Так, в Японии, на Тайване, частично в Китае регистрируются преимущественно генотипы 1b, 2a, 2b. Тип 1b даже называется японским. В США преобладает 1a — американский генотип. В европейских странах преобладает генотип HCV 1a, в Южной Европе заметно возрастает доля генотипа 1b. В Республике Беларусь и России чаще регистрируется генотип HCV 1b, далее с убывающей частотой — 3a, 1a, 2a.

Эпидемиология. HCV относится к антропонозным нетрансмиссивным кровяным вирусным инфекциям. Механизм заражения парентеральный, пути передачи множественные — искусственные и естественные. Допускают и иные, еще не установленные пути заражения HCV-инфекцией, в т. ч. в виде аэрозоля, однако такое предположение фактических подтверждений не имеет.

Источником инфекции являются больные гепатитом С, прежде всего, с хроническим течением, и хронические латентные носители HCV.

Существует два основных пути передачи HCV: парентеральный и от матери к плоду. По оценкам экспертов, более 50 % случаев HCV связаны с парентеральным механизмом передачи. Широкое использование гемотрансфузий до введения контроля за донорами способствовало распространению заболевания при использовании крови и ее препаратов. Очевиден риск передачи HCV через инъекционное оборудование. Большинство случаев ВГС обусловлено несоблюдением санитарно-гигиенических правил наркоманами, вводящими наркотики внутривенно (повторное использование нестерильных шприцев и игл, нестерильная фильтрация вводимых препаратов и др.). Вполне вероятна возможность передачи HCV во время выполнения татуировки, при акупунктуре и любых повреждениях целостности кожных покровов нестерильными инструментами.

Описано несколько случаев профессионального заражения ВГС у медицинских работников с передачей HCV при случайных уколах использованными иглами, хотя такие случаи наблюдаются весьма редко по сравнению, например, с профессиональным заражением медработников ВГВ. Серологическое наблюдение за врачами и медицинскими сестрами, с которыми произошли такие несчастные случаи, показало, что сероконверсия при заражении ВГС происходит относительно нечасто (от 0 до 10 %). Не имеется убедительных доказательств эффективности пассивной иммунопрофилактики после несчастного случая, поэтому особое внимание медицинские работники должны уделять соблюдению универсальных мер предосторожности и использованию индивидуальных защитных средств.

Результаты большинства исследований показывают, что имеется низкая вероятность передачи инфекции от женщины, у которой обнаружены антитела к HCV, к новорожденному ребенку. Принято считать, что хронический ВГС может развиваться

примерно у 10 % детей, которые были рождены HCV-положительными женщинами. Степень риска резко возрастает при наличии у матери сопутствующей ВИЧ-инфекции. Пока остается неизвестным, в какое время осуществляется инфицирование плода или ребенка: в пренатальный период, во время родов или в постнатальный период. До настоящего времени отсутствуют убедительные выводы о частоте передачи HCV половым путем. Результаты большинства исследований, проведенных в странах Европы и Северной Америки, показали очень низкую распространенность ВГС среди половых партнеров людей, инфицированных HCV.

Клиника. Отличительной особенностью ВГС является многолетнее торпидное, латентное или малосимптомное течение, большей частью остающееся нераспознанным, в дальнейшем бурно финиширующее с развитием цирроза печени и первичной ГЦК. Такое течение инфекционного процесса индуцируют практически все генотипы вируса. Имеются данные о преимущественных темпах прогрессирования хронического течения HCV-инфекции, вызванной генотипом 1b.

Многолетнее течение HCV-инфекции можно разделить на три последовательные фазы: острая, латентная и реактивация.

Острый гепатит С. Острый гепатит регистрируется в 10–20 % случаев. Инкубационный период составляет 7–8 нед. с возможными колебаниями от 3–4 нед. до 4–6 мес. и более. Клиническая симптоматика скудная. Самочувствие больных удовлетворительное, жалобы не возникают, сохраняется трудоспособность, желтухи нет. Соответственно не возникает повода для обращения за медицинской помощью. Вместе с тем при целенаправленном обследовании уже в эту фазу может быть выявлено нерезко выраженное увеличение печени, как правило, без сочетанного увеличения селезенки. Через 7–8 нед. после заражения фиксируется первый пик повышения активности АЛТ, знаменующий окончание инкубации. Сероконверсия с появлением в крови специфических антител наступает позже. Сроки первичного выявления варьируют в широких пределах от 5 до 50 нед. после заражения, в среднем — через 15–20 нед. Это определяет значительную частоту отрицательных результатов индикации анти-HCV — до 10 % у больных ВГС с подтверждением диагноза при обнаружении РНК HCV.

Некоторые больные отмечают слабость, вялость, быструю утомляемость, ухудшение аппетита, снижение толерантности к пищевым нагрузкам, иногда ощущение тяжести в правом подреберье. Форма болезни чаще безжелтушная, реже с желтухой малой интенсивности (субиктеричность склер, слизистой оболочки нёба, легкое окрашивание кожных покровов, транзиторная хилурия и ахолия). Признаки интоксикации выражены незначительно, течение болезни легкое. Закономерно повышается активность АЛТ, чаще с повторными пиками, реже постоянно. Степень повышения большей частью значительная с превышением нормы в 5–10 раз и более. При желтушной форме гипертрансаминаземия сочетается с незначительным увеличением общего содержания билирубина и его прямой фракции. Методом ПЦР в крови обнаруживается РНК HCV при нередко еще отрицательных результатах индикации анти-HCV.

Острый ВГС, латентный или клинически манифестный, может закончиться выздоровлением с элиминацией вируса. Однако нередко гиперферментемия сохраняется и после исчезновения РНК HCV. И наоборот, нормальная активность АЛТ не обязательно свидетельствует о прекращении вирусемии. Поэтому нормализация АЛТ сама по себе, при отсутствии контроля за РНК HCV не характеризует окончание инфекционного процесса. Динамика антител к вирусу в этом отношении также малоинформативна. Истинных реконвалесцентов после острого ВГС немного. У значительной части

больных острая фаза сменяется латентной с многолетним персистированием инфекционного процесса.

Фульминантный гепатит регистрируется преимущественно на Дальнем Востоке (Япония, Тайвань), крайне редко в Европе и США, что, по-видимому, связано с генотипическими различиями HCV. Несколько чаще регистрируется субфульминантный вариант ВГС. При использовании ПЦР обнаруживается РНК HCV в сыворотке крови и ткани печени.

Хронический гепатит С. Хронический ВГС представляет основную клиническую форму. Регистрируется преимущественно у взрослых. Хронизация после острого ВГС наступает более чем у 50 % больных, но может достигать 75–80 %. Преимущественно формирование хронического ВГС установлено у алкоголиков, особенно при инфицировании HCV генотипа 1b. Хронический гепатит нередко проявляется гиперферментемией, стабильной или (чаще) перемежающейся, при отсутствии клинических, субъективных или объективных проявлений болезни. В большинстве случаев хронический ВГС имеет бессимптомное или мягкое течение вплоть до поздних стадий, когда развиваются цирроз печени и тяжелые осложнения хронического заболевания печени; желтуха при этом является плохим прогностическим признаком. У некоторых больных клинические проявления наблюдаются только при развитии ГЦК. Несмотря на это, качество жизни (работа, сон, отдых, развлечения), связанное со здоровьем и физическим статусом, у больных хроническим ВГС существенно ниже, чем в общей популяции.

В ряде случаев для хронического ВГС характерны признаки астении. Больные предъявляют жалобы на быструю утомляемость, слабость, недомогание, прогрессирующее снижение трудоспособности, нарушение сна. При этом отмечается также ухудшение аппетита, похудение. Основным объективным признаком является увеличение и уплотнение печени, нередко в сочетании с увеличением селезенки.

Необходимо подчеркнуть, что у большинства больных наблюдается медленное прогрессирование заболевания, однако в ряде случаев цирроз печени развивается быстро, в особенности у инфицированных в более старшем возрасте, при наличии сопутствующего алкоголизма, лейкоза, коинфекции HВV и ВИЧ. Уровень активности АЛТ имеет тенденцию к значительным колебаниям в течение многих месяцев и лет (от 2 до 8 верхних пределов нормы), наблюдаются как более высокие, так и нормальные значения. Колебания АЛТ коррелируют с уровнем вирусемии. В фазу ремиссии активность АЛТ снижается. Однако даже в отсутствие повышения ее активности может наблюдаться прогрессирование поражения печени (в присутствии HCV).

В клинической картине хронического ВГС имеют место многочисленные внепеченочные проявления. ВГС называют многоликим. У пациентов встречаются васкулиты, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, криоглобулинемия, полимиозит, пневмофиброз, плоский лишай, синдром Шегрена, поздняя кожная порфирия, увеит, кератит. Особое внимание привлекает ассоциированная с HCV апластическая анемия, которая выявляется при длительном течении HCV-инфекции и может приобретать тяжелое течение.

Цирроз печени развивается у 20–25 % больных хроническим ВГС, а при гистологическом контроле биоптатов печени — у 50 %. В США число больных циррозом печени, вызванным HCV, составляет примерно 15 000 в год, что существенно больше, чем при хроническом ВГВ. По меньшей мере, у 20 % больных хроническим ВГС в течение примерно 20 лет развивается цирроз печени, ассоциируемый с повышенным риском развития ГЦК. К циррозу печени может привести хронический ВГС, вызванный разными

генотипами. Установлена преимущественная частота развития цирроза при ВГС, вызванном HCV-генотипом 1b. В ряде случаев имеет место коинфекция HBV и HCV с/без HDV. HCV, по-видимому, подавляет HBV, а также HDV и может являться причиной активности заболевания печени в отсутствие репликации HBV и HDV. При коинфекции HBV и HCV повышается не только вероятность более тяжелого течения гепатита и развития цирроза, но и риск ГЦК.

В преимущественном формировании цирроза печени определенное значение имеет наличие сопутствующей патологии, в частности хронического алкогольного поражения печени. Примерно у $1/3$ больных с алкогольным поражением печени выявляются анти-HCV и/или РНК HCV. Наличие РНК HCV не обязательно влияет на морфологическую картину печени, однако повышает вероятность прогрессирования заболевания и развития цирроза печени и, что более важно, оказывает влияние на выживаемость больных.

HCV-цирроз печени по своей характеристике неактивный, в течение многих лет остается компенсированным. Так, даже при 15-летнем наблюдении признаки портальной гипертензии развиваются только у 9 % больных. Клинические проявления те же, что и при циррозах печени, вызванных HBV и HDV.

HCV, как и HBV, представляет важнейшую этиологическую причину формирования ГЦК. Причем в некоторых регионах мира доля HCV-инфекции в этом отношении является ведущей, достигая 75 %. Остается невыясненным механизм карциногенеза при HCV-инфекции. Во всяком случае, он отличается от онкогенного действия HBV. HCV не содержит обратной транскриптазы и не интегрирует с геномом гепатоцитов.

Близость эпидемиологической характеристики, актуальность практически всех путей передачи определяют значительную частоту сочетанного развития HCV- и HBV-инфекции. Сочетанная инфекция с наибольшей частотой регистрируется у лиц, употребляющих наркотики с внутривенным введением. Этим определилась и преимущественная регистрация микст-гепатита у мужчин молодого возраста.

Клинические и сероэпидемиологические данные у большинства больных свидетельствуют о наслоении HBV на предшествовавшую HCV-инфекцию или о сочетанном заражении. При ВГС+ВГВ у некоторых больных выявляются и маркеры HDV. Клинические проявления при микст-гепатите в основном соответствуют моноинфекции HBV. При хроническом течении ВГС+ВГВ значительно чаще отмечается малигнизация.

HCV-инфекция у больных хроническим гепатитом может выступать в роли пускового механизма локальных иммунных реакций, приводящих к развитию морфологических изменений в слюнных железах, характерных для синдрома Шегрена — лимфоцитарного сиалоаденита. Иммунный ответ на HCV может обусловить эссенциальную смешанную криоглобулинемию. У этих больных в сыворотке крови с высокой частотой обнаруживаются анти-HCV и РНК HCV, вирионы HCV и комплексы антиген—антитело в криопреципитатах.

Диагностика. В отличие от ВГВ, в диагностике которого учитываются антигенные и антительные маркеры, при ВГС методом ИФА определяются только антитела. Антигены HCV, если и попадают в кровь, то в количествах, которые практически не улавливаются. Это существенно ограничивает возможности оценки течения и активности инфекционного процесса. Антигены HCV могут быть обнаружены в биоптатах печени при использовании иммуногистохимических методов исследования. Недавно появились указания о разработке нового подхода к индикации антигенов HCV в крови. Первым этапом является освобождение антигенов из клеточных структур путем лизирования сыворотки, вторым — улавливание антигенов с помощью специфических

моноклональных антител. Внедрение этого метода в клиническую практику призвано существенно обогатить возможности диагностики и контроля за течением ВГС.

Антитела к антигенам вируса гепатита С (анти-НСV) в своем большинстве (за исключением антител к coreAg класса IgM) не свидетельствуют о продолжающейся репликации вируса, не характеризуют ее активность, могут соответствовать постинфекции. Необходимо также учитывать, что у реципиентов, которым была перелита инфицированная кровь, могут обнаруживаться анти-НСV донора, при однократной индикации не обязательно свидетельствующие о посттрансфузионном заражении НСV. Индикация анти-НСV в основном решает задачу этиологического диагноза, но не характеризует течение инфекции (острое, хроническое) и не определяет прогноз.

Антитела образуются к каждому из вирусных белков, расположенных в структурной и неструктурной областях НСV. Этим определяется их неодинаковая специфичность и, соответственно, разная диагностическая информативность. Для скрининговой индикации анти-НСV используют метод ИФА, а в качестве подтверждающего референс-теста — метод иммуноблоттинга (RIBA). Информативность исследований существенно повышается при комплексной оценке широкого спектра анти-НСV, обязательно в условиях динамического контроля. Такая система наблюдения позволяет уловить изменения соотношения антител к разным антигенам НСV. Кроме того, оценка результатов только разовых исследований не всегда убедительна с учетом возможности так называемой фазы окна. Такой подход, в частности, особенно важен для разграничения острой фазы ВГС от хронической.

В латентную фазу анти-НСV класса IgM практически не определяются. Они вновь появляются во время обострений, в основном в сочетании с повышением АЛТ. При НСV-инфекции динамический контроль за активностью АЛТ существенно дополняет оценку динамики анти-НСV и является важным критерием характеристики течения болезни. Обнаружение в крови РНК НСV является основным критерием, характеризующим вирусемию, которая свидетельствует о продолжающейся активной репликации НСV. В связи с малым содержанием РНК для контроля может быть использован только метод ПЦР. Определение РНК НСV в крови называют «золотым стандартом» диагностики и разграничения разных вариантов течения ВГС. Только на основе определения РНК НСV стало возможным генотипирование вируса, существенно повысившее информативность лабораторного исследования. РНК выявляется в крови уже через 1–2 нед. после заражения, т. е. задолго до появления анти-НСV.

ПЦР-индикация РНК, причем не только в сыворотке крови, но и в биоптатах печени, имеет важное значение в подтверждении роли НСV в формировании ЦК. У данной категории больных РНК НСV иногда регистрируется и в отсутствие анти-НСV в крови. Больным с подозрением на хронический ВГС рекомендуется биопсия печени. Наиболее целесообразно выполнение биопсии при лапароскопии или трансвенозным путем. Характерными морфологическими признаками хронического ВГС являются лимфоидные скопления или фолликулы в портальных трактах, которые могут встречаться изолированно или в сочетании с воспалительной инфильтрацией портальных трактов и повреждением желчных протоков той или иной степени выраженности. Обычно наблюдаются мелкоочаговые некрозы и лимфоидно-клеточные инфильтраты внутри долек, жировая дистрофия гепатоцитов (75 % больных). Гистохимический анализ позволяет выявить антиген НСV в ткани печени, с помощью ПЦР обнаруживают РНК НСV. Чем выше содержание НСV в печени, тем более выражены признаки воспаления. Высокие концентрации вируса выявляются в поздних стадиях хронического заболевания печени.

Таким образом, наиболее частыми морфологическими признаками хронического ВГС являются: мягкий хронический гепатит, лимфоидные фолликулы, лобулярные некрозы и лимфоидные инфильтраты, жировая дистрофия, ацидофильные тельца, HCV-антиген в ткани печени (гистохимическое свечение), РНК HCV (ПЦР).

В зависимости от репликации вируса, состояния иммунной системы организма и других факторов хронический гепатит клинически определяется терминами «мягкий», «умеренный» или «тяжелый». Современная классификация хронического гепатита, разработанная совместно гепатологами Европы и США (см. табл. 3.19), основана на определении степени активности (оценка тяжести) и стадии (оценка прогрессирования) заболевания. Для оценки тяжести хронического гепатита наиболее широко используется индекс гистологической активности Кноделля, имеющий четыре компонента, каждый из которых оценивается по балльной системе (табл. 3.24). На основании суммарного индекса, полученного при оценке трех первых компонентов, определяется мягкий, умеренный или тяжелый хронический гепатит. Четвертый компонент (отсутствие или наличие фиброза, цирроз) в действительности характеризует стадию заболевания (табл. 3.25), коррелируя с другими методами оценки фиброза.

Таблица 3.24

Оценка индекса гистологической активности

Признак	Баллы
Перипортальные некрозы с или без мостовидных некрозов	0–10
Внутридольковая дегенерация и фокальные некрозы	0–4
Портальное воспаление	0–4
Фиброз	0–4

Таблица 3.25

Стадии хронического гепатита

Индекс фиброза	Описание
0	Отсутствие фиброза
1	Слабый фиброз
2	Умеренный фиброз

Лечение. Одним из основных препаратов, применяемых в лечении больных хроническим ВГС, является ИФН. В настоящее время принято считать, что положительный эффект ИФН у больных с хроническим ВГС связан с подавлением репликации вируса и его патогенной активности, а не с уничтожением самого вируса, которое можно бы было считать полным излечением.

В последние годы сравнительно успешно применяются 4 варианта лечения больных с хроническим ВГС, которые можно рассматривать в порядке эффективности при конкретных ситуациях:

- монотерапия ИФН- α ;
- ИФН- α + рибавирин;
- монотерапия ПЭГ-ИФН;
- ПЭГ-ИФН + рибавирин.

В настоящее время в большинстве случаев рекомендуется комбинированная терапия больных с хроническим ВГС, включающая ИФН- α и рибавирин. Монотерапия проводится в случае противопоказаний к применению рибавирина, а также у больных, инфицированных HCV 2-го или 3-го генотипа, при наличии умеренной степени активности процесса и минимального фиброза по данным биопсии печени, при невысоком уровне РНК HCV (менее 2×10^6 копий/мл), при низком уровне активности АЛТ (не более 3 норм), регистрируемом до начала терапии, у лиц молодого возраста (до 40 лет), у женщин при отсутствии избыточной массы тела, при отсутствии повышенного уровня железа в сыворотке крови и холестаза. При монотерапии более рациональным является использование ПЭГ-ИФН.

Необходимо отметить, что у ряда больных с ВГС невозможно применять этиотропную терапию, что, главным образом, связано с сопутствующей патологией (табл. 3.26).

Таблица 3.26

**Противопоказания к применению этиотропных препаратов
при лечении больных хроническим гепатитом С**

Препараты	Противопоказания
ИФН- α	Тяжелая депрессия Декомпенсированный цирроз печени Злоупотребление алкоголем Наркомания Аутоиммунные заболевания Выраженная нейтропения или тромбоцитопения Неконтролируемый диабет Неконтролируемая гипертензия
Рибавирин	Анемия (гемоглобин менее 110 г/л), гемоглобинопатия, ишемическая болезнь сердца Беременность Заболевания периферических сосудов Пациенты, находящиеся на гемодиализе Подагра

Оценка эффективности ИФН- α в лечении хронического ВГС проводится на 12-й неделе терапии, в случае отсутствия эффекта ИФН- α отменяется в связи с низкой вероятностью вирусологического ответа на терапию. В отличие от ХГВ, при ИФН-терапии хронического ВГС цитолитический криз не наблюдается, что связано с различиями в патогенезе этих заболеваний. Необходимо подчеркнуть, что повышение дозы и/или продолжительности применения ИФН- α у больных с ВГС приводит к увеличению частоты вирусологического ответа на момент окончания курса лечения, в то же время повышения частоты полного ответа на терапию не происходит. Поэтому в качестве методов повышения эффективности терапии можно рассматривать комбинированную терапию и/или применение пегилированных производных интерферона.

При монотерапии стабильная ремиссия (нормальная активность АЛТ и отсутствие РНК HCV в крови на протяжении 6 мес. и более после завершения терапии) достигается у 10–30 % пациентов. При возникновении рецидива после монотерапии последующая комбинированная терапия (ИФН- α + рибавирин) позволяет получить полный

ответ у 30 % больных с хроническим ВГС (генотип 1) и у 73 % пациентов, инфицированных HCV, не относящемуся к генотипу 1.

Комбинированная терапия позволяет достигать стабильной ремиссии у 30–65 % больных с хроническим ВГС (28–31 % при генотипах вируса 1, 4, 5, 6 и 64–66 % при генотипе 2 или 3). Лечение с применением ПЭГ-ИФН проводят в течение года. Однако, если через 6 мес. терапии не происходит элиминации РНК HCV из сыворотки, терапию отменяют. У больных с хроническим ВГС на фоне компенсированного цирроза печени применение ПЭГ-ИФН позволяет получить полный ответ у 26 % пациентов, стойкий вирусологический ответ — у 34 %, гистологический — у 54 %.

Особую группу представляют больные с хроническим ВГС, у которых диагностируется ВИЧ-инфекция. В этих случаях терапия хронического ВГС проводится при достаточно высоком комплаенсе пациента к дополнительной противовирусной терапии, отсутствии противопоказаний, при имеющей место компенсированной ВИЧ-инфекции (низкий или неопределяемый уровень РНК ВИЧ, стабильное число CD4-клеток). При выборе препаратов и тактики терапии учитываются сведения о предшествующем лечении, состоянии пациента, при этом схемы терапии, дозы и продолжительность лечения обычные (табл. 3.27). При назначении монотерапии предпочтение лучше отдать ПЭГ-ИФН.

Таблица 3.27

Тактика терапии хронического гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов

АРТ	Содержание CD4, 10 ⁹ /л (1/мкл)	Состояние ВИЧ-инфекции	Тактика лечения
Ранее не проводилась	> 0,35 или 0,20–0,35 (350 или 200–350) при уровне РНК ВИЧ < 20 000 копий/мл		Курс терапии хронического ВГС, затем АРТ
Ранее не проводилась	< 0,2 (200)	Стабильное	Терапия как ВИЧ-инфекции, так и хронического ВГС. Начинать с АРТ, спустя 2–3 мес. лечения (после увеличения числа CD4-клеток) проводить терапию хронического ВГС
		Нестабильное	Начинать АРТ, стабилизировать состояние по ВИЧ-инфекции, затем проводить терапию хронического ВГС
Проводится		Стабильное	Начать курс терапии хронического ВГС
		Нестабильное	Добиться стабилизации ВИЧ-инфекции, затем назначить терапию хронического ВГС
АРТ, в составе которой есть гепатотоксичные препараты			Приостановка АРТ, проведение курса терапии хронического ВГС, затем возобновление АРТ

Профилактика. Нерешенность проблемы терапии ВГС дополнительно обуславливает первостепенное значение предупреждения его развития. Парентеральный механизм заражения и множественность путей передачи определяют общность программы профилактических мероприятий при всей группе сывороточных гепатитов. При ВГС особенно актуальны мероприятия, направленные на предупреждение посттрансфузионного заражения. К ним относится, прежде всего, неукоснительное выполнение предусмотренной системы отбора доноров. Факторами передачи ВГС могут явиться гемоконцентраты — VIII и IX факторы свертывания крови, столь необходимые больным гемофилией. Нарушение технологии их приготовления и недостаточная инаktivация вирусов нередко приводят к заражению. Обязательное тестирование на анти-НСV препаратов крови в значительной мере блокировало возможность посттрансфузионного заражения.

Неспецифическая профилактика — как при ВГВ и ВИЧ-инфекции (см. выше). Особое внимание необходимо обращать на профилактику данного заболевания у наркоманов, использующих внутривенные инъекции (частота хронических ВГС и ВГВ у них соотносится как 19–20:1).

Специфическая профилактика — не разработана.

3.2.6. Гепатит G

Этиология. В конце XX в. удалось выделить из крови больных сывороточными гепатитами ни-А–Е еще один вирус семейства флавивирусов. С 1995 г. его стали именовать вирусом гепатита G (HGV). Таксономический анализ выявил принадлежность HGV к семейству флавивирусов (как и HCV). HGV представляет собой мелкий вирус с одонитевой линейной РНК. Геном вируса состоит из структурных и неструктурных белков. Структурные гены сосредоточены на 5'-конце, а неструктурные — на 3'-конце. К неструктурной области относится РНК-зависимая РНК-полимераза. Различают несколько генотипов HGV. 1a и 1b регистрируются в Африке, 2a и 2b — в Америке и в Европе, тип 3 — в Юго-Восточной Азии.

Эпидемиология. HGV распространен повсеместно, маркеры выявляются у 18 % всей популяции. Для некоторых регионов, прежде всего Западной Африки, гепатит G — весьма распространенная инфекция. Эпидемиологическая характеристика гепатита G в значительной мере близка к ВГС. Это относится к источникам заражения и путям передачи. В США среди безвозмездных доноров крови с нормальными показателями АЛТ РНК HGV выявлялась в 1–2 % случаев, при повышенной активности АЛТ — в 4 %, а среди доноров плазмафереза — в 13 %. Соответственно существенную группу риска, как при ВГВ и ВГС, представляют реципиенты, систематически получающие повторные переливания крови, в частности больные гемофилией.

Важным фактором передачи HGV могут явиться препараты крови. Среди них число инфицированных серий достигает 18–20 %. Установлено нередкое инфицирование смешанной плазмы, предназначенной для приготовления препаратов иммуноглобулина. В США число инфицированных серий достигло 33–88 %, в странах Европы их существенно меньше — 7–10 %.

Подтверждается важное значение «игольного» пути передачи. В частности, существенную группу высокого риска заражения HGV составляют наркоманы с внутривенным введением наркотиков, среди них инфицировано от 15 до 33 %. Как и при других

сывороточных гепатитах, заражение HGV может быть связано с нанесением татуировки. Допускают возникновение семейных очагов в окружении носителей HGV. Относительно меньшее значение имеет половой путь передачи HGV. Также редко устанавливается перинатальное заражение новорожденных, родившихся от инфицированных матерей.

Клиника. По клинической характеристике гепатит G ближе всего к ВГС. Его и называют HCV-подобным гепатитом. Как и при ВГС, преобладают субклинические, безжелтушные, сглаженные формы инфекции. Острая фаза в основном подтверждается повышением активности АЛТ. Это особенно наглядно выявляется при динамическом контроле за лицами с посттрансфузионным заражением. Причем степень повышения активности АЛТ существенно меньшая, чем при ВГС.

Обращает на себя внимание, что при гепатите G высокому уровню вирусемии соответствует существенно меньшее повышение активности АЛТ. Это позволяет допустить относительно меньшее значение цитолиза гепатоцитов в патогенезе этого вида гепатита. Более высокая активность АЛТ отмечается при сочетанной инфекции HGV и HCV. Острая фаза, как и при ВГС, перерастает в длительную многолетнюю персистенцию вируса.

При сочетании HGV и HCV характерно прогрессирование процесса с последующим развитием хронического гепатита, цирроза печени, ГЦК.

Наряду с субклиническими и клинически манифестными формами гепатита G могут возникать тяжелые и даже особо тяжелые варианты течения. Тяжелое течение с преимущественной частотой наблюдается при сочетании HCV и HGV.

Допускается определенная роль HGV в развитии апластической анемии. Она развивается спустя месяцы или годы после острой фазы болезни и приводит к прогрессирующей анемии.

Диагностика. Диагностика гепатита G основывается на исключении сывороточных гепатитов с обязательным использованием всех доступных клинических и лабораторных критериев. Верификация диагноза требует индикации РНК HGV методом ПЦР. Методы ИФА-диагностики HGV пока не разработаны.

Лечение. Сведения о возможности этиотропной противовирусной терапии, в частности лечения интерфероном, при гепатите G пока скудные, по одним данным, считается, что этот вирус избирательно резистентен к ИФН. Высказывается также предположение о том, что присоединение HGV к HCV-инфекции определяет преимущественную рефрактерность больных к ИФН. По другим данным, HGV хорошо отвечает на ИФН-терапию.

Профилактика. *Неспецифическая профилактика* — как при ВГВ и ВИЧ-инфекции (см. выше).

Специфическая профилактика — не разработана.

3.3. Герпетическая инфекция

Этиология. Термин «герпетическая инфекция» включает в себя большую группу заболеваний, вызываемых вирусами, которые относятся к семейству *Herpesviridae*. Свое название герпесвирусы получили от греч. *herpes* — ползучий. В настоящее время известно более 80 представителей семейства вирусов герпеса, из которых 8 патогенны для человека (табл. 3.28).

Таблица 3.28

Заболевания человека, вызываемые герпесвирусами

Тип вируса	Первичные заболевания	Рецидивирующие заболевания
1-й тип	Поражение кожи, слизистой оболочки ротовой полости, поражение глаз, ЦНС, внутренних органов	Оральный герпес, кератоконъюнктивит, энцефалит
2-й тип	Поражение слизистых оболочек гениталий, неонатальный герпес, диссеминированный герпес	Генитальный герпес
3-й тип (Varicella-Zoster virus)	Ветряная оспа, диссеминированная ветряная оспа	Опоясывающий лишай, постгерпетическая невралгия, язвенно-некротическая форма опоясывающего герпеса; СПИД-индикаторная инфекция
4-й тип (вирус Эпштейна—Барр)	Инфекционный мононуклеоз, лимфома Беркитта, назофарингеальная карцинома	
5-й тип (ЦМВ)	Врожденные аномалии, мононуклеозоподобный синдром, интерстициальная пневмония, гастроинтестинальные расстройства, гепатиты, цитомегалия при иммунодефиците	Осложнения после трансплантации органов и костного мозга: ретинит, колит или нейроинфекции при СПИДе
6-й тип	Фатальные интерстициальные пневмонии и инфекционные розолы новорожденных	Системные болезни после трансплантации
7-й тип	Эритема новорожденных, лимфопролиферативные заболевания	Синдром хронической усталости
8-й тип	Вирус выделен из биоптата больного саркомой Капоши, ассоциирован с лимфопролиферативными заболеваниями	

Герпесвирусы обладают уникальными биологическими свойствами, обеспечивающими их способность к персистенции и латенции в организме инфицированного человека. При персистенции герпесвирусов в организме человека происходит их непрерывное или цикличное размножение в инфицированных клетках тропных тканей, что создает постоянную угрозу развития инфекционного процесса. Латенция обеспечивает пожизненное сохранение герпесвирусов в неявной, морфологически и иммунохимически видоизмененной форме, в нервных клетках регионарных (по отношению к месту внедрения герпесвируса) ганглиев чувствительных нервов.

Эпидемиология. Герпетическая инфекция широко распространена во всех странах мира. К 18—20 годам одним или несколькими из известных 8 типов герпесвирусов инфицировано более 90 % жителей городов. Однако клинические проявления при инфицировании герпесвирусами наблюдаются только в 50 % случаев.

Патогенез. Патогенез патологического процесса имеет общие черты для герпетической инфекции, вызванной любым типом вируса. Клонирование герпесвирусов происходит по следующей схеме: спонтанная случайная адсорбция исходного «материнского» вируса на поверхность клетки-мишени, «разделение вириона» — расщепле-

ние оболочки и капсида, инфильтрация вирусной ДНК в ядро клетки-мишени, формирование и созревание «дочерних» вирионов путем почкования на ядерной мембране.

После инфицирования клетки, например, ВПГ-1 или ВПГ-2 синтез новых вирусных белков начинается через 2 ч, а число их достигает максимума примерно через 8 ч. В процессе создания «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. В этом отношении вирусы зависят от интенсивности внутриклеточного обмена, который, в свою очередь, определяется природой клетки-мишени. Наиболее высокий темп обмена веществ свойствен короткоживущим клеткам эпителиоидного типа, поэтому герпесвирусы особенно хорошо колонизируют клетки эпителия и слизистых оболочек, крови и лимфатических тканей. Полностью сформированные и готовые к последующей активной репродукции «дочерние» инфекционные вирионы появляются внутри инфицированной клетки через 10 ч, а их число становится максимальным примерно через 15 ч. За все время своей жизни первичная («материнская») вирусная частица воспроизводит, в зависимости от свойств штамма и клетки-мишени, от 10 до 100 «дочерних» вирусных частиц, а в 1 мл содержимого герпетической везикулы обычно находится от 1000 до 10 000 000 вирусных частиц. Вновь сформированные вирионы покидают клетку, разрушая ее оболочки, и частично адсорбируются на клетках окружающих тканей. Количество вирионов в определенной мере влияет на темп распространения инфекции и площадь поражения.

Первая генерация «дочерних» герпесвирусов начинает поступать в окружающую среду (межклеточные пространства, кровь, лимфа и другие биологические среды) примерно через 18 ч. Это легко оценить в клинической практике при неконтролируемых процессах (например, при ветряной оспе, опоясывающем герпесе, генерализации ЦМВ-инфекции) — элементы герпетической сыпи возникают на коже или слизистых оболочках волнами. 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.

Уникальными биологическими свойствами всех герпесвирусов человека являются тканевой тропизм, способность к персистенции и латенции в организме инфицированного человека. Штаммы герпесвирусов обладают неодинаковой способностью к персистенции и латенции и чувствительностью к противогерпетическим препаратам в связи с особенностями их ферментных систем. У каждого герпесвируса имеется свой темп персистенции и латенции. Среди изучаемых наиболее активны в этом отношении ВПГ, наименее — вирус Эпштейна—Барр.

3.3.1. Герпетическая инфекция, вызванная вирусом 1-го и 2-го типов

Эпидемиология. Инфицирование ВПГ-1 (herpes simplex) у 70–90 % детей происходит в возрасте 3–5 лет. Источник инфекции — больной или вирусоноситель. Пути передачи при ВПГ-1 — воздушно-капельный, контактно-бытовой, реже половой (орально-генитальный контакт), возможно внутриутробное заражение, при ВПГ-2 — половой, внутриутробный. Внутриутробное инфицирование плода может происходить

трансплацентарно, восходящим путем, трансвариально (из малого таза по маточным трубам), инфицирование новорожденного — при прохождении через родовые пути (85 %), после родов аэрогенно, контактным путем и через молоко (10–15 %).

Патогенез. Первичное поражение сопровождается репликацией вируса в месте инокуляции, откуда он поднимается по периферическим нервам эндоневрально, интраневрально, интрааксонально или по шванновским клеткам до спинальных ганглиев (или достигает их вследствие вирусемии, где и остается «спящим» и неуязвимым для противовирусных атак). Вирус может проникать в ганглии гематогенным или аксоплазменным путем. Для ВПГ характерна пожизненная персистенция в виде двунитчатых кольцевых форм ДНК в нейронах чувствительных ганглиев. Кроме того, персистенция вируса возможна и в коже. Первичная и возвратная инфекции внутри нервной системы в ряде случаев могут вызывать быстро протекающие энцефалиты, однако обычно у человека преобладает латентное состояние, при котором вирусный геном находится в нереплицирующемся виде. Длительная же персистенция вирусов приводит к необратимости клеточных и тканевых процессов в органах и системах с последующим апоптозом.

Первичная латентная инфекция не сопровождается продуктивным циклом развития вируса. Латентность связана с местоположением и механизмами персистенции, реактивации и репликации вируса. В установлении латентности участвует несколько генов вируса. Возможно, что переход вируса в латентное состояние и поддержание последнего регулируются не самим вирусом, а генным аппаратом клетки хозяина.

Сохранение вируса в организме инфицированного хозяина (латентность) является причиной периодических обострений заболевания. Приоритет в провоцировании рецидива заболевания принадлежит вирусам, сохраняющимся в ганглиях. Реактивация вируса является процессом, при котором снимается регуляторная блокировка и репликация вируса возвращается на обычный активный уровень.

Существует ганглио-триггерная и кожно-триггерная или статическая и динамическая теории активации вируса. Согласно первой теории, гормональный, иммунный или физический стимул вмешивается во взаимодействие вирус–нейрон, приводя к частичному нарушению экспрессии генов вирусных белков (что, в свою очередь, обуславливает возникновение продуктивной инфекции), спуску вирионов по периферическому нерву, инфицированию эпителиальных клеток и, в результате, развитию клинической картины.

Кожно-триггерная теория предполагает, что ганглионарные клетки постоянно выделяют небольшое количество вируса, которое достигает эпителиальных клеток по нервам. В норме защитные силы организма уничтожают формирующиеся микрофокусы инфекции, однако в случае снижения местного иммунитета инфекция может проявиться клинически.

Основную роль в купировании клинических проявлений заболевания выполняют реакции Т-клеточного иммунитета. Общую схему иммунного ответа на герпетическую инфекцию можно представить следующим образом. Иммунный ответ организма человека на вирус делится на две фазы: фаза локализации вируса на ограниченной анатомической площади и фаза позднего специфического воздействия, в течение которой локализованная инфекция удаляется. Оставшийся вирус переходит в устойчивое, нереплицирующееся, латентное состояние.

Клиника. Инкубационный период составляет 2–14 дней (чаще 4–6 дней). Первичная герпетическая инфекция чаще имеет бессимптомное течение (80–90 %).

При инфицировании ВПГ-1 или ВПГ-2 возможны следующие клинические формы.

1. Поражение кожи: герпес гениталий (кожа полового члена, промежности), герпес губ (рис. 3.5 — см. цветную вклейку), носа, век, лица, рук и других участков кожи, герпетическая экзема Капоши (рис. 3.6 — см. цветную вклейку).
2. Поражение слизистых оболочек: гингивит, стоматит, тонзиллит, поражение слизистых оболочек влагалища, цервикального канала, уретры, эндометрия.
3. Поражение глаз: конъюнктивиты, кератиты, кератоиридоциклиты, хориоретинит, увеит, периваскулит сетчатки, неврит зрительного нерва.
4. Поражение ЦНС: энцефалит, менингоэнцефалит, менингит, неврит.
5. Поражение внутренних органов: гепатит, пневмония, эзофагит и др.
6. Герпес новорожденных.

Среди клинических форм поражения кожи и слизистых оболочек ВПГ выделяют следующие (в т. ч. и нетипичные): диссеминированная, мигрирующая, геморрагическая, некротическая, зостериформная, эрозивно-язвенная, отечная, абортивная. Особенность диссеминированной формы герпеса — появление двух и более типичных очагов герпетических элементов на отдаленных друг от друга участках кожи. При этом отмечается синхронность клинических проявлений. Для мигрирующей разновидности герпеса характерно изменение локализации высыпаний при каждом новом рецидиве заболевания. Термин «геморрагическая форма» употребляют в случае, если вместо серозного появляется кровянистое содержимое пузырьков. Геморрагическая форма часто сочетается в дальнейшем с развитием некроза и изъязвлений, формированием рупиоидных, слоистых корок и последующим рубцеванием тканей.

Зостериформная разновидность простого (пузырькового) лишая характеризуется расположением высыпаний в зоне проекции того или иного нерва. Типичная локализация — конечности, туловище, лицо. Для клинической картины этой формы герпеса характерны выраженные симптомы невралгии и общей интоксикации (повышение температуры тела, головная и мышечные боль). Отечная форма простого герпеса чаще развивается на участках тела, богатых рыхлой клетчаткой: веки, губы, мошонки. При распространении отека вглубь и по периферии может развиваться слоновость (элефантиаз). При локализации герпетических высыпаний на коже с уплотненным роговым слоем вместо пузырьков могут формироваться мелкие плоские папулезные элементы на слегка отечном фоне. Абортивное течение простого герпеса отличается неполной эволюцией высыпаний или их атипичностью. Воспалительный процесс может ограничиться развитием эритемы и отека, без формирования типичных пузырьков. К абортивному течению простого герпеса относят также случаи появления типичных субъективных ощущений в виде боли, жжения, дискомфорта в местах обычной для большого локализации герпеса без развития элементов сыпи.

Генитальный герпес. Локальная репликация ВПГ, наблюдаемая в эпителиальных клетках, продолжается 1—3 нед. Патоморфологические изменения слизистых оболочек и кожи характеризуются образованием пузырьков, подвергающихся ранней мацерации с вытеканием жидкости. Пузырьки мало склонны к слиянию. В соскобах-отпечатках из свежих пузырьков (в первые 10 дней заболевания) обнаруживаются многоядерные гигантские клетки с внутриядерными включениями. При генитальном герпесе сосуды расширены, наблюдается небольшая воспалительная инфильтрация в сосочках и под ними, скопление серозного экссудата в мальпигиевом слое, клетки которого дегенеративно изменяются и вакуолизируются. С 11-го по 20-й день заболевания значительно снижается степень цитологических изменений и частота выявления внутриядерных включений.

У мужчин герпетические высыпания носят ограниченный характер. Локализуются они на внутреннем листке крайней плоти, в заголовочной борозде, на головке и стволе полового члена. У 35 % больных наблюдается умеренно выраженный регионарный лимфаденит. Рецидивы генитального герпеса протекают на фоне недомогания, субфебрилитета, головной боли. Субъективные расстройства (зуд, жжение, саднение, болезненность) встречаются у большинства больных. Необходимо отметить, что у 69 % больных с рецидивирующими формами кожно-слизистого герпеса в последнее время обнаруживаются антитела к ВПГ-1 и ВПГ-2, что указывает на микст-инфекцию. Как правило, у этих больных рецидивы заболевания встречаются значительно чаще и более продолжительны по времени. Эффективность терапии в этих случаях значительно ниже по сравнению с лицами, у которых рецидивирующая герпетическая инфекция обусловлена одним типом вируса.

Основным местом первичной инфекции ВПГ у женщин является шейка матки. Рецидивирующая герпетическая инфекция может проявляться не только клиникой вульвовагинита и цервицита, но и вызывать поражения слизистой оболочки матки, труб и придатков. Продолжительность рецидива значительно меньше. Признаки могут заключаться в ощущении легкого покалывания за 30 мин — 48 ч до клинических симптомов или в появлении стреляющей боли в ягодицах, ногах за 1—5 дней до рецидива. Лихорадка, головная боль, недомогание, миалгия наблюдаются у 70 % женщин, достигают пика через 3—4 дня после появления очагов и постепенно ослабевают в течение недели. Местно заболевание проявляется болью, зудом, дизурией, вагинальными или уретральными выделениями и болезненным паховым лимфаденитом. У 2,6 % больных при типичной форме инфекции и 4,9 % — при атипичной на слизистой оболочке передней, задней или боковой стенок влагалища обнаруживаются стойкие петехиальные высыпания.

Принято считать, что генитальный герпес у женщин является причиной частых выкидышей, заражения плода и новорожденного, развития уродств и умственного недоразвития ребенка. При любых формах герпеса у матери чаще рождаются дети с низкой массой тела. Однако в последние годы доказано, что заражение плода происходит лишь в случае первичного заражения матери во время беременности. При рецидивирующей герпетической инфекции заражение возможно лишь в родах. В связи с этим в ряде зарубежных стран рекомендовано родоразрешение женщин, страдающих рецидивирующей герпетической инфекцией, путем кесарева сечения. Однако в последнее время это считается нецелесообразным, а женщинам в случаях обострения можно рекомендовать местное лечение и родоразрешение через естественные пути.

Длительно существующая хроническая стрессовая ситуация у больных с генитальным герпесом может способствовать развитию депрессивной психопатологической симптоматики. Выявляется высокая частота депрессивных, тревожно-фобических, психастенических расстройств, что проявляется идеями самообвинения, состоянием тревоги и тоски, раздражительностью, суточными колебаниями настроения, синестопатией.

К наиболее частым осложнениям генитального герпеса относится вовлечение в воспалительный процесс ЦНС в виде развития синдрома сакральной радикулопатии, которая трактуется рядом авторов как активация персистирующей ганглионарной инфекции.

Герпетический энцефалит. В типичных случаях клиническая картина герпетического энцефалита в начале болезни характеризуется лихорадкой, умеренной интоксикацией и катаральными явлениями верхних дыхательных путей. Через несколько дней, как правило, появляется новый подъем температуры тела с нарастанием признаков интоксикации и развитием общемозговой симптоматики (головная боль, менингеаль-

ные знаки, иногда повторные судорожные приступы и т. п.). На этом фоне возникают расстройства сознания разной глубины — от трудностей осмысления окружающего и неполной ориентировки до более выраженных состояний оглушения, сопора и комы. При повторных судорогах больные длительно остаются в состоянии оглушения, которое может переходить в сопор и кому. В этот период отмечается развитие и делириозных расстройств, проявляющихся эпизодами психомоторного возбуждения с элементарными зрительными галлюцинациями, аффектом страха. Усиление двигательного возбуждения и гиперкинезов при редукции галлюцинаторных расстройств характерно для варианта субкоматозного делирия.

Коматозное состояние чаще развивается на высоте болезни, нарастает тяжесть неврологических расстройств, появляется очаговая симптоматика — гемипарезы, пирамидные знаки, гиперкинезы, изменения мышечного тонуса по экстрапирамидному типу, децеребрационная ригидность и др. У выживших после пролонгированной комы пациентов в последующем могут развиваться, так же как и при черепно-мозговой травме, апаллический синдром и синдром акинетического мутизма. Следующий за этим этап восстановления психических функций занимает от 2 до 24 мес. и более. Постепенно уменьшается тяжесть психоорганических расстройств. При этом может обнаруживаться синдром Клювера—Бюси (описан американскими исследователями Н. Кlover и Р. Вису после операций по удалению обеих височных долей), характеризующийся грубыми гностическими расстройствами (невозможность оптически или тактильно опознать предметы), склонностью брать все предметы (даже опасные) в рот, гиперметаморфозом (отвлечение внимания любым раздражителем), гиперсексуальностью, исчезновением чувства страха и стыда, деменцией.

Отдаленный этап перенесенного герпетического энцефалита характеризуется редуцированными симптомами энцефалопатии в форме астеноорганического, судорожного и психопатоподобного синдромов. Реже наблюдаются аффективные расстройства непсихотического уровня. Описаны случаи галлюцинаторно-параноидных и биполярных аффективных психозов, а также более сложные психопатологические синдромы шизофреноподобного типа (с кататоническими включениями).

Лишь в 30 % случаев возможно достижение полного восстановления психического здоровья. Прогноз заболевания в большой мере определяется лечением. В зарубежной литературе есть данные, что в отсутствие адекватной терапии смертность больных может достигать 50–100 %.

Герпетический стоматит. Болезнь протекает в легкой, среднетяжелой и тяжелой формах. Инкубационный период длится в среднем 3–4 дня. Заболевание начинается остро, как правило, с повышения температуры тела до 37–41 °С и общего недомогания. Через 1–2 дня возникает боль в полости рта, усиливающаяся при еде и разговоре. Слизистая оболочка рта гиперемирована, отечна, на ней высыпают мелкие везикулы, единичные или группами. Они быстро переходят в эрозию (афту). Афты (эрозия) округлой, овальной или щелевидной формы с ровными краями, гладким дном, покрытым серовато-белым налетом. Эрозии могут переходить в поверхностные язвы, а при присоединении вторичной инфекции — в более глубокие некротические. Локализуются афты преимущественно на нёбе, языке, щеках, губах, переходных складках (рис. 3.7).

Характерно диффузное поражение десен — острый катаральный гингивит, более выраженный со стороны нёба. Некротизированные участки десны желтовато-белого цвета, не снимаются при обработке. Процесс захватывает лишь узкую кайму по краю десны, которая покрыта гнойным налетом. Контур десны сохраняются. Гингивит

при остром герпетическом поражении держится некоторое время после исчезновения общих явлений и эпителизации афт. Язык обычно сильно обложен. Слюноотделение рефлекторно усиливается. Регионарные лимфадениты предшествуют появлению афт и сохраняются 5–10 дней после их эпителизации. Нередко поражаются красная кайма губ и окружающие участки кожи, возможно вовлечение в процесс кожи кистей рук. Изменяются и другие слизистые оболочки, в первую очередь ЖКТ.

Заболевание имеет благоприятный прогноз, клиническое выздоровление наступает через 1–3 нед., афты заживают без рубцов, края десен сохраняют свою форму.

Осложнение пиококковой инфекцией приводит к импетигнизации красной каймы губ и окружающих участков кожи, которая у детей мацерируется из-за усиленного слюноотделения. Присоединение фузоспириллеза приводит к язвенно-некротическому стоматиту.

Герпетический кератит. При первичном кератите развиваются воспалительные реакции с преобладанием альтеративно-некротических и экссудативных изменений. При рецидивирующем кератите преобладают пролиферативные изменения, клеточную основу которых составляют лимфоциты и плазматические клетки. Изменения стромы при всех клинических формах стромальных кератитов проявляются в виде грубой деструкции основного вещества и коллагеновых структур, на фоне которых развиваются различные типы воспаления: хроническое, хроническое гранулематозное, острое, смешанное. Имеет место разнообразие морфологических проявлений при рецидивирующих стромальных кератитах герпетической этиологии, для которых характерны как признаки хронического воспаления, так и дегенеративные изменения. В качестве характерной особенности герпетического кератита подчеркивается несоответствие между клиническим состоянием глаза (исход кератита) и результатами патоморфологических исследований дисков роговицы, в которых обнаруживаются признаки воспаления.

Диагностика. В лабораторной диагностике применяют выделение вируса из содержимого пузырьков, носоглоточных смывов, СМЖ путем посева материала на куриные эмбрионы, культуры ткани, ПЦР с целью обнаружения ДНК вируса. Серологическая диагностика применяется при неонатальном герпесе (рост титра IgG) и во время беременности (появление антител у ранее серонегативной женщины).

В целях диагностики поражения ЦНС вирусом герпеса применяются иммунологические (серологические), морфологические и вирусологические методы исследования, а также анализ тканей для выявления вирусной ДНК. Нейроморфологически при герпетическом энцефалите отмечаются признаки гиперемии и отека мозга, точечные геморрагии, очаги некроза (преимущественно в сером веществе височно-лобно-теменных областей); признаки дистрофии и набухания нейронов, периваскулярная клеточная инфильтрация. В типичных случаях обнаруживаются и характерные ацидофильные внутриядерные включения. На поздних стадиях возможны кисты после размягчения геморрагических очагов. Для вирусологической идентификации герпетического поражения ЦНС применяется метод флюоресцирующих антител (МФА) и исследование мозговых клеток в культуре ткани. При КТ выявляются зоны пониженной плотности значительной протяженности, не имеющие четких границ и чаще всего расположенные в коре головного мозга, височных, лобных и теменных долях. В некоторых случаях имеют место диффузное поражение мозга и признаки отека.

Проведение электронно-микроскопических исследований при герпетических кератитах с целью выявить ВПГ и вирусные частицы в роговичной ткани указывает на

различную частоту встречаемости ВПГ и его частиц — от 10 до 100 % случаев стромальных герпетических кератитов. Это свидетельствует о том, что роговица наряду с тройничным узлом является резервуаром нахождения ВПГ. ВПГ или вирусные антигены могут быть найдены во всех слоях роговицы. Экспрессия ВПГ выявляется избирательно в эпителиальных клетках базального слоя роговицы и базальной мембране. Вопросы обнаружения и локализации ВПГ и его частиц в роговице важны, т. к. это влияет на выбор метода кератопластики у данных больных.

Лечение. Для купирования кожно-слизистых поражений при герпетической инфекции применяются местные средства, содержащие противовирусные препараты (табл. 3.29), антисептические средства: растворы бриллиантового зеленого и перманганата калия. В период угасания сыпи с целью ускорить эпителизацию пораженные участки смазывают маслом шиповника, облепиховым маслом, витамином А. Также применяются пероральные противовирусные препараты (табл. 3.30). Одновременно назначают антиоксидантный комплекс (витамины А, С и Е) курсом 10–14 дней. В случае выраженного экссудативного компонента показаны ингибиторы простагландинов (индометацин и др.), курс 10–14 дней. Противовирусные препараты применяются в сочетании с иммунобиологическими средствами: индукторы ИФН, иммуномодуляторы.

Таблица 3.29

Местные противогерпетические средства

Препарат	Механизм действия	Способ применения
Ацикловир (виролекс, зовиракс — мазь, крем, медовир — крем)	Белок тимидинкиназа инфицированных вирусом клеток преобразует ацикловир в трифосфат ацикловира, который подавляет репликацию вирусной ДНК	Наносится на пораженные участки 5 раз в сутки с интервалом в 4 ч, продолжительность лечения 5 дней, может быть увеличена до 10 дней
Бонафтон (мазь)	Обладает противовирусной активностью против ВПГ	На очаги поражения наносят 0,5% мазь 2–3 раза в сутки. В области гениталий делают 4–6 аппликаций в день
Гевизош (эпервудин) (мазь, содержащая 80 мг эпервудина)	Встраивается в ДНК инфицированной клетки-хозяина и препятствует репликации ДНК ВПГ	Пораженные участки смазывают тонким слоем 3–5 раз в сутки в течение от 3–5 до 6–12 дней. После нанесения возможно легкое, быстропроходящее жжение. Следует избегать попадания на слизистые оболочки рта и глаз
Фоскарнет натрия (мазь)	Подавляет ДНК-полимеразу вируса	Назначается местно 6 раз в сутки на пораженные участки
Тромантадин (мазь)	Эффективен при ВПГ-1 и ВПГ-2. Показан при поражении кожи и слизистых оболочек	Наносить на пораженные участки, слегка втирая, 3–5 раз в сутки (при необходимости можно и чаще). Если в течение 2 дней нет улучшения, препарат отменяется. Противопоказан в стадии образования пузырьков и эрозий

Продолжение

Таблица 3.29. Продолжение

Препарат	Механизм действия	Способ применения
Алпизарин (мазь)	Подавляет репродукцию вируса на ранних этапах его развития, индуцирует продукцию ИФН- γ , проявляет умеренное бактериостатическое действие в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, простейших, МБТ	Применяется 4–6 раз в сутки 5% мазь взрослым, 2% мазь детям и на слизистые оболочки
Риодоксол (мазь)	Обладает противовирусной активностью в отношении ВПГ	Наносят на очаги поражения тонким слоем 1–3 раза ежедневно
Теброфен (мазь)	Обладает вирусоцидным действием	Применяют 2% мазь, смазывая пораженные участки 3–4 раза в сутки

Таблица 3.30

Пероральные противовирусные препараты в лечении больных рецидивирующей герпетической инфекцией

Препарат	Механизм действия	Способ применения
Ацикловир (виroleкс, зовиракс, медовир)	Белок тимидинкиназа инфицированных вирусом клеток преобразует ацикловир в трифосфат ацикловира, который подавляет репликацию вирусной ДНК	Взрослым разовая доза 0,2–0,8 г, кратность приема 2–5 раз в сутки; детям старше 6 лет 3,2 г в сутки; от 2 до 6 лет 1–1,6 г в сутки; до 2 лет 0,5–0,8 г в сутки, кратность приема 4 раза в сутки. Длительность лечения не менее 5 дней
Валацикло-вир (вал-трекс)	Является специфическим ингибитором ДНК-полимеразы вирусов герпеса. Блокирует синтез вирусной ДНК и репликацию вирусов	Назначается по 0,5 г 2 раза в сутки. Длительность лечения 5 дней
Магниферин (алпизарин)	Подавляет репродукцию вируса на ранних этапах его развития, индуцирует продукцию ИФН- γ	Назначается взрослым и детям старше 12 лет по 1–2 таб. 3–4 раза в сутки; детям 6–12 лет по 1 таб. 2–3 раза в сутки; детям 1–6 лет по 1 таб. 2–3 раза в сутки
Фамцикло-вир (фамвир)	Трансформируется в организме в активное антивирусное соединение — пенцикловир. Пенцикловир достигает инфицированных вирусом клеток, где он превращается в трифосфат под действием индуцированной вирусом тимидинкиназы, который и ингибирует репликацию вирусной ДНК	Взрослым при рецидиве герпетической инфекции назначают по 0,25–0,5 г 3 раза в сутки в течение 7 дней
Флакозид	Обладает активностью в отношении ДНК-содержащих вирусов	Назначают внутрь по 1 таб. 3 раза в сутки. Максимальная разовая доза 2 таб. 3–4 раза в сутки. Курс лечения не менее 5 дней

Кроме местных применяются пероральные и парентеральные противовирусные (табл. 3.31) и иммуномодулирующие (табл. 3.32) препараты для купирования рецидивов кожно-слизистого герпеса. Наиболее эффективным из этиотропных средств является ацикловир (виroleкс, зовиракс). Механизм действия препарата связан с тормозящим влиянием на вирусную ДНК-полимеразу. Ацикловир применяется при всех формах ВПГ-инфекции.

Таблица 3.31

**Иммуномодулирующие препараты и индукторы интерферона
в лечении кожно-слизистых форм герпетической инфекции**

Препарат	Механизм действия	Способ применения
Полудан	Препарат индуцирует ИФН- α и ИФН- γ	Вводится внутримышечно по 2 мл (200 мкг в 1 мл) ежедневно в течение 10 дней
Ларифан	Препарат индуцирует ИФН- α/β , максимальное значение ИФН регистрируется в крови через 6–8 ч и достигает 60–120 МЕ/мл через 24 ч. Обладает выраженным иммуностимулирующим свойством: стимулирует специфические и неспецифические звенья иммунитета	Выпускается в ампулах по 10 мг лиофилизированного стерильного порошка; в виде 0,05% мази в тубах по 25 г
Ридостин	Высокомолекулярный индуктор ИФН природного происхождения. Индуцирует в организме ранний ИФН- α/β . Максимум накопления в сосудистом русле отмечен через 6–8 ч и составляет 30–130 МЕ/мл	Выпускается в лиофилизированном виде в ампулах по 0,008 г. Вводится внутримышечно или подкожно, растворив содержимое флакона в 2 мл 0,5% новокаина или воды для инъекций. Для лечения герпетических заболеваний вводится 0,008 г 1 раз в 3 дня под лопатку. Курс лечения 3 инъекции
Неовир	Активность препарата связана с его способностью индуцировать в организме высокие титры эндогенных ИФН, особенно ИФН- α . Пик активности ИФН в крови и тканях наблюдается через несколько часов после внутримышечного введения неовира и сохраняется в течение 16–20 ч. Неовир активирует стволовые клетки костного мозга, Т-лимфоциты и макрофаги, нормализует баланс между субпопуляциями Т-хелперных и Т-супрессорных клеток	Неовир вводится внутримышечно по 0,25 г (4–6 мг/кг) курсом 5–7 инъекций с интервалом в 48 ч. Продолжительность 10–15 дней. Доза может быть повышена до 0,5 г через 18–36 ч. Курсовая доза уменьшается или увеличивается в зависимости от клинической ситуации. При длительном и профилактическом применении рекомендуется интервал между введениями 3–7 сут
Циклоферон	Препарат влияет на показатели Т-клеточного иммунитета и макрофагально-фагоцитарную систему, а также на индукцию в организме ИФН- γ	Вводится внутримышечно 0,25 г (2 мл) ежедневно (с интервалом 24 ч), затем 0,25 г через 48 ч. Далее 0,25 г 1 раз в неделю. Повторный курс назначается через 6–12 мес

Таблица 3.31. Продолжение

Препарат	Механизм действия	Способ применения
Интерлок	Содержит не менее 5000 МЕ ИФН- α , который подавляет размножение ВПГ	Вводится 500 000 МЕ ежедневно внутримышечно в течение 2 нед.
Тактивин	Является иммуномодулятором. Нормализует количественные и функциональные показатели Т-системы иммунитета. Стимулирует продукцию лимфоцитов, ИФН, восстанавливает активность Т-киллеров	Вводится подкожно в верхнюю треть плеча 1 мл (100 мкг) 0,01% раствора. Курс состоит из 8 инъекций с интервалом через день. Доза препарата в период ремиссии 50 мкг. Курс — 5 инъекций через день

Таблица 3.32

Противовирусные препараты, применяемые в лечении больных офтальмогерпесом

Препарат	Механизм действия	Способ применения
Ацикло- вир	Белок тимидинкиназа инфицированных вирусом клеток преобразует ацикловир в трифосфат ацикловира, который угнетает репликацию вирусной ДНК, подавляя репликацию вируса. Препарат эффективен в лечении поверхностных и глубоких кератитов	Ацикловир (глазная мазь) 5 раз в сутки, столбик мази длиной 10 мм закладывается в нижний конъюнктивальный мешок, лечение продолжают минимум 3 дня после исчезновения местных проявлений
Бонафтон	Обладает противовирусной активностью в отношении ВПГ. Препарат может применяться как при поверхностных, так и при глубоких формах герпетического кератита	Назначают взрослым внутрь по 0,1 г 3–4 раза в сутки, детям по 0,025 г от 1 до 4 раз в сутки в зависимости от возраста. Одновременно закладывают за веки 0,05% глазную мазь 3–4 раза в сутки. При поверхностных герпетических кератитах применяют только мазь — 0,05% 3–4 раза в сутки в течение 7–10 дней
Флоре- наль	Препарат эффективен при поверхностных формах герпетического кератита, менее — при глубоких	При кератоконъюнктивите и кератите, вызванном ВПГ, закладывают за веки 0,5% мазь вначале 3 раза в сутки, а к концу лечения 1–2 раза в сутки. Длительность лечения при поверхностных кератитах 10–14 дней, при глубоких кератитах — до 1–1,5 мес. При отсутствии эффекта в течение 10 дней препарат отменяют

Препарат	Механизм действия	Способ применения
Идоксуридин	Применяют в офтальмологической практике как местное противовирусное средство при кератитах, вызванных ВПГ. Изменяет синтез ДНК, что приводит к нарушению репродукции вируса Herpes simplex. Препарат показан при поверхностных формах герпетического кератита типа «древовидного», для профилактики герпетического кератита в ранний послеоперационный период (после лечебной кератопластики)	Закапывают по 2 капли 0,1% раствора в конъюнктивальный мешок каждый час в течение дня и через каждые 2 ч ночью. При улучшении состояния — по 1 капле каждые 2 ч днем и каждые 4 ч ночью. При отсутствии клинического эффекта после 3–5 дней лечения дальнейшее применение препарата нецелесообразно. После исчезновения клинических симптомов с целью профилактики рецидивов продолжают лечение препаратом в той же дозе в течение 3–5 дней. Длительность лечения определяется индивидуально, но не более 21 дня
Госсипол	Препарат обладает химиотерапевтической активностью в отношении различных штаммов ВПГ. Применяют при герпетическом кератите	Закапывают 0,1% раствор госсипола (в 0,07% растворе натрия бората) в конъюнктивальный мешок глаза по 1 капле 5–6 раз в сутки в течение 11–15 дней
ИФН- α -2b	Эффективен при поверхностных формах герпетического кератита	Используют раствор для закапывания при вирусных заболеваниях глаз

Его назначают или внутривенно капельно на физиологическом растворе в дозе 5–10 мг/кг массы через каждые 8 ч при тяжелых, генерализованных формах и при поражениях ЦНС, или внутрь (курс лечения 7–10 дней). Эффективны также цитарабин, видарабин, алпизарин, хелепин, бонафтон, рибавирин. При устойчивости к терапии ацикловиром назначают фоскарнет по 40 мг/кг внутривенно 3 раза в сутки.

В комплексную терапию больных с тяжелыми формами рецидивирующей ВПГ-инфекции наряду с этиотропными препаратами включают генно-инженерный ИФН для парентерального применения и иммуноглобулин с высоким титром анти-ВПГ-антител внутримышечно по 1,5–3 мл через день или ежедневно в течение 5–10 дней.

При герпетическом энцефалите должно быть как можно более раннее начато лечение — назначение ацикловира, кортикостероидных препаратов, а также симптоматических психотропных средств (с большой осторожностью). На фоне назначения нейролептиков у этих больных могут развиваться мутизм и кататонический ступор, а в дальнейшем аменция, приводящая к летальному исходу.

При герпетическом стоматите применяют бонафтон по 0,1 г 3–5 раз в сутки циклами по 5 дней с интервалом 1–2 дня. С целью дезинтоксикации, гипосенсибилизации и повышения защитных сил организма применяют натрия нуклеинат, антигистаминные препараты (димедрол, супрастин, диазолин и др.) в средних терапевтических дозах, кальция глюконат по 0,5–1 г 3 раза в сутки, витамины, особенно С и Р. При тяжелой форме заболевания, если оно осложнилось фузоспириллезом, назначают внутрь метронидазол или антибиотики широкого спектра действия. По показаниям применяют сердечно-сосудистые средства. Обязательная диета: размельченная высококалорийная витаминизированная пища, обильное питье. Местно в первые дни высыпаний назначают 0,5% бонафтоновую, 1–2% флореналевую или 2% теброфеновую мазь. Эти пре-

параты накладывают на всю слизистую оболочку после предварительной обработки ее протеолитическими ферментами, 0,2% раствором дезоксирибонуклеазы, характеризующейся противовирусным и очищающим от некротических тканей действием, а также антисептиками или отварами трав (ромашки, шалфея, чая).

При герпетических поражениях глаз местно применяют 5'-2-дезоксисуридин в виде капель и мази и целый ряд других препаратов. Необходимо отметить, что в лечении герпетических кератитов появился оптимистический прогноз после разработки и внедрения препарата ацикловир. Лечение поверхностных форм герпетических кератитов при своевременном назначении ацикловира эффективно практически у 100 % больных. К сожалению, далеко не всегда этиотропное лечение назначается своевременно, а рецидивы герпетического кератита приводят к вовлечению в процесс глубоких отделов роговицы и сосудистого тракта глаза, к более тяжелому поражению глаза, деструкции роговицы. У этой группы больных лечение должно быть многоплановым, с оптимальной комбинацией противогерпетических, противовоспалительных и других средств. Герпетический кератит является одной из основных причин для проведения кератопластики с лечебной целью.

Профилактика. *Неспецифическая профилактика:* при высыпаниях на половых органах — использование презервативов при половых контактах (предпочтительнее временный отказ от половой жизни). При высыпаниях на губах, герпетическом стоматите — ограничение тесных контактов заболевших с детьми, не болевшими ранее. Основной способ профилактики генерализованной герпетической инфекции, герпетических менингитов и энцефалитов — выявление и коррекция иммунодефицитных состояний.

Специфическая профилактика рецидивов хронической герпетической инфекции проводится убитой культуральной герпетической вакциной не менее чем через 2 нед. после купирования рецидива (при офтальмогерпесе — не менее чем через 3 нед.). По 0,2 мл официального раствора вакцины вводится внутрикожно в кожу плеча 1 раз в 4 дня, всего 5 инъекций; желательно на 2-й день перерыва вводить внутривенно или подкожно 250 000—500 000 ЕД ронколейкина (препарат рекомбинантного ИЛ-2) с целью неспецифической стимуляции клеточного звена иммунитета. После курса вакцинации необходим перерыв, затем курс повторяют. Вероятность устойчивой ремиссии длительностью 5 лет и более после двух курсов вакцинации — около 60 %.

3.3.2. Герпетическая инфекция, вызванная вирусом 3-го типа

3.3.2.1. Ветряная оспа

Определение. Ветряная оспа (herpes varicella-zoster) — вирусное заболевание, характеризующееся умеренно выраженной общей интоксикацией, доброкачественным течением, везикулезной экзантемой, длительной персистенцией вируса в виде латентной инфекции, при активации которой (чаще после 60 лет) протекает в виде опоясывающего лишая.

Эпидемиология. Ветряная оспа распространена во всех регионах мира. Источником инфекции является человек, больной ветряной оспой или опоясывающим герпесом. Заразный период начинается за 1—2 сут до появления сыпи и заканчивается через 4 дня после появления последних ее элементов. Пути передачи инфекции: воз-

душно-капельный, контактный, трансплацентарный. Индекс контагиозности для лиц без иммунитета составляет 0,9—1,0. Заражение может наступать на большом расстоянии, вирус легко распространяется с током воздуха по вентиляционной системе, через коридоры, с этажа на этаж. В широтах с умеренным климатом пик заболеваемости приходится на зиму и раннюю весну. Ветряной оспой болеют в основном дети в возрасте 5—9 лет (около 50 %). Около 10 % заболеваний приходится на лиц старше 15 лет.

Патогенез. Воратами инфекции являются слизистые оболочки верхних дыхательных путей. Выраженных изменений в области ворот инфекции не отмечается. Вероятно, здесь происходит репликация и первичное накопление вируса, затем он по лимфатическим путям проникает в кровь. Вирус ветряной оспы обладает также тропизмом к нервной ткани и способен поражать головной мозг, межпозвоночные ганглии. В более редких случаях возможно поражение внутренних органов (печень, легкие, ЖКТ). Возбудитель ветряной оспы в высокой концентрации содержится в содержимом пузырьков. После стихания острых проявлений первичной инфекции вирус длительно сохраняется в организме в виде латентной инфекции. Предполагают, что вирус накапливается в задних корешках спинного мозга и спинномозговых ганглиях, где и сохраняется в латентном состоянии.

Клиника. Инкубационный период продолжается от 10 до 21 дня, наиболее часто — 14—17 дней. Продромальный (начальный) период продолжается не более суток (реже 1—2 дня), характеризуется недомоганием, небольшой слабостью, снижением аппетита, субфебрильной температурой тела. В большинстве случаев продромальный период остается незамеченным. У отдельных больных в это время может появляться розеолезная или пятнисто-папулезная сыпь, которая сохраняется в течение нескольких часов.

Период высыпания характеризуется повышением температуры тела до 38—38,5 °С. Реже возможно повышение температуры до 39—40 °С, в некоторых случаях заболевание может протекать на фоне нормальной температуры. Как правило, повышенная температура тела сохраняется весь период высыпаний. Симптомы интоксикации выражены умеренно. Сыпь при ветряной оспе может появляться на любом участке кожи туловища, конечностей, головы. Элементы сыпи появляются не одновременно, а отдельными толчками с промежутками в 24—48 ч, что обеспечивает характерный для ветряной оспы полиморфизм сыпи.

Общее количество элементов сыпи у некоторых больных существенно различается, чаще колеблется от 20 до 70 элементов. Каждое появление сыпи сопровождается подъемом температуры тела, обеспечивая тем самым неправильный характер температурной кривой.

Характерным для экзантемы при ветряной оспе является распространение сыпи на лицо после ее появления на туловище и конечностях, распространение сыпи на волосистую часть головы и ее обычное отсутствие на ладонях и подошвах. Одновременно с кожными высыпаниями у 25 % больных появляется сыпь на слизистых оболочках (энантема). Энантема располагается на слизистых оболочках полости рта, конъюнктиве, у девочек даже на слизистых оболочках половых органов. Элементы сыпи на слизистых оболочках быстро прорываются, образуются небольшие поверхностные язвочки (эрозии) (рис. 3.8 — см. цветную вклейку).

Лечение. При нетяжелом течении ветряной оспы лечение больных ограничивается смазыванием пораженных участков кожи 1% спиртовым или водным раствором бриллиантового зеленого для подсушивания элементов и предотвращения импетигнизации. При среднетяжелых формах назначается перорально ацикловир по 20 мг/кг

4 раза в сутки, что способствует сокращению сроков заболевания. При тяжелых формах заболевания возможно назначение ацикловира внутривенно по 5–12 мг/кг 3 раза в сутки на физиологическом растворе в течение 5–7 дней.

Профилактика. *Неспецифическая профилактика* ветряной оспы — как при респираторной инфекции: больные ветряной оспой изолируются до 5-го дня с момента появления последних элементов сыпи (в стационаре либо на дому); дети из детских коллективов, контактировавшие с больным ветряной оспой либо опоясывающим лишаем, разобщаются с 10-го до 21-го дня с момента контакта (преимущественно, изолируются на дому).

Специфическая профилактика — не разработана.

3.3.2.2. Опоясывающий лишай

Эпидемиология. Опоясывающий лишай (herpes zoster) возникает у лиц, ранее перенесших ветряную оспу. Наиболее часто болеют лица пожилого возраста, заболеваемость в возрасте 60–80 лет составляет 0,5–1 % случаев. У детей до 10 лет заболевание не регистрируется. В редких случаях, при наличии иммунодефицита, заболевание возникает повторно.

Патогенез, клиника. Реактивация вируса в нервной системе, вызванная падением интенсивности иммунитета к вирусу в зрелом и пожилом возрасте, приводит к опоясывающему лишаю, который характеризуется интенсивным болезненным зудом в месте характерной везикулезной сыпи, охватывающей несколько участков тела. Локализация боли и сыпи соответствует пораженным нервам (чаще — межреберным) и имеет опоясывающий характер. Зуду предшествует интенсивная боль в пораженных участках в течение 2–3 дней. Поражения на коже проходят в течение 3–5 дней (иногда — до месяца), само заболевание длится 10–15 дней.

Лечение. При лечении данной группы больных назначают ацикловир по 0,8 г внутрь 5 раз в сутки в течение 7–10 сут или метисазон 20 мг/кг в 3 приема после еды в течение 6–7 дней. Для ускорения регресса высыпаний и профилактики импетигинизации, некротизации, изъязвлений местно применяют мазь ацикловира, дезоксирибонуклеазу, интерфероновую мазь, анилиновые красители, фукорцин.

При тяжелом течении, генерализации инфекции ацикловир вводят внутривенно по 10–12 мг/кг на физиологическом растворе 3 раза в сутки в течение 7–10 дней. При устойчивости к терапии ацикловиром назначают фоскарнет по 40 мг/кг внутривенно 3 раза в сутки.

У пожилых пациентов дозу ацикловира рекомендовано снижать до 7,5 мг/кг.

Профилактика. Мер *неспецифической профилактики* опоясывающего лишая не существует. *Специфическая профилактика* также не разработана.

3.3.3. Герпетическая инфекция, вызванная вирусом 4-го типа

Определение. Инфекционный мононуклеоз представляет собой группу заболеваний, вызываемых вирусом Эпштейна—Барр, характеризуются лихорадкой, генерализованной лимфаденопатией, тонзиллитом, гепатоспленомегалией, типичными изменениями гемограммы, протекают в острой и латентной форме.

Этиология. Вирус Эпштейна—Барр обладает тропизмом к В-лимфоцитам человека. В настоящее время доказана этиологическая роль вируса Эпштейна—Барр в развитии инфекционного мононуклеоза, лимфомы Беркитта, назофарингеальной карциномы и некоторых других лимфом у лиц с ослабленным иммунитетом. Как и другие герпесвирусы, может длительное время внутриклеточно персистировать в организме человека.

Эпидемиология. Инфекции, вызванные вирусом Эпштейна—Барр, имеют повсеместное распространение и встречаются во всех странах мира.

Источником инфекции являются больные различными формами заболевания и вирусоносители. Заражение осуществляется при тесном контакте. Заболевание малоконтагиозно. Пути передачи инфекции: воздушно-капельный, контактно-бытовой, трансплацентарный, гемотрансфузионный, половой. Инфицирование в развивающихся странах происходит преимущественно в возрасте до 3 лет. В развитых странах инфицирование происходит в более старшем возрасте, 50 % лиц старше 15 лет не имеют специфических антител. Заболевание регистрируется преимущественно в виде спорадических случаев, характерна сезонность заболевания с подъемами весной и осенью.

Патогенез. Воротами инфекции является рото- и носоглотка. При попадании со слюной вирус Эпштейна—Барр внедряется в лимфоидные образования в месте входных ворот и регионарные лимфатические узлы, где происходит его первичная репликация. После первичной репликации вирус гематогенным (лимфогенным) путем попадает в периферические лимфатические узлы, печень, селезенку и другие органы, содержащие лимфоретикулярную ткань. Длительное персистирование вируса в организме обуславливает возможность формирования хронического мононуклеоза и реактивации инфекции при ослаблении иммунитета.

Клиника. Инкубационный период составляет 5–20 дней, в некоторых случаях может продолжаться до 30–45 дней. Заболевание, как правило, начинается остро, с появления высокой температуры тела, умеренно выраженных симптомов интоксикации, боли в горле, сопровождающихся увеличением шейных лимфатических узлов, затруднением носового дыхания. К концу первой недели разворачивается полная клиническая картина заболевания: к нарастающим симптомам поражения рото- и носоглотки присоединяются гепатоспленомегалия, полилимфаденопатия, изменения в крови. В более редких случаях заболевание начинается постепенно.

Основной симптомокомплекс при инфекционном мононуклеозе включает следующие ведущие симптомы заболевания, встречающиеся у 90–100 % больных: лихорадка, лимфаденопатия с обязательным поражением шейных лимфатических узлов (рис. 3.9 — см. цветную вклейку), поражение носоглоточной и нёбных миндалин, гепатомегалия, спленомегалия, гематологические изменения.

Поражение рта и глотки является постоянным симптомом инфекционного мононуклеоза и наблюдается уже на 2–3-й день болезни. Нёбные миндалины значительно увеличиваются, почти соприкасаясь между собой. При осмотре определяется их яркая гиперемия. Поверхность нёбных миндалин покрыта рыхлыми, бугристыми налетами, которые сохраняются до 1–1,5 нед. Типичным проявлением инфекционного мононуклеоза является поражение носоглоточной миндалины, что клинически сопровождается заложенностью носа, сдавленностью голоса и характерным храпящим дыханием.

Увеличение печени и селезенки наблюдается с первых дней болезни, достигая максимума к 5–10-му дню заболевания, и сохраняется от 1 до 2–3 мес. Гепатомегалия сопровождается повышением (в 1,5–2 раза) активности аминотрансфераз, реже — небольшой желтушностью кожи и склер.

У 3–15 % больных наблюдается экзантема, которая имеет пятнисто-папулезный или розеолезный характер, реже сыпь может быть петехиальной. Появление сыпи часто наблюдается при лечении ампициллином (рис. 3.10 — см. цветную вклейку).

Закономерными для инфекционного мононуклеоза являются изменения крови: лейкоцитоз ($9-15 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофилез с палочкоядерным сдвигом, умеренное повышение СОЭ, обязательное наличие атипичных мононуклеаров, число которых к концу 1-й недели может достигать 50 %. Мононуклеарная реакция, как правило, исчезает в течение 2–3 нед. от начала заболевания.

В последние годы выделяют хроническую форму мононуклеоза. В большинстве случаев длительное персистирование возбудителя инфекционного мононуклеоза в организме проходит бессимптомно. Однако у некоторых больных появляются клинические симптомы: длительное повышение температуры тела, головная боль, общая слабость, быстрая утомляемость, нарушения сна, миалгия, лимфаденопатия, пневмония, увеиты, фарингиты, диарея, гепатоспленомегалия, экзантема.

Помимо инфекционного мононуклеоза вирус Эпштейна—Барр вызывает злокачественные новообразования, являющиеся самостоятельными нозологическими формами. К таким болезням относится лимфома Беркитта и назофарингеальная карцинома.

Лимфома Беркитта — недифференцированная В-клеточная лимфома, поражающая ткани, не относящиеся к лимфатической или ретикулоэндотелиальной системам. Заболевают преимущественно дети старшего возраста и молодые мужчины, болезнь характеризуется появлением внутрибрюшинных опухолей. Кроме того, нередко находят лимфаденопатию или болезненные конгломераты под нижней челюстью. Заболевание встречается в отдельных странах Африки и Азии.

Назофарингеальная карцинома — злокачественное опухолевое образование носоглотки, которое встречается среди мужского населения в Китае.

С вирусом Эпштейна—Барр связывают и ряд лимфоидных новообразований у лиц с ослабленным иммунитетом и ВИЧ-инфицированных (волосатая лейкоплакия языка, ряд других лимфоидных образований полости рта, карцинома околоушной железы, рак тимуса, эпителиальный рак печени, карцинома шейки матки).

Диагностика. Диагноз заболевания устанавливается при наличии характерных признаков заболевания: лихорадка, поражение ротоглотки, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, характерные изменения в формуле крови — увеличение лимфоцитов не менее 15 % по сравнению с возрастной нормой и появление в крови атипичных мононуклеаров.

Для подтверждения диагноза проводят вирусологические (преимущественно в научных исследованиях) и серологические исследования (ИФА с определением класса антител), а также серологические исследования с целью выявить гетерофильные антигены к эритроцитам различных животных (барана, лошади, быка и др.).

Лечение. Эффективная этиотропная терапия данного заболевания не разработана. Применение в ранние сроки инфекционного мононуклеоза ацикловира способствует прекращению выделения вируса Эпштейна—Барр. Однако такая терапия существенно не влияет на течение болезни. При развитии гнойной ангины пациентам назначаются β -лактамные антибиотики (цефалоспорины, комбинированные β -лактамы типа уназина, амоксиклава), макролиды в возрастных дозах.

Профилактика. Профилактика не разработана.

3.3.4. Герпетическая инфекция, вызванная вирусом 5-го типа

Определение. ЦМВ-инфекция — широко распространенная вирусная инфекция, характеризующаяся необычайно широким спектром клинико-патогенетических вариантов — от бессимптомного течения до тяжелых генерализованных форм с поражением внутренних органов и ЦНС. Возможна трансплацентарная передача вируса с внутриутробным поражением плода.

Этиология. ЦМВ относится к семейству *Herpesviridae*, роду *Cytomegalovirus*. Диаметр вириона около 180–300 нм, вирус содержит ДНК. В настоящее время описаны три штамма вируса, имеющие этиологическое значение для человека. ЦМВ термолabile: утрачивает инфекционные свойства при 10–20-минутном нагревании до 56 °С, при комнатной температуре вирус сохраняется до 2 нед. Плохо сохраняется в замороженном состоянии. УФО полностью инактивирует вирус через 7 мин.

Эпидемиология. Заболевания, вызываемые ЦМВ, относятся к антропонозным вирусным инфекциям. ЦМВ-инфекция широко распространена в человеческой популяции. В зависимости от региона, социально-культурного уровня от 50 до 100 % взрослого населения инфицировано ЦМВ. Меньший уровень зараженности зарегистрирован в Европе, Австралии и Северной Америке, более высокий — в менее развитых странах Африки и Юго-Восточной Азии. Инфицированность детей, посещающих детские дошкольные учреждения, составляет 25–80 %. В развивающихся странах к 18 годам заражается до 99 % детей. В развитых странах эта цифра составляет 50 %. Чувствительными к инфицированию ЦМВ к своему репродуктивному возрасту остаются около 45 % женщин с высоким социально-экономическим статусом и 15 % — с низким. Около 1 % новорожденных в США заражено ЦМВ. В развивающихся странах этот процент выше. При исследовании умерших детей (новорожденных и раннего возраста) генерализованная цитомегалия обнаруживается у 5–15 % общего числа обследованных и локализованная — у 10–30 %.

Резервуаром и источником инфекции является только больной человек или вирусоноситель. Будучи инфицированным, человек остается вирусоносителем в течение всей жизни, чаще всего это латентное персистирование вируса. Вирус может выделяться во внешнюю среду со слюной, молоком, мочой, испражнениями, семенной жидкостью, секретом шейки матки.

Пути передачи инфекции: воздушно-капельный, контактно-бытовой (контакт с секретами и экскретами, оседающими на игрушках, предметах обихода), половой (ЦМВ-инфекция является универсальной профессиональной болезнью проституток и мужчин-гомосексуалистов), трансплацентарный от матери к плоду, парентеральный (при трансплантации почек и при переливании крови инфицированного донора).

Патогенез. Особенности патогенеза ЦМВ-инфекции являются:

- возможность инфицирования широкого круга органов и тканей, включая клетки нервной ткани, костного мозга, лимфатических узлов, печени, легких, ЖКТ, гениталий, клеток крови;
- способность после первичного инфицирования переходить в латентную стадию инфекции с последующей возможной реактивацией при состояниях, связанных с иммунной супрессией.

Клиника. Инкубационный период неизвестен, т. к. чаще ЦМВ-инфекция протекает в латентной форме, а клинически выраженные формы болезни возникают после воздействия какого-либо фактора риска.

ЦМВ-инфекция характеризуется разнообразием клинических проявлений, однако у иммунокомпетентных индивидуумов заболевание протекает, как правило, клинически бессимптомно. В редких случаях картина напоминает инфекционный мононуклеоз, клинические симптомы которого невозможно отличить от мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна—Барр. Около 10 % всех случаев инфекционного мононуклеоза обусловлено ЦМВ.

Наиболее тяжелые поражения наблюдаются у пациентов с иммунодефицитом и у новорожденных. ЦМВ способен персистировать в организме хозяина в латентном состоянии после острой инфекции. Реактивация возможна при развитии иммунной супрессии, что сопровождается репликацией вируса в эпителии протоков почек, секреторных железах и его экскрецией со спермой, слюной, влагалищным отделяемым, грудным молоком.

Диагностика. Диагноз может быть подтвержден выделением вируса из клинического материала или 4-кратным повышением титров антител. Для выделения вируса используют культуры фибробластов эмбриона и культуры клеток человека. Для выявления антител применяют РСК, РПГА, РИФ, а также ELISA.

Лечение. Для противовирусной терапии ЦМВ-инфекций могут использоваться ганцикловир, валацикловир, фоскарнет и цидофовир. Однако до настоящего времени многие аспекты терапии (оптимальные режимы, комбинирование препаратов, время начала лечения) остаются неясными.

Этиотропная терапия проводится при тяжелых формах заболевания, поражениях ЦНС и лицам с признаками иммунодефицита.

Ганцикловир разрешен для лечения ЦМВ-ретинита у пациентов с иммунодефицитом, а также при ЦМВ-колите, ЦМВ-эзофагите, ЦМВ-гепатите и ЦМВ-менингоэнцефалите. Он может улучшать состояние при ЦМВ-пневмонии у больных СПИДом и реципиентов солидных органов, но в то же время малоэффективен при пневмонии у реципиентов костного мозга. Для повышения эффективности в этих случаях его необходимо сочетать с иммуноглобулином.

В связи со значительной заболеваемостью и летальностью при симптоматической врожденной ЦМВ-инфекции ганцикловир может применяться для лечения новорожденных, но только при точном установлении диагноза. На основании имеющихся данных можно судить о том, что фармакокинетика, эффективность и токсичность ганцикловира у детей сходны с таковыми у взрослых.

Лечение ганцикловиром обычно проводят в два этапа: индукция и поддерживающая терапия. В этих случаях больным назначается ганцикловир по 5 мг/кг внутривенно на физиологическом растворе (доза вводится в течение 1 ч) 2 раза в сутки в течение 2–3 нед. В последующем при необходимости переходят на поддерживающую терапию: 6 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки 5 раз в неделю. Поддерживающая терапия необходима для большинства пациентов с иммунодефицитом, особенно со СПИДом. Если во время поддерживающей терапии происходит рецидив ЦМВ-инфекции, необходим повторный курс индукции.

Пероральный ганцикловир используется в основном для поддерживающей терапии ЦМВ-ретинита (при умеренно выраженной инфекции), однако при этом чаще наблюдаются рецидивы по сравнению с внутривенной поддерживающей терапией.

Для уменьшения системной токсичности применяют инъекции ганцикловира (а также фоскарнета и цидофовира) в стекловидное тело или внутриглазные импланты ганцикловира и фоскарнета, которые достаточно эффективно контролируют течение

ретинита и значительно улучшают качество жизни у пациентов, не переносящих системную терапию. К осложнениям этого вида терапии относятся кровотечение, инфекции, изменение рефракции зрения и отслойка сетчатки. Кроме того, наблюдались вовлечение в инфекционный процесс другого глаза и даже генерализация ЦМВ-инфекции.

Эффективность противовирусной терапии следует оценивать клинически и вирусологически, перед началом терапии необходимо исследовать образцы крови и мочи на присутствие нуклеиновой кислоты вируса (ПЦР-диагностика) и затем повторять исследование каждую неделю.

Кроме ганцикловира при его непереносимости или неэффективности применяют фоскарнет: 60 мг/кг в виде 2-часовой внутривенной инфузии 3 раза в сутки в течение 2 нед. Далее назначается поддерживающая доза 90–120 мг/кг 1 раз в сутки в виде 2-часовой внутривенной инфузии. Продолжительность поддерживающей терапии определяется клиническим течением заболевания, возможно пожизненно.

Профилактика. Профилактика не разработана.

3.3.5. Инфекции, вызванные вирусом герпеса 6-го типа

Определение. Вирус герпеса 6-го типа открыт в 90-х годах прошлого века. Вызываемые им заболевания детально не описаны. В настоящее время с вирусом герпеса 6-го типа связывают такие заболевания, как фатальные интерстициальные пневмонии новорожденных и инфекционные розеола. Кроме того, вирус способен вызывать латентную инфекцию, активация которой у лиц с иммунодефицитом, преимущественно у больных после трансплантации органов, приводит к развитию системных инфекций.

Клиника. Инфекционная розеола (псевдокраснуха, внезапная экзантема) — наиболее известная форма герпетической инфекции, вызванной вирусом герпеса 6-го типа. Инкубационный период составляет 5–15 дней. Заболевание начинается остро, с повышения температуры тела до 39–40 °С, которая может сопровождаться судорогами. Несмотря на высокую температуру, ребенок остается активным. Какие-либо катаральные явления отсутствуют. К 3-му дню болезни возможно появление спленомегалии, увеличиваются шейные и заушные лимфатические узлы. Как правило, на 3–4-й день болезни температура тела литически снижается. В это же время у 1/3 части больных на груди, животе, конечностях появляется пятнистая (пятнисто-папулезная) сыпь. Сыпь сохраняется от нескольких часов до 1–2 дней.

Диагностика заболевания основывается на типичных клинических проявлениях: лихорадка в отсутствие катаральных явлений с последующим появлением экзантемы на фоне снижения температуры тела. Лабораторное подтверждение диагноза в настоящее время для большинства клиник недоступно.

Лечение. Этиотропной терапии не разработано.

Профилактика не разработана.

3.3.6. Инфекции, вызванные вирусом герпеса 7-го типа

Определение. Вирус герпеса 7-го типа открыт в 1990 г., относится к подсемейству β -герпесвирусов, характеризуется медленным ростом на CD4-лимфоцитах человека, которые имеют клеточные рецепторы к этому вирусу.

Патогенез. Обнаруживается в периферической крови и слюне человека. Очень часто у людей с герпесвирусом 7-го типа выделяют и герпесвирус 6-го типа. Вирус герпеса 7-го типа является возможной причиной синдрома хронической усталости, некоторых лимфопролиферативных заболеваний, эритемы новорожденных.

Диагностика. С целью лабораторной диагностики применяется ПЦР, ИФА.

Лечение. Симптоматическое.

Профилактика не разработана.

3.3.7. Инфекции, вызванные вирусом герпеса 8-го типа

Определение. Открытый в 1994 г. герпесвирус человека 8-го типа (HHV-8) относится к семейству γ -герпес вирусов, вызывающих медленно развивающиеся инфекции. Впервые геномные последовательности вируса были обнаружены у больных саркомой Капоши на всех стадиях развития болезни, поэтому первоначально вирусный агент и был обозначен как вирус, ассоциированный с саркомой Капоши. Антитела к вирусу HHV-8 по разным серодиагностическим исследованиям выявляются у 86–100 % больных с идиопатической саркомой Капоши.

Некоторые области генома HHV-8 имеют гомологию с вирусом Эпштейна—Барр и другими вирусами герпеса.

Для инфекции HHV-8 характерной является способность переходить в латентную стадию с последующей возможностью реактивации при состояниях, связанных с иммуносупрессией.

Эпидемиология. Инфицированность HHV-8 наиболее высокая у ВИЧ-инфицированных людей (75–84 %). Однако антитела к HHV-8 определяются не только у вышеупомянутых больных, но и у здоровой части населения (до 28 %), причем максимум выявляемости антител приходится на сексуально активный возраст. Помимо полового пути передачи, возможны и другие, в частности парентеральный.

Патогенез. В настоящее время HHV-8 определен как новый трансформирующий вирус человека, способствующий развитию злокачественного перерождения клеток. Установлено, что HHV-8 является этиологическим агентом, провоцирующим развитие одной из форм первичной лимфомы. Последняя представляет собой развивающуюся у больных вирусом иммунодефицита неходжкинскую лимфому. Кроме того, HHV-8 ассоциируется с поликлональной многоочаговой болезнью Каслмана (лимфопролиферативное заболевание) и провоцирует развитие такого злокачественного заболевания, как саркома Капоши.

Лечение. Этиотропной терапии не разработано.

Профилактика не разработана.

3.4. Арбовирусные лихорадки

Определение. Арбовирусы — экологическая группа вирусов, передающихся преимущественно трансмиссивным путем восприимчивым позвоночным кровососущими членистоногими.

Этиология. Большинство арбовирусов принадлежит к семействам *Togaviridae* (род *Alphavirus*), *Bunyaviridae* (род *Nairovirus*, *Phlebovirus*, *Bunyavirus*), меньшее количество — к семействам *Reoviridae* (род *Orbivirus*), *Filoviridae* (род *Filovirus*), *Flaviviridae* (род *Flavivirus*), *Picornaviridae* (род *Cardiovirus*).

Арбовирусы инактивируются детергентами и жирорастворителями (этиловый эфир, хлороформ, формалин, дезоксихолат натрия), УФО, γ -облучением, изменением pH, прогреванием свыше 56 °C; хорошо сохраняются в замороженном, высушенном и в лиофилизированном состоянии.

Эпидемиология. Большинство арбовирусных инфекций являются природно-очаговыми зоонозами, однако среди них встречаются и такие, которые способны передаваться от человека к человеку.

Распространены арбовирусные болезни преимущественно в экваториальном, субэкваториальном, тропическом и субтропическом поясах. Заражение чаще происходит в сельской местности, однако некоторые инфекции зарегистрированы и в городах. Источниками инфекции для арбовирусов чаще всего являются больной человек, отдельные виды млекопитающих и птиц, специфическими переносчиками — комары, клещи, мошки, мокрецы, москиты. Преобладание того или иного специфического переносчика, а также того или иного вируса зависит от природных условий. Так, сочетание высокой температуры и повышенной влажности (экваториальный пояс) является оптимальным условием для циркуляции вирусов, передаваемых в основном комарами, а также москитами и мокрецами. Оптимальные температурные условия имеются там на протяжении всего года, но наличие продолжительного сухого периода (условия субэкваториального пояса) послужили причиной адаптации вирусов к некоторым видам комаров, пик которых наблюдается во время сухого сезона.

В условиях тропического пояса, с появлением зимнего периода наблюдается уменьшение числа циркулирующих здесь вирусов, связанных с комарами, и увеличение числа вирусов, адаптированных к клещам. В субтропическом поясе за счет увеличения зимнего периода число арбовирусов, связанных с комарами, продолжает уменьшаться, а количество арбовирусов, связанных с клещами, — увеличиваться. В условиях умеренного пояса существование стойких очагов возможно за счет адаптации вирусов к иксодовым клещам и позвоночным животным. Для большинства арбовирусных заболеваний характерна сезонность, которая, как правило, связана с сезонным увеличением количества специфических переносчиков. Необходимо также отметить, что вспышки заболеваемости среди людей обычно следуют за увеличением заболеваемости животных в природных очагах.

Распространение арбовирусов на значительные территории связано с миграцией населения, с возможностью переноса инфицированных членистоногих воздушным транспортом, приспособлением некоторых арбовирусов к перелетным птицам.

Наиболее характерный для арбовирусов механизм передачи — трансмиссивный (инокуляционный путь). После укуса кровососущим членистоногим инфицированным человеком или животного, при условии достаточной интенсивности вирусемии, вирус с кровью во время кровососания попадает в кишечник членистоногого. При наличии благоприятных условий внешней среды вирус размножается в клетках эпителия кишечника, затем, проникнув через стенку кишечника в органы и ткани, накапливается в слюнном аппарате переносчика в количестве, достаточном для заражения позвоночного (это внешний инкубационный период, длится в среднем 1–3 нед.). При последующем укусе данным членистоногим восприимчивого позвоночного вируса, содержа-

щийся в слюне, при кровососании попадает в рану. Членистоногим арбовирусы, как правило, не приносят никакого вреда и могут сохраняться в них на протяжении всей жизни. Кроме того, вирус у инфицированных клещей, а при отдельных инфекциях и у комаров может передаваться трансвариально, что способствует поддержанию вирусной популяции в природе.

Передача арбовирусов может осуществляться и другими путями: аспирационным (воздушно-капельным и воздушно-пылевым), контактным (при гемоконтакте, через загрязненные колющие и режущие предметы), фекально-оральным.

Клиника. В клинической картине можно выделить симптомы интоксикации, полиартралгии, экзантемы, симптомы поражения нервной системы (энцефалит, менингит), геморрагический синдром. В связи с этим с клинической точки зрения отдельно выделяют вирусные геморрагические лихорадки и вирусные заболевания с преимущественным поражением ЦНС.

Лихорадки, вызываемые арбовирусами, как правило начинаются внезапно, с повышение температуры тела до 38–40 °С, появления озноба, слабости, интенсивной головной боли, ретроорбитальной боли, фотофобии, боли в мышцах (максимальной в поясничной области), иногда — тошноты, рвоты, потери аппетита, боли в эпигастриальной области, нарушений стула. При осмотре лицо и шея больных гиперемированы, сосуды склер инъецированы. Лихорадка чаще всего двухфазная. Первая волна обычно держится в течение 2 сут, затем она падает, возможно даже до нормальной или субнормальной, а через 2 дня вновь повышается и держится 3 дня. Температура снижается, чаще всего литически. Может появляться сыпь (чаще в первые 3 дня) макулезного, макулопапулезного типа, локализованная преимущественно на туловище. Сыпь, как правило, проходит бесследно.

Поражение суставов характеризуется артралгией, припухлостью околосуставных тканей, суставным выпотом. Артралгия может наблюдаться в различных суставах: в мелких (суставы кистей, лучезапястные, голеностопные, коленные, локтевые суставы) и крупных (коленные, тазобедренные, локтевые, лучезапястные — при карельской лихорадке), функция пораженных суставов часто значительно ограничена. Прогноз благоприятный, артралгия может сохраняться несколько месяцев, даже лет, но деформации суставов, как правило, не наблюдается. Лабораторные данные: ревматоидный фактор и антинуклеарные антитела в крови отсутствуют; в синовиальной жидкости моноциты и макрофаги.

Диагностика. Применяются серологические методы исследования (РСК, РН, РТГА) парных сывороток, в которых должно быть нарастание титра антител к вирусным антигенам. Из методов экспресс-диагностики используют ИФА, «ловушечный» ИФА со специфическими IgM, а также ПЦР с обратной транскриптазой.

3.4.1. Лихорадка Западного Нила

Синонимы: энцефалит Западного Нила, западонильский энцефалит.

Этиология. Возбудитель относится к семейству *Flaviviridae*, роду *Flavivirus*, комплексу японского энцефалита.

Вирус инактивируется под действием эфира, дезоксихолата, 0,2% формалина, нагреванием до 56 °С (в течение 30 мин). Хорошо сохраняется в высушенном и замороженном виде.

Эпидемиология. Зона распространения: Африка, Индия, Израиль, Франция, южные районы бывшего СССР (Армения, Азербайджан, Казахстан, Молдавия, Таджикистан, Туркмения, Астраханская, Одесская, Омская области).

Источник инфекции: больной человек, птицы (вороны, голуби, представители водно-околоводного комплекса). Специфические переносчики — комары *C. univittatus*, *C. antennatus*, *C. theileri*, *Mansonia metalica*, *C. vishnui*, *C. molestus*.

Пик заболеваемости наблюдается ранней весной и в летне-осенний сезон. Заболевание регистрируется преимущественно у сельских жителей и у работников животноводческих хозяйств.

Механизм передачи возбудителя — трансмиссивный.

Вирус вызывает повреждение эндотелия сосудов, обладает нейротропными свойствами. В организме человека персистирует до 1–2 мес. и более.

Клиника. Инкубационный период составляет от 2 дней до 2–3 нед., чаще 3–6 дней. Характерные симптомы: интоксикация, экзантема.

В большинстве случаев характеризуется наличием лихорадки, часто с суставной, головной, мышечной болью, лимфаденопатией, макулопапулезной сыпью, однако течение, как правило, доброкачественное. Иногда данное заболевание протекает в форме менингита и энцефалита, при этом часто бывает летальный исход. Описаны летальные случаи заболевания с синдромом гепатита.

Лечение. Этиотропной терапии не разработано, применяется симптоматическая и патогенетическая терапия.

Профилактика. В масштабе государства — борьба с комарами. Индивидуальная профилактика — использование репеллентов, противомоскитных сеток и пологов для защиты от укусов комаров. Специфическая профилактика — не разработана.

3.4.2. Лихорадка Росс-Ривер

Синонимы: эпидемический полиартрит, лихорадка реки Росс.

Этиология. Возбудитель относится к семейству *Togaviridae*, роду *Alphavirus*, комплексу Семлики.

Эпидемиология. Зона распространения: Австралия, Индонезия, Новая Гвинея, острова Фиджи, Кука, Американский Самоа и Южная Океания.

Резервуар вируса среди позвоночных не установлен, им могут быть птицы, кенгуровые, антитела широко распространены среди млекопитающих. Специфические переносчики — комары *A. vigilax*, *A. polynesiensis*, *A. normanensis*, *C. anulirostris*, *Anopheles amictus* и *Mansonia uniformis*.

Заболеваемость регистрируется круглогодично, пик в апреле — июне.

Клиника. Инкубационный период 7–11 дней. Характерные симптомы: полиартралгия, экзантема.

Заболевание начинается остро, с появления артралгии (95 % случаев), боль чаще всего локализуется в межфаланговых, пястно-фаланговых, лучезапястных и коленных суставах; суставы стоп, локтевые и плечевые суставы поражаются реже. Характерны также тендовагинит и припухлость околосуставных тканей. Одновременно, чуть раньше или чуть позже симптома артралгии появляется макулопапулезная сыпь (в 50 %). Возможны головная боль, астения, миалгия, тошнота, рвота, болезненность и опухание лимфатических узлов, явления энцефалита.

Прогноз благоприятный.

Лечение. Этиотропной терапии не разработано, применяется симптоматическая и патогенетическая терапия.

3.4.3. Лихорадка Синдбис

Этиология. Возбудитель относится к семейству *Togaviridae*, роду *Alphavirus*, комплексу западного энцефаломиелита лошадей.

Эпидемиология. Зона распространения: Африка, Северная Европа, Австралия, Юго-Восточная Азия. Источник инфекции: больной человек, птицы. Специфические переносчики — комары *C. univittatus*, *C. antennatus*, а также другие виды.

Клиника. Инкубационный период — менее недели. Характерна пятнистая сыпь, которая появляется на туловище и распространяется на конечности, мышечная и суставная боль (по типу мигрирующего полиартрита, чаще поражаются мелкие суставы кистей и стоп, лучезапястные, голеностопные, коленные и локтевые суставы), возможны лихорадка (невысокая), менингеальный синдром. Сыпь проходит в течение недели, при этом пятна постепенно переходят в папулы, затем в везикулы.

Прогноз благоприятный. Вспышки заболевания часто возникают одновременно со вспышками лихорадки Западного Нила.

Лечение. Этиотропной терапии не разработано, применяется симптоматическая и патогенетическая терапия.

3.4.4. Лихорадка Майяро

Этиология. Возбудитель относится к семейству *Togaviridae*, роду *Alphavirus*, комплексу Семлики.

Эпидемиология. Зона распространения: Бразилия, Колумбия, Панама, о. Тринидад, джунгли. Источник инфекции: больной человек, ящерицы, обезьяны. Специфические переносчики — комары *Mansonia venezuelensis*, *P. albipes*, *P. ferox*, *Haemagogus*, *Culex*, *Sabethes*.

Клиника. Характеризуется сочетанием лихорадки (до 7 дней), озноба, диареи, боли в суставах и экзантемы.

Прогноз благоприятный, с полным выздоровлением.

Лечение. Этиотропной терапии не разработано, применяется симптоматическая и патогенетическая терапия.

3.4.5. Лихорадка О'Ньонг-Ньонг

Этиология. Возбудитель относится к семейству *Togaviridae*, роду *Alphavirus*, комплексу Семлики.

Эпидемиология. Зона распространения: саванная зона от Сенегала на западном побережье Африки до Мозамбика — на восточном. Специфические переносчики: основной — комар *A. funestus*, дополнительный — *An. gambiae*.

Клиника. Характерны общелихорадочные симптомы, артрит и сыпь. Длительность заболевания от 3 до 7 дней.

Прогноз, как правило, благоприятный.

Лечение. Этиотропной терапии не разработано, применяется симптоматическая и патогенетическая терапия.

3.4.6. Карельская лихорадка

Синоним: болезнь Окельбо.

Этиология. Возбудитель, вирус Edsbyn 5/82, относится к семейству *Togaviridae*, роду *Alphavirus*, комплексу западного энцефалита лошадей.

Эпидемиология. Зона распространения: Карелия, Смоленская, Волгоградская области России, Финляндия, Швеция, Норвегия. Источник инфекции: больной человек, птицы. Специфические переносчики — комар *A. communis* и некоторые другие виды, мошки, мокрецы. Заболевание регистрируется в летне-осенний период. Вирус длительно персистирует в организме.

Клиника. Характерные симптомы: полиартралгия, экзантема. Экзантема может предшествовать (за 1–2 дня) поражению суставов, может появляться одновременно или через 1–2 дня после поражения суставов. Сыпь обильная, макулезного характера, до 10 мм в диаметре, не склонна к слиянию, располагается по всему телу. В последующем макулы переходят в папулы, а некоторые из них сменяются везикулами. Симптомы интоксикации чаще всего не выражены. Артралгия чаще наблюдается в крупных суставах (коленные, тазобедренные, локтевые, лучезапястные), могут поражаться и другие суставы.

Лечение. Этиотропной терапии не разработано, применяется симптоматическая и патогенетическая терапия.

Профилактика. *В масштабе государства* — борьба с комарами. *Индивидуальная профилактика* — использование репеллентов, противомоскитных сеток и пологов для защиты от укусов комаров. *Специфическая профилактика* — не разработана.

3.4.7. Москитная лихорадка

Синонимы: лихорадка Паппатачи, трехдневная лихорадка, солдатская болезнь, собачья болезнь, флеботомус-лихорадка, летний грипп, летняя инфлюэнца, москитка, солнечная лихорадка, климатический гастроэнтерит, болезнь Пика, болезнь Пима и т. д.

Этиология. Возбудители сицилийской и неаполитанской москитных лихорадок относятся к семейству *Bunyaviridae*, роду *Phlebovirus*.

Вирусы малоустойчивы, при температуре 60 °С инактивируются в течение 10 мин. Длительно сохраняются в замороженном состоянии.

Эпидемиология. Зона распространения: Европа, Азия, Центральная и Южная Америка, Африка (в пределах распространения переносчика *Phlebotomus papatasi*). Источник инфекции: больной человек, возможно, птицы, собаки, крысы и другие грызуны. Специфические переносчики — москиты *Phlebotomus papatasi*.

Заболеваемость характеризуется сезонностью, подъем заболеваемости отмечается с мая по сентябрь. Эпидемии наблюдаются во время войн и стихийных бедствий.

Механизм передачи возбудителя — трансмиссивный.

Патогенез. Основные изменения наблюдаются в поперечнополосатых мышцах, мелких кровеносных сосудах, нервной системе.

Клиника. Инкубационный период составляет от 3 до 9 дней, чаще — 3–5 дней. Характерные симптомы: интоксикация, экзантема. Болезнь начинается остро, с появления озноба, высокой температуры тела, интенсивной головной боли (чаще в височной и лобной областях), боль в глазных яблоках, глазницах, сильной боли в икроножных и поясничных мышцах, выраженной гиперемии лица, слизистой оболочки зева и инъекции склер. Характерен симптом Пика: ограниченная инъекция сосудов наружного угла склер в виде треугольника, обращенного вершиной к зрачку. Экзантема макулезного типа, могут быть уртикарные элементы, а также везикулярная энантема на мягком нёбе. При тяжелом течении у некоторых больных может развиваться серозный менингит.

В крови лейкопения, лимфопения, анэозинофилия, моноцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево.

Лечение. Этиотропной терапии не разработано, применяется симптоматическая и патогенетическая терапия.

Профилактика. *Неспецифическая профилактика*: борьба с выплодом комаров; использование репеллентов, противомоскитных сеток и пологов для защиты от укусов комаров.

Специфическая профилактика: используется эмбриональная формализированная вакцина или сухая вакцина из аттенуированных штаммов вируса, адаптированных к куриным вибрионам. Эти вакцины применяются накожно скарификационно, однократно за 2 мес. до начала эпидемического сезона.

3.4.8. Лихорадка Тягиня

Этиология. Возбудитель относится к семейству *Bunyaviridae*, роду *Bunyavirus*, антигенному комплексу калифорнийского энцефалита.

Эпидемиология. Зона распространения: страны Западной и Восточной Европы, Восточной Африки, северные области Сибири, Дальнего Востока. Источник инфекции: больной человек, зайцы-русаки, ежи, лисы, кабаны, косули, кролики, свиньи, крупный рогатый скот, собаки, лошади, возможно, белки и ондатры. Специфические переносчики — 13 видов комаров, преимущественно рода *Aedes*.

Клиника. В 71 % случаев лихорадка Тягиня протекает как гриппоподобное заболевание, в 23 % — как бронхопневмония, в 6 % — с менингеальным синдромом. Имунная прослойка среди взрослого населения, проживающего на эндемичной территории, варьирует в широких пределах — от 2 до 90 %.

Лечение. Этиотропной терапии не разработано, применяется симптоматическая и патогенетическая терапия.

3.4.9. Лихорадка Оропуш

Этиология. Возбудитель относится к семейству *Bunyaviridae*, роду *Bunyavirus*, комплексу Симбу.

Эпидемиология. Зона распространения: Центральная и Южная Америка. Источник инфекции: больной человек, ленивец; антитела найдены у обезьян. Специфические переносчики — мокрецы *Culicoides paraensis*, комары *C. quinquefasciatus*.

Клиника. Характеризуется наличием лихорадки, иногда с сыпью, болью в суставах и мышцах, головокружением, в ряде случаев — с синдромом менингита, тошнотой, рвотой, диплопией, фотофобией.

Прогноз благоприятный, исчезновение симптомов наступает обычно через 3–5 дней, реконвалесценция составляет 2–3 нед.

Лечение. Этиотропной терапии не разработано, применяется симптоматическая и патогенетическая терапия.

3.4.10. Иссык-кульская лихорадка

Этиология. Возбудитель относится к семейству *Bunyaviridae*, вирус Иссык-Куль.

Эпидемиология. Зона распространения: Южная Европа и Южная Азия (Таджикистан, Киргизстан, Казахстан, Малайзия, Узбекистан, Туркмения, о. Палван на Филиппинах, Вьетнам), Австралия, Африка. Источник инфекции: больной человек, летучие мыши, птицы; антитела найдены у домовых мышей. Специфические переносчики — комары *A. c. caspius*, *C. p. pipiens*, *An. hyrcanus*, клещи *Argas vespertilionis* и *I. vespertilionis*, слепни *Tabanus agrestis*.

Заболеваемость регистрируется с марта по октябрь, пик в июне — августе.

Механизмы передачи возбудителя: аспирационный, фекально-оральный, трансмиссивный

Клиника. Начало заболевания острое, температура тела повышается до 38–40 °С, появляется головная боль (94 % случаев), озноб (65 %), головокружение (51 %), гиперемия зева (48 %), мышечная боль, тошнота, рвота (31 %), кашель (25 %), насморк, боль в животе, сыпь (14 %), фотофобия, слезотечение, боль в глазах (11 %).

Прогноз благоприятный, летальных исходов не зарегистрировано, реконвалесценция длительная, 1–1,5 мес.

Лечение. Этиотропной терапии не разработано, применяется симптоматическая и патогенетическая терапия.

3.4.11. Лихорадка Татагине

Этиология. Возбудитель относится к семейству *Bunyaviridae*.

Эпидемиология. Зона распространения: зона дождевых лесов Западной, Центральной и Восточной Африки. Источник инфекции — больной человек. Специфические переносчики — комары *C. in sp.* и *Anopheles in sp.* Сезонность: наивысшая активность вируса в начале дождевого периода. Среди местного населения болеют в основном дети.

Клиника. Характерным симптомом является сыпь.

Лечение. Этиотропной терапии не разработано, применяется симптоматическая и патогенетическая терапия.

3.4.12. Лихорадка Тамды

Этиология. Возбудитель относится к семейству *Bunyaviridae*, негруппированному комплексу, вирус Тамды.

Эпидемиология. Зона распространения: Средняя Азия, Кавказ. Источник инфекции: больной человек, грызуны, насекомоядные, мелкие хищники, домашние и дикие копытные, птицы, рептилии. Специфические переносчики: клещи *H. a. asiaticum*, *H. a. caucasicum*, *H. a. marginatum*, *H. a. anatolicum*, *R. turanicus*, *Haemaphysalis concinna*.

Лечение. Этиотропной терапии не разработано, применяется симптоматическая и патогенетическая терапия.

3.4.13. Колорадская клещевая лихорадка

Этиология. Возбудитель относится к семейству *Reoviridae*, роду *Orbivirus*.

Вирус инактивируется при нагревании. Длительно сохраняется в высушенном состоянии.

Эпидемиология. Зона распространения: штаты США — Айдахо, Невада, Вайоминг, Орегон, Нью-Йорк, Монтана, Юта, Колорадо, а также юго-запад Канады. Источник инфекции: больной человек, белки, бурундуки, суслики, дикообразы. Специфические переносчики — клещи *D. andersoni*, *D. occidentalis*, *D. parumapterus*, *D. albopictus*, *D. variabilis*, *Haemophysalis leporispalustris*, аргасовые клещи *Otobius lagophilus*.

Сезонность: заболеваемость регистрируется с февраля по ноябрь, пик в мае — июне.

Механизм передачи возбудителя — трансмиссивный.

Патогенез. Вирус поражает эритро-, нормобласты и другие клетки костного мозга (как результат, в крови несколько недель циркулируют инфицированные эритроциты), обладает дермато- и нейротропностью. В организме вирус сохраняется длительно, от 2 до 4 нед.

Клиника. Инкубационный период составляет от 1 до 14 дней, чаще 3–6 дней. Характерные симптомы: интоксикация, экзантема. Начало заболевания острое, с появления лихорадки, озноба, головной, ретроорбитальных и мышечных боли, гиперестезии кожи, тошноты, рвоты, фотофобии. Лихорадка, как правило, двухфазная, первая волна длится около 2 сут, затем наступает нормализация температуры тела, а затем через 2 дня она вновь повышается и держится 3 дня. Возможны также менингоэнцефалит, перикардит, миокардит, поражение легких, кровоточивость, орхит, сыпь. Сыпь макулезного или макулопапулезного характера, локализуется преимущественно на туловище. В крови выраженная лейкопения, тромбоцитопения.

Прогноз благоприятный, но с длительной реконвалесценцией. Часто наблюдается двухволновое течение.

Диагностика. Инфицированные эритроциты выявляют методом иммунофлюоресцентного окрашивания мазка крови.

Лечение. Этиотропной терапии не разработано, применяется симптоматическая и патогенетическая терапия.

Профилактика. Вакцинация: применяется убитая очищенная вакцина из мозга мышей-сосунков.

3.4.14. Лихорадка долины Сырдарьи

Этиология. Возбудитель относится к семейству *Picornaviridae*, роду *Cardiovirus*, комплексу энцефаломиокардита.

Эпидемиология. Зона распространения — Казахстан. Специфические переносчики: клещи *D. daghestanicus* и *H. asiaticum*. Заболевание регистрируется в летний период.

Клиника. Инкубационный период около 5–7 дней. Начало заболевания острое, температура тела повышается до 39–40 °С, появляется озноб, слабость, головная боль, на коже конечностей, груди, живота — обильная полиморфная розеолезно-петехиальная сыпь.

Прогноз благоприятный.

Лечение. Этиотропной терапии не разработано, применяется симптоматическая и патогенетическая терапия.

3.4.15. Лихорадка чикунгунья

Этиология. Возбудитель — вирус чикунгунья (пер. «та, которая скручивает»), относится к семейству *Togaviridae*, роду *Alphavirus*.

Эпидемиология. Зона распространения: Африка (Танзания, Зимбабве, ЮАР, Мозамбик, Уганда), Юго-Восточная Азия (Индия, Таиланд, Мьянма), Индонезия, Малайзия, Филиппины. Источник инфекции: больной человек, обезьяны, не исключено участие летучих мышей, грызунов, диких птиц. Специфические переносчики — комары (во время городских эпидемий — комар *A. aegypti*, в сельских местностях — другие виды комаров). Существует возможность механического переноса вируса клопами.

Клиника. Инкубационный период составляет 1–3 дня. Характерные симптомы: полиартралгия, экзантема.

Заболевание начинается остро, с повышения температуры тела, появления сильной боли в суставах, миалгии, ретроорбитальной боли, светобоязни, гиперемии конъюнктив, возможна тошнота, боль в животе, потеря аппетита. На 2–3-й день болезни либо с самого начала заболевания появляется макулопапулезная сыпь, лимфаденопатия. Иногда возникают петехии и носовые кровотечения. Лихорадочный период длится от 2 до 7 дней. В крови может быть лейкопения, тромбоцитопения, повышение активности АСТ, уровня С-реактивного протеина. Исход, как правило, благоприятный. Период реконвалесценции может быть продолжительным; так, суставная боль может сохраняться несколько месяцев.

Лечение. Этиотропной терапии не разработано, применяется симптоматическая и патогенетическая терапия.

Профилактика. Разработана живая вакцина, но клинические испытания она пока не прошла.

3.5. Арбовирусные заболевания с преимущественным поражением ЦНС

Для большинства энцефалитов, вызываемых арбо- и аренавирусами, характерно наличие продрома, который проявляется лихорадкой, головокружением, болью в горле, одышкой. Затем присоединяются интенсивная головная боль, которая резко усиливается при движениях головы, тошнота, рвота (нередко бывает многократной, упорной), светобоязнь, менингеальные симптомы (ригидность затылочных мышц, симптомы Кернига, Брудинского и др.). При развитии более глубоких неврологических нарушений появляется сонливость, спутанность сознания, в тяжелых случаях возможна кома. Характерны тремор, симптомы поражения черепно-мозговых нервов, моно- и гемипарезы, утрата брюшных рефлексов, дисфагия, симптомы поражения лобных долей. Возможны эпилептические припадки, очаговая неврологическая симптоматика. В СМЖ обнаруживают повышенный цитоз (максимум 1000–2000 клеток в 1 мкл) с преобладанием лимфоцитов (но на ранней стадии болезни могут преобладать нейтрофилы), содержание белка повышено, но, как правило, не превышает 45 мг/л, содержание глюкозы обычно в пределах нормы, жидкость прозрачная, вытекает под давлением.

Диагностика аналогична диагностике арбовирусных лихорадок.

3.5.1. Шотландский энцефаломиелит овец

Синоним: «вертячка» овец.

Этиология. Возбудитель относится к семейству *Flaviviridae*, роду *Flavivirus*.

Эпидемиология. Зона распространения: северная Англия, Ирландия. Источник инфекции: мышевидные грызуны (ленная мышь), землеройка, возможно, заяц, барсук, благородный олень, косуля, белая куропатка, больной человек. Специфические переносчики — клещи *I. ricinus*. Механизм передачи возбудителя — трансмиссивный.

Заболевание чаще регистрируется среди ветеринаров, мясников, фермеров, лабораторных работников.

Клиника. Заболевание может протекать в виде гриппоподобного симптомокомплекса, нередко с двухволновым течением, а также в виде нетяжелого менингоэнцефалита.

Лечение. Этиотропной терапии не разработано, применяется симптоматическая и патогенетическая терапия.

Профилактика. Вакцинация: применяется формоловая вакцина.

3.5.2. Японский энцефалит

Синонимы: иошиварская простуда, летний энцефалит, энцефалит В, летне-осенний комариный энцефалит.

Этиология. Возбудитель относится к семейству *Flaviviridae*, роду *Flavivirus*, комплексу японского энцефалита.

Вирус инактивируется при воздействии эфира, дезоксихолата натрия, высоких температур (при 56–60 °С погибает в течение 30 мин). Хорошо сохраняется при низких температурах, в лиофилизированном виде.

Эпидемиология. Зона распространения: Япония, Китай, Корейский полуостров, Вьетнам, Таиланд, Непал, Индия, Индонезия, Малайзия, Филиппины, Шри-Ланка, Пакистан, Приморский край России, о. Гуам и Торрес. Источник инфекции: птицы, домашние животные, прежде всего свиньи и лошади, больной человек. Специфические переносчики — комары рода *Culex*, *Aedes*, *Anopheles*, *Armigeres*, *Mansonia*, возможно клещи *I. putus* и *I. signatus*, *Haemaphysalis japonica*.

Заболеваемость в Японии, на Корейском полуострове, в КНДР, Приморском крае России регистрируется в апреле — октябре, с максимумом в июле — сентябре, в странах Юго-Восточной Азии она регистрируется в течение всего года. Заболеваемость несколько выше среди сельского населения.

Механизм передачи возбудителя — трансмиссивный.

Патогенез. Очаговая неврологическая симптоматика, вероятно, обусловлена сосудистыми реакциями, которые связывают с опосредованным влиянием вируса на сосуды. В результате их проницаемость повышается, развиваются нарушения микроциркуляции, отек, кровоизлияния. Эти изменения наблюдаются не только в нервной системе, но и в других органах и тканях.

Клиника. Инкубационный период составляет от 5 до 15 дней. Клиническая картина варьирует от бессимптомных (чаще всего) и общелихорадочных форм до синдрома энцефалита. Заболевание начинается с появления лихорадки, головной боли, рвоты, в дальнейшем могут присоединяться симптомы поражения ЦНС (менингеальные, очаговые). Характерны ранние нарушения сознания, расстройства психики (неадекватное поведение, галлюцинации). Часто регистрируют воспалительные изменения в легких, гепатоспленомегалию, нарушения сна по летаргическому типу. Из черепно-мозговых нервов чаще поражаются лицевой и глазодвигательные нервы, возможно поражение блуждающего нерва, ствола мозга, шейного отдела спинного мозга (вялые парезы мышц шеи и плечевого пояса), пирамидной системы (спастические парезы и параличи). Иногда наблюдается петехиальная сыпь. Летальность составляет от 20 до 50 %. Период реконвалесценции длительный, часто сопровождается легкой очаговой симптоматикой и изменениями психики.

Лечение. Этиотропной терапии не разработано, применяется симптоматическая и патогенетическая терапия.

Профилактика. *Неспецифическая профилактика*: борьба с выплодом комаров; использование репеллентов, противомоскитных сеток и пологов для защиты от укусов комаров.

Специфическая профилактика: используется высокоочищенная инактивированная мозговая вакцина (три дозы вакцины вводятся на 1, 8, и 31-е сутки либо на 1, 8, и 15-е сутки; в первом случае титр протективных антител несколько выше); в Китае используются также живые вакцины.

3.5.3. Западный энцефаломиелит лошадей

Этиология. Возбудитель относится к семейству *Togaviridae*, роду *Alphavirus*, комплексу энцефаломиелита лошадей.

Вирус инактивируется УФО (за 15–20 мин), высокими температурами (при 60 °C — через 10 мин). Хорошо сохраняется при низких температурах, в высушенном виде.

Эпидемиология. Зона распространения: США (территория, расположенная к западу от р. Миссисипи), Канада (к югу от 53° с. ш.), Аргентина, Южный Уругвай, Гайана, Бразилия, Мексика, Куба. Источник инфекции: птицы, млекопитающие, в т. ч. летучие мыши, амфибии, рептилии. Специфические переносчики — комары *C. tarsalis*, *C. quinquefasciatus*, *Culiseta melanura*, *A. dorsalis*, *A. uniformatus*.

Характерна сезонность — июль — октябрь. Заболевание чаще регистрируется у сельских жителей. Чаще болеют дети до 2 лет.

Механизм передачи возбудителя — трансмиссивный.

Патогенез. Характерны некрозы паренхимы хвостатых и чечевидных ядер, коры больших полушарий, висцеролатеральных ядер зрительного бугра.

Клиника. Инкубационный период составляет от 4 до 21 дней, чаще 5–10 дней. Клиническая картина варьирует от бессимптомных (чаще всего) и общелихорадочных форм до энцефалита с летальным исходом. Часто выражен продромальный период (сонливость, головная боль, нарушение функции ЖКТ). Заболевание начинается остро, с возникновения лихорадки (часто неправильной формы), интенсивной головной боли, боли в мышцах, тошноты, рвоты, менингеального синдрома. Очаговая симптоматика появляется, как правило, рано. Нередко наблюдаются тонические и клонические судороги, обильное потоотделение с неприятным запахом. Остаточные явления нечасты. У грудных детей высок риск двигательных нарушений и умственной отсталости. В крови выраженная лейкопения, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ. В СМЖ цитоз приобретает лимфоцитарный характер только через 3–5 дней после начала заболевания. Летальность от 3 до 7 %.

Лечение. Этиотропной терапии не разработано, применяется симптоматическая и патогенетическая терапия.

Профилактика. *Неспецифическая профилактика*: борьба с выплодом комаров; использование репеллентов, противомоскитных сеток и пологов для защиты от укусов комаров.

Специфическая профилактика: двукратная вакцинация формоловой вакциной населения, проживающего в эндемичных регионах, а также лошадей.

3.5.4. Восточный энцефаломиелит лошадей

Синоним: восточно-американский энцефаломиелит.

Этиология. Возбудитель относится к семейству *Togaviridae*, роду *Alphavirus*, комплексу энцефаломиелита лошадей.

Вирус инактивируется УФО, высокими температурами (более 56 °С). Хорошо сохраняется при низких температурах в лиофилизированном виде.

Эпидемиология. Зона распространения: США (штаты Нью-Джерси, Флорида, Висконсин, Массачусетс, Миссури, Луизиана, Иллинойс), Канада (провинция Онтарио), Мексика, Куба, Панама, Сальвадор, Аргентина, Бразилия, Колумбия, Гайана, Доминиканская республика, о. Тринидад и Ямайка. Источник инфекции: птицы (воробьиные и водно-околоводного комплекса), грызуны, летучие мыши, черепахи, змеи. Специфические переносчики — комары *Culiseta melanura*, *A. sollicitans*, *A. vexans*, *A. taeniorhynchus*, *Psorophora confinnis*, комплекс *Culex*.

Для заболевания характерна сезонность — конец лета и начало осени. Заболевание регистрируется основном среди сельского населения, чаще болеют дети.

Механизм передачи возбудителя — трансмиссивный.

Патогенез. Напоминает патогенез западного энцефаломиелита лошадей, но отличается большей выраженностью патологических изменений, которые могут локализоваться во всех отделах головного и спинного мозга.

Клиника. Инкубационный период составляет от 5 до 10 дней. Клиническая картина варьирует от бессимптомных (чаще всего) и общелихорадочных форм до энцефалита с летальным исходом. Заболевание начинается остро, с появления лихорадки, головной боли, тошноты, рвоты, желудочно-кишечных расстройств. В дальнейшем присоединяются симптомы вовлечения ЦНС, судороги, спутанность сознания, параличи, кома. Часто наблюдаются остаточные явления (параличи, эмоциональная неустойчивость, психические расстройства). Летальность около 50–75 %.

Лечение. Этиотропной терапии не разработано, применяется симптоматическая и патогенетическая терапия.

Профилактика. *Неспецифическая профилактика*: борьба с выплодом комаров; использование репеллентов, противомоскитных сеток и пологов для защиты от укусов комаров.

Специфическая профилактика: двукратная вакцинация формоловой вакциной населения, проживающего в эндемичных регионах, а также лошадей.

3.5.5. Венесуэльский энцефаломиелит лошадей

Этиология. Возбудитель относится к семейству *Togaviridae*, роду *Alphavirus*, комплексу энцефаломиелита лошадей.

Вирус легко инактивируется детергентами и жирорастворителями (этиловый эфир, этиловый и бутиловый спирты, фенол, хлороформ), высокими температурами (при 60 °C — через 10 мин).

Эпидемиология. Зона распространения: Аргентина, Бразилия, Венесуэла, Гватемала, Гондурас, Колумбия, Коста-Рика, Мексика, Никарагуа, Перу, Сальвадор, Суринам, Тринидад, Эквадор, США (штаты Флорида, Техас), Панама, Бразилия, Перу. Источник инфекции: грызуны, лошади, мулы. Специфические переносчики — комары родов *Anopheles*, *Aedes*, *Culex*, *Mansonia*, *Psorophora*.

Механизмы передачи возбудителя: аспирационный (воздушно-капельным путем, т. к. вирус выделяется из слизи носа, глаз, рта, с мочой и калом), контактный (при попадании вируса на поврежденную кожу), трансмиссивный. Возможно заражение здоровых людей от больных, лабораторное заражение в результате вдыхания вирусного аэрозоля. Чаще болеют дети.

Патогенез изучен недостаточно.

Клиника. Инкубационный период составляет от 1 до 5 дней, чаще 1–3 дня. Заболевание, как правило, протекает как острая респираторная инфекция, с высокой температурой тела, катаральными явлениями со стороны верхних дыхательных путей, сильной головной и мышечной болью. Энцефалическая форма развивается редко и преимущественно у детей (в 4 % случаев, в то время как у взрослых — в 1 %). При развитии данной формы болезнь также начинается с появления лихорадки и головной боли, в дальнейшем присоединяется мышечная боль (максимальная в нижней половине тела) и различная неврологическая симптоматика. Заболевание может протекать очень тяжело, с параличами, потерей сознания, комой и развитием летального исхода; у 40–90 % инфицированных — в бессимптомной форме.

Лечение. Этиотропной терапии не разработано, применяется симптоматическая и патогенетическая терапия.

Профилактика. *Неспецифическая профилактика:* борьба с выплодом комаров; использование репеллентов, противомоскитных сеток и пологов для защиты от укусов комаров.

Специфическая профилактика: вакцинация живой вакциной населения, проживающего в эндемичных регионах и имеющего профессиональный контакт с лошадьми, а также лошадей. Имеющиеся вакцины малоэффективны. Рекомендуется изолировать всех заболевших, т. к. не исключается воздушно-капельный путь передачи заболевания.

3.5.6. Энцефалит Росио

Этиология. Возбудитель относится к семейству *Flaviviridae*, роду *Flavivirus*, комплексу японского энцефалита.

Эпидемиология. Зона распространения: Бразилия. Источник инфекции: природный резервуар среди позвоночных не выявлен, антитела найдены у птиц. Специфические переносчики неизвестны, возможно — комары *A. serratus*, *A. scapularis*.

Механизм передачи возбудителя — возможно, трансмиссивный.

Клиника. Заболевание длится до 30 дней. Клиника характеризуется симптомами тяжелого энцефалита. Летальность составляет 12 %.

Лечение. Этиотропной терапии не разработано, применяется симптоматическая и патогенетическая терапия.

3.5.7. Энцефалит Ильеус

Этиология. Возбудитель относится к семейству *Flaviviridae*, роду *Flavivirus*, комплексу японского энцефалита.

Эпидемиология. Зона распространения: Аргентина, Бразилия, Гватемала, Гондурас, Колумбия, Панама, о. Тринидад. Источник инфекции: птицы, больной человек. Специфические переносчики — комары родов *Aedes*, *Culex*, *Sabethes*, *Psorophora*, *Haemagogus*, *Trichoprosopon*.

Механизм передачи возбудителя — трансмиссивный.

Клиника. Клиническая картина варьирует от общелихорадочного синдрома до синдрома энцефалита.

Лечение. Этиотропной терапии не разработано, применяется симптоматическая и патогенетическая терапия.

3.5.8. Энцефалит Сент-Луис

Синоним: американский энцефалит.

Этиология. Возбудитель относится к семейству *Flaviviridae*, роду *Flavivirus*, комплексу японского энцефалита.

Вирус инактивируется высокими температурами (более 56 °C). Хорошо сохраняется при низких температурах, в высушенном виде.

Эпидемиология. Зона распространения: США (штаты Флорида, Техас, Теннесси, Иллинойс, Пенсильвания, Нью-Джерси, Огайо, Орегон, Колорадо, Канзас, Индиана, Калифорния и от р. Миссисипи до Канады), Южная Канада, Аргентина, Колумбия, Французская Гвиана, Мексика, Суринам, Тринидад, Тобаго, о. Ямайка. Источник инфекции: дикие птицы, летучие мыши, больной человек. Специфические переносчики — комары *C. tarsalis*, *C. pipiens quinquefasciatus*, *C. p. pipiens*.

Для заболевания характерна сезонность — летне-осенний период, максимальный подъем в августе — сентябре.

Механизм передачи возбудителя — трансмиссивный. Возможно контактное заражение здоровых людей от больных, а также лабораторное инфицирование.

Патогенез. Вирус поражает нервные клетки коры больших полушарий головного мозга, варолиева моста, базальных ганглиев, среднего, продолговатого, спинного мозга, при этом наблюдаются тяжелые изменения нервных клеток, возможна их гибель, сопровождающаяся разрастанием глии.

Клиника. Инкубационный период составляет от 4 до 21 дня, чаще 10–15 дней. Заболевание начинается остро, с появления лихорадки, головной боли, тошноты, рвоты, менингеального синдрома. В дальнейшем появляются спутанность сознания, головокружение, атаксия, нарушения речи, мочеиспускания, тремор. Менингеальные и очаговые симптомы появляются на 2–3-й день заболевания. Кома, параличи редки. Заболевание длится до 1–2 мес. Возможно молниеносное течение с летальным исходом. Остаточные явления в виде тремора и психических нарушений наблюдаются в 5 % случаев. Летальность составляет 7 %, у детей до 5 лет — 30 %.

Лечение. Этиотропной терапии не разработано, применяется симптоматическая и патогенетическая терапия.

Профилактика. *Неспецифическая профилактика:* борьба с выплодом комаров; использование репеллентов, противомоскитных сеток и пологов для защиты от укусов комаров.

Специфическая профилактика: вакцинация формоловой вакциной из мозга мышей населения, проживающего в эндемичных регионах. Вакцина имеет низкую иммуногенность.

3.5.9. Энцефалит Повассан

Этиология. Возбудитель относится к семейству *Flaviviridae*, роду *Flavivirus*, комплексу клещевого энцефалита.

Эпидемиология. Зона распространения: США (Нью-Йорк, Южная Дакота, Колорадо, Калифорния), южные районы Канады (Онтарио), Казахстан, Приморский край России. Источник инфекции: гудзонская бурундуковая белка, сурок, мышевидные грызуны, лисицы. Специфические переносчики — клещи *I. marxi*, *I. cookei*, *I. spinipalpus*, *D. andersoni*.

Заболеваемость регистрируется с мая по октябрь. Заболевание несколько чаще регистрируется у детей.

Механизм передачи возбудителя — трансмиссивный. Возможно контактное заражение здоровых людей от больных, а также лабораторное инфицирование.

Клиника. Инкубационный период до 10 дней, чаще — около недели. Заболевание протекает тяжело, часто остаются неврологические дефекты (50 % случаев). Летальность 10 %.

Лечение. Этиотропной терапии не разработано, применяется симптоматическая и патогенетическая терапия.

3.5.10. Энцефалит Рио-Браво

Этиология. Возбудитель относится к семейству *Flaviviridae*, роду *Flavivirus*, комплексу летучих мышей Дакара.

Эпидемиология. Зона распространения: США (Калифорния, Техас), Мексика. Источник инфекции — летучие мыши. Специфические переносчики неизвестны. Механизм передачи возбудителя — возможно, трансмиссивный. Возможно лабораторное заражение.

Клиника. Клиническая картина варьирует от лихорадки до менингита, энцефалита.

Лечение. Этиотропной терапии не разработано, применяется симптоматическая и патогенетическая терапия.

3.5.11. Калифорнийский энцефалит

Этиология. Семейство *Bunyaviridae*, род *Bunyavirus*, вирусы серогруппы Калифорния, вирусы Тривитатус, Ла Кросс, Джеймстаун-каньон, калифорнийского энцефалита, Инкоо, Тягиня и американского зайца.

Эпидемиология. Зона распространения: США, Канада, Африка, Евразия. Источник инфекции: кролики, белки, бурундуки. Специфические переносчики — комары родов *Aedes*, *Culex*, *Anopheles*, *Psorophora*, *Culiseta*, клещи *Hyalomma lasiophthalma*.

Заболеваемость увеличивается в период с июля по сентябрь. Заболевание чаще регистрируется у детей до 15 лет.

Механизм передачи возбудителя — трансмиссивный.

Клиника. Инкубационный период составляет от 3 до 7 дней. Клиническая картина заболевания варьирует от респираторноподобного заболевания с лихорадкой, фарингитом и другими симптомами до энцефалита. У детей до 1 года заболевание часто сопровождается судорогами. Летальность 0,5 %.

Лечение. Этиотропной терапии не разработано, применяется симптоматическая и патогенетическая терапия.

Профилактика. *Неспецифическая профилактика*: борьба с выводком комаров; использование репеллентов, противомоскитных сеток и пологов для защиты от укусов комаров.

Специфическая профилактика — не разработана.

3.5.12. Энцефалит долины Муррея

Синонимы: австралийский энцефалит, австралийская X-болезнь.

Этиология. Возбудитель относится к семейству *Flaviviridae*, роду *Flavivirus*, комплексу японского энцефалита.

Эпидемиология. Зона распространения: Австралия, Новая Гвинея, Индонезия. Источник инфекции: домашние и дикие животные, птицы, чаще водоплавающие. Специфические переносчики — комары *C. annulirostris*, *C. bitaeniorhynchus*, *A. normanensis*.

Механизм передачи возбудителя — трансмиссивный.

Клиника. Клиническая картина варьирует от бессимптомных форм (чаще всего) до энцефалита. Энцефалит характеризуется значительной тяжестью и остротой. Заболевание длится до 2–3 нед. Летальность колеблется от 20 до 70 %, в зависимости от формы заболевания.

Лечение. Этиотропной терапии не разработано, применяется симптоматическая и патогенетическая терапия.

3.5.13. Клещевой энцефалит

Определение. Клещевой энцефалит (КЭ), также известный как таежный энцефалит, сибирский энцефалит, дальневосточный энцефалит, русский энцефалит, весенне-летний энцефалит, двухволновая молочная лихорадка и др., — зоонозное вирусное заболевание, природно-очаговое, с трансмиссивной передачей, часто сопровождается развитием менингоэнцефалитического и энцефаломиелитического синдромов, приводящих к развитию симметричных вялых или спастических параличей и парезов скелетных мышц, преимущественно шеи и плечевого пояса, а также различных вариантов судорожного синдрома. Летальность при данном заболевании составляет до 25–30 %; высока частота стойких остаточных явлений и пожизненной инвалидизации переболевших.

Этиология. Возбудитель заболевания — флавивирус группы В, принадлежит к роду флавивирусов, семейству тогавирусов, экологической группе арбовирусов. Содержит РНК. Относительно устойчив во внешней среде: длительно (предположительно, в течение многих лет) выдерживает замораживание и высушивание. Тем не менее к нагреванию вирус малоустойчив: быстро инактивируется при комнатной температуре, нагревание до 60 °С убивает вирус за 20 мин, а кипячение — за 2 мин. Вирус также быстро погибает при воздействии обычных дезинфектантов (спирт, эфир, формалин и т. п.).

Различают три биологических варианта вируса: дальневосточный, центрально-европейский и возбудитель двухволнового менингоэнцефалита.

Эпидемиология. Основной резервуар и источник инфекции — клещи видов *Ixodes ricinus* (собачий клещ) и *Ixodes persulcatus* (таежный клещ). Дополнительный резервуар — разнообразные лесные млекопитающие (в основном, грызуны: еж, бурундук, полевая мышь, крыса, но также многие хищники, копытные) и птицы. Из сельскохозяйственных животных эпидемиологическое значение имеют козы, в меньшей степени — овцы и коровы. Заболевание является природно-очаговым; природные очаги заболевания совпадают с ареалами распространения вышеупомянутых клещей и поэтому имеют значительную географическую протяженность: зона темнохвойных лесов южной тайги, подтаежные хвойно-широколиственные леса и хвойно-мелколиственные леса умеренных широт.

Природные очаги КЭ имеются на территории России (с наибольшей заболеваемостью на территории Урала и Западной Сибири — до 60 случаев на 100 000 населения), Прибалтики, Республики Беларусь. В Дальневосточном регионе России, долгое время считавшемся гиперэндемичной по КЭ зоной, заболеваемость в настоящее время относительно невысока — 6,1–7,3 случаев на 100 000 населения, что, вероятно, объясняется грамотной реализацией комплекса профилактических мер. В целом по России ежегодно заболевает около 1000 человек.

Клещи в очагах заражаются при кровососании у инфицированных животных; через 5—6 дней концентрация вируса в клеще становится значительной, он распространяется по всем органам и тканям с особой концентрацией в ткани слюнных желез, кишечника, половых желез. Инфицированный клещ может при кровососании заражать здоровых животных и/или людей. Зараженный клещ способен передавать возбудителя КЭ потомству через половые клетки (трансовариально, истинный вертикальный путь передачи), а также трансфазно (т. е. все стадии роста и развития клеща — личинка, имаго, взрослая особь — сохраняют в себе возбудителя, ввиду чего заразны при кровососании). Возбудитель сохраняется в клеще в течение всего периода жизни клеща, т. е. до 2—4 лет. Именно в клещах возбудитель переживает зиму.

В инфицированных животных вирус КЭ сохраняется значительно более короткий срок — значимая вирусемия наблюдается в течение 3—15 дней, в зависимости от вида животных. Именно в это время вирус может появиться в молоке данных животных; при этом признаков заболевания у животных в это время еще не наблюдается. Кроме того, в это время происходит инфицирование клещей при кровососании.

Заболевание имеет четкую сезонность: новые случаи регистрируются с момента появления активности клещей, в умеренных широтах — с мая (в теплые годы — с апреля). Замечено, что подъем заболеваемости КЭ отмечается в то время, когда цветет мать-и-мачеха и начинают куковать кукушки. Дальневосточный вариант КЭ имеет четкую весенне-летнюю сезонность (с мая по сентябрь), ввиду чего и получил название весенне-летнего энцефалита. Центральноевропейский вариант имеет два пика заболеваемости: весенне-летний и осенний.

Процент пораженности клещей варьирует от очага к очагу и составляет от 1—5 до 15—20 % (в некоторых местах — до 40 %; в то же время есть очаги, где заражены единичные особи клещей). Заболеваемость КЭ имеет долгопериодические многолетние колебания, что связано с циклическими колебаниями численности клещей на данной территории из года в год.

Большинство заболевших (до 75 %) — городские жители в возрасте 20—40 лет, преимущественно мужчины. Это связано с особенностями их времяпровождения в теплый сезон года: массовые выезды на охоту, рыбалку, просто на отдых в лес, а также за грибами и ягодами. В последнее время значительно выросло количество заболевших КЭ владельцев усадеб и приусадебных участков, которые построили свои дома в лесной зоне либо на опушке леса. Клещи могут быть занесены в населенные пункты и жилища домашними животными, на одежде тех, кто был в лесу, с цветами. В этих случаях может заболеть человек, который не посещал лес.

Местные жители болеют сравнительно реже, чем приезжие, поскольку постоянные укусы клещей с инокуляцией низких доз возбудителя поддерживают у них некоторый уровень иммунитета.

КЭ можно также заразиться при питье инфицированного молока (преимущественно козьего), а также при раздавливании инфицированного клеща во время кровососания и втирании его остатков в ранку. Впрочем, количество дойных коз в настоящее время настолько уменьшилось, что алиментарный путь передачи КЭ нельзя считать значимым.

Различают три вида природных очагов: дикие (описаны выше), переходные (видовой состав носителей инфекции изменен благодаря деятельности человека) и синантропные (вторичные, антропоургические). В последнем случае роль резервуаров инфекции играют домашние сельскохозяйственные животные. С профилактической точки зрения важно, что границы природных очагов КЭ в точности совпадают с таковыми

Лайм-боррелиоза (системного клещевого боррелиоза), что связано с общностью резервуаров, переносчиков инфекции и путей передачи.

Патогенез. Вирус КЭ из места внедрения разносится лимфогенно и гематогенно, с током крови/лимфы заносится в ЦНС, где и поражает преимущественно мотонейроны передних рогов спинного мозга и базальных ядер полушарий и ствола головного мозга. При этом наблюдаются гибель нейронов, нейронофагия, пролиферация нейроглии. Менингеальная и менингоэнцефалитическая формы КЭ предположительно связаны с гематогенным распространением вируса, полиомиелитическая и полирадикулоневритическая формы — с лимфогенным. Возможно также прямое периневральное центростремительное распространение вируса непосредственно в вещество головного мозга по обонятельному тракту.

Отмечена значительная тропность вируса к нейронам шейных сегментов спинного мозга и их аналогам в бульбарных отделах продолговатого мозга (в основном, при этом заболевании определяется симптоматика поражения шейного утолщения спинного мозга).

Считается, что зона будущих нервно-мышечных поражений примерно соответствует сегменту, где произошло присасывание клеща (сегментарность поражений, объясняемая лимфогенным распространением вируса от места проникновения в соответствующие отделы спинного мозга). Нижние конечности, однако, при КЭ поражаются относительно редко (гораздо реже, чем наблюдается присасывание клещей в соответствующих зонах), что, вероятно, объясняется тропностью вируса к шейным и бульбарным мотонейронам, а также нейронам ретикулярной формации.

В нервных стволах при развитии полирадикулоневритической формы заболевания отмечается картина интерстициального неврита.

При алиментарном заражении в случае употребления инфицированного козьего молока вначале наблюдается первичная вирусемия с заносом вируса в различные внутренние органы и его размножением там (висцеральная фаза, соответствующая первой волне лихорадки). Вслед за этим развивается вторичная вирусемия с заносом инфекции в ЦНС и развитием менингоэнцефалита (соответственно, вторая волна лихорадки). Именно этим и объясняется двухволновое течение молочной лихорадки.

Вирус КЭ может интегрировать в клетку, вызывая латентную инфекцию (вирус не реплицируется, клинических проявлений нет), хроническую инфекцию (вирус реплицируется, вызывая клинические проявления заболевания с прогрессирующим, стабильным либо регрессирующим течением) и медленную инфекцию (вирус начинает реплицироваться после длительного инкубационного периода, вызывает постоянно и неуклонно прогрессирующее заболевание, неизбежно приводящее к летальному исходу). Репликацию латентного вируса могут вызвать внешние неблагоприятные факторы: физические и психические травмы, тяжелое интеркуррентное заболевание, аборт и роды, преждевременное физиотерапевтическое и/или курортное лечение и т. п.

Дальневосточный подвид вируса вызывает более тяжелый *восточный* вариант КЭ. Центральноевропейский подвид вируса и возбудитель двухволнового менингоэнцефалита вызывают более легкий *западный* вариант КЭ.

Клиника. Инкубационный период заболевания — от 1 до 30 дней, в среднем 7–14 сут.

Выделяют пять клинических форм болезни:

- 1) лихорадочная;
- 2) менингеальная;

- 3) менингоэнцефалитическая;
- 4) полиомиелитическая;
- 5) полирадикулоневритическая.

КЭ обычно протекает циклично: выделяют начальную фазу, или продром, протекающую с более или менее выраженными признаками общинтоксикационного синдрома, фазу неврологических расстройств с формированием различного рода поражений центральной и периферической нервной системы, и фазу исходов, в которой происходит восстановление части нарушенных функций мышц и ЦНС и формируются стойкие остаточные явления. Во многих случаях первая фаза (продром) может отсутствовать — заболевание начинается непосредственно с развития параличей, парезов и судорожного синдрома на фоне высокой лихорадки и значительной выраженности общинтоксикационного синдрома.

Для всех форм КЭ характерна своеобразная, нетипичная для вирусных инфекций картина крови: умеренный нейтрофильный лейкоцитоз (до 12 000—20 000 в 1 мкл), повышение СОЭ.

Лихорадочная форма. Встречается примерно у $\frac{1}{3}$ всех больных КЭ, чаще при западном варианте. Характерно острое начало: в первые же сутки лихорадка достигает максимума (38—40 °С), больного беспокоит выраженная общая слабость, головная боль, иногда — тошнота и рвота на высоте лихорадки; могут быть положительные менингеальные знаки, но ликвор всегда нормальный (явления менингизма). Отмечается гиперемия кожных покровов верхней половины туловища, плечевого пояса, шеи, лица (симптом капюшона), инъекция сосудов склер. Возможна мышечная боль. Выявляется гиперемия зева.

Течение лихорадочной формы наиболее благоприятное из всех клинических форм КЭ. Лихорадка сохраняется в течение 3—5 дней, после чего состояние больных быстро нормализуется.

Ввиду отсутствия каких-либо характерных особенностей клинической картины диагностика данной формы, в частности дифференцировка ее с тяжело протекающими ОРЗ (например, гриппом), сильно затруднена.

Менингеальная форма. Наиболее частая форма заболевания; более типична для западного варианта КЭ.

При данной форме после короткого (1—3 сут) продромального периода с клиникой лихорадочной формы либо без него развиваются типичные явления серозного менингита: головная боль (часто — интенсивная, разлитая), явления гиперчувствительности, тошнота, повторная либо многократная рвота. Выявляются положительные менингеальные знаки: ригидность затылочных мышц, симптомы Кернига, Брудзинского. Очаговой симптоматики нет. При люмбальной пункции ликвор вытекает под давлением (струей или частыми каплями), прозрачный или опалесцирующий, характерен умеренный (100—600 клеток в 1 мкл) лимфоцитарный плеоцитоз. В первые сутки заболевания цитоз может быть смешанного характера или даже нейтрофильным, однако к концу 1-й недели заболевания всегда становится типично лимфоцитарным. Уровень белка в ликворе нормальный либо незначительно повышен, уровень глюкозы остается нормальным. Характерна длительная персистенция изменений ликвора: не менее 2—3 нед., до нескольких месяцев, в т. ч. на фоне полного исчезновения менингеальной симптоматики и нормализации состояния и самочувствия больного. Длительность лихорадочного периода при данной форме КЭ — 7—14 сут.

Исход данной формы всегда благоприятный.

Менингоэнцефалитическая форма. Чаще встречается при восточном варианте КЭ, достигая в среднем 15 % (на Дальнем Востоке — 25–40 %).

При этой форме на фоне значительной выраженности общеинтоксикационного синдрома, высокой лихорадки и явлений менингита проявляется общемозговая и очаговая симптоматика, характерные для поражения вещества головного мозга.

Различают две формы менингоэнцефалита при КЭ: диффузный и очаговый.

При диффузном менингоэнцефалите в клинике преобладают общемозговые расстройства (бред, дезориентация, расстройства сознания вплоть до комы, а также генерализованный судорожный синдром различной выраженности вплоть до развития эпилептического статуса). Кроме того, наблюдается псевдобульбарная симптоматика: нарушения дыхания (периодическое дыхание типа Чейна—Стокса, Куссмауля и т. д.), сердечной деятельности, неравномерное снижение глубоких рефлексов, появление асимметричных патологических рефлексов, спастические парезы лицевых мышц и мышц языка, судорожные подергивания лицевой мускулатуры.

При очаговом менингоэнцефалите с поражением подкорковых ядер в белом веществе полушарий головного мозга развиваются центральные (спастические) парезы и параличи лицевой и скелетной мускулатуры на стороне поражения. При вовлечении в процесс ядер ствола головного мозга наблюдается альтернирующий (перекрестный) синдром: спастические парезы и параличи лицевой мускулатуры на стороне поражения, мышц туловища и конечностей — на стороне, противоположной поражению (капсулярные гемипарезы). Реже отмечаются центральные монопарезы, мозжечковая симптоматика. Возможно сочетание неврологической симптоматики и массивного желудочного кровотечения. Характерны поражения ядер черепно-мозговых нервов; наиболее часто поражаются ядра IX, X и XII нервов, что приводит к развитию пареза мягкого нёба, гнусавости голоса, смазанности речи, нарушению глотания, гиперсаливации, тахикардии.

У больных возможно развитие кожевниковской (на фоне постоянных гиперкинезов — общеэпилептические припадки с потерей сознания) и джексоновской (парциальные судорожные припадки — судороги какой-либо группы мышц с последующим распространением на соседние области) эпилепсии.

После стихания острых явлений менингоэнцефалита двигательные нарушения восстанавливаются в течение 2–3 мес.

Полиомиелитическая форма. Правильнее было бы называть эту форму «менингоэнцефалополиомиелитическая», поскольку у больных с данной формой КЭ практически всегда наряду с общеинтоксикационным синдромом имеются признаки менингита и очагового либо диффузного энцефалита. Наиболее тяжелая форма КЭ, встречается приблизительно у $1/3$ всех заболевших. Наиболее характерна для восточного варианта КЭ.

У многих больных с данной формой имеется продром продолжительностью 1–2 дня, в этот период отмечается высокая лихорадка, выраженная общая интоксикация, иногда — фебрильные подергивания отдельных мышц. Внезапно может появиться выраженная слабость либо онемение в какой-либо конечности либо группе мышц; в дальнейшем именно в этой конечности/группе мышц развиваются параличи и парезы.

По прошествии продромального периода разворачивается клиническая картина диффузного либо очагового менингоэнцефалита (см. выше). На этом фоне возникают параличи или парезы скелетных мышц, преимущественно — вялые (периферические). Обычно поражаются мышцы шеи, рук, плечевого пояса, поражения симметричны. Может наблюдаться ряд симптомов, описанных А. Г. Пановым: «свисающая на груди

голова (пациент не может удерживать голову из-за слабости шейной мускулатуры, она бессильно падает на грудь больного), «горделивая осанка» (чтобы не уронить голову на грудь, пациент вынужден «гордо» запрокидывать ее, отклоняясь назад плечевым поясом), «согбенная сутуловатая поза», а также приемы «туловищного забрасывания рук и запрокидывания головы» (поскольку из-за пареза мышц плечевого пояса больной не может поднять вверх руки, он вынужден забрасывать их, совершая бросковые движения всем туловищем).

Возможно сочетание полиомиелитических нарушений с пирамидными (проводниковыми) расстройствами, например вялые параличи мышц рук и спастические (центральные) — ног.

Обычно параличи и парезы формируются на 1—4-й день первой или второй лихорадочной волны (если их две). Формирование параличей и парезов продолжается вплоть до 7—12-го дня заболевания. При этом в первые дни заболевания больных нередко беспокоит выраженный болевой синдром. Преимущественная локализация боли — мышцы шеи, особенно по задней поверхности, а также надплечий и рук. Со 2—3-й недели заболевания развивается атрофия пораженных мышц.

В редких случаях отмечаются чисто полиомиелитические варианты КЭ, при которых развиваются только вялые парезы мышц шейно-грудной или шейно-плечевой локализации.

Возможны параличи и/или парезы дыхательных мышц (в т. ч. диафрагмы) с развитием одышки и дыхательной недостаточности.

Полирадикулоневритическая форма. Сравнительно редкая форма заболевания (2—4 % случаев). При этой форме на фоне общеинтоксикационного синдрома развиваются признаки поражения периферических нервов (невриты) в любом сочетании. При этом отмечаются боль по ходу пораженных нервных стволов, парестезии («ползание мурашек», «удары током»); в пораженных конечностях развиваются нарушения чувствительности по невритическому типу («перчатки», «носки»). Наблюдаются положительные симптомы натяжения нервных стволов (Ласега, Вассермана).

В дальнейшем развиваются вялые параличи мышц туловища и конечностей, иннервируемых пораженными нервными стволами. При этом развитие параличей/парезов нередко имеет восходящий характер (так называемый восходящий паралич Ландри): первыми поражаются мышцы ног, затем — туловища, потом — рук и плечевого пояса. «Восхождение» может начаться с мышц плечевого пояса, тогда в дальнейшем параличи распространяются на мышцы шеи, а затем — лицевую мускулатуру.

Двухволновой КЭ (двухволновая молочная лихорадка) обычно связывают с алиментарным инфицированием при употреблении зараженного молока (преимущественно, козьего) или приготовленных из него продуктов. Вначале появляется первая волна лихорадки продолжительностью 3—5 дней, затем наступает период апиреksии длительностью 3—8 дней, а потом — вторая волна лихорадки, на фоне которой развивается собственно энцефаломиелит с доброкачественным течением.

Молниеносная форма заболевания может приводить к смерти на 1—2-е сутки заболевания, до развития каких-либо характерных клинических проявлений КЭ.

Иногда КЭ приобретает хроническое и рецидивирующее течение. Имеется существенная разница в клинической картине западного и восточного вариантов КЭ. Западный вариант характеризуется более низкой летальностью, большей частотой стертых, субклинических форм. Клинически манифестный западный вариант чаще проявляется лихорадочной либо менингеальной формой. Лихорадочный период при западном

варианте продолжается дольше, чем при восточном (11 против 8–9 дней), выше вероятность развития хронических и рецидивирующих форм с прогрессирующим течением. Мозговой комы с параличами дыхательной мускулатуры и генерализованными судорогами при этом варианте почти никогда не бывает.

Прогноз заболевания зависит от клинической формы КЭ. При восточном варианте КЭ чаще встречаются менингоэнцефалитический и полиомиелитический варианты заболевания, процент стертых форм ниже, значительно выше летальность. При лихорадочной, менингеальной формах и двухволновой молочной лихорадке — всегда благоприятный. При менингоэнцефалитической и полиомиелитической формах — серьезный (летальность до 25–30 %, больше при восточном варианте заболевания). У реконвалесцентов длительно, иногда пожизненно сохраняются стойкие изменения ЦНС: эпилептиформные судороги, атрофии мышц с развитием органических контрактур, атаксия, деменция и т. д.

Диагностика. В типичных случаях клиническая диагностика нетрудна.

В начальной фазе КЭ приходится дифференцировать с гриппом и другими ОРЗ, а также с лептоспирозом, геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС), Лайм-боррелиозом, серозными менингитами иной этиологии.

В фазе неврологических расстройств КЭ необходимо дифференцировать с менингоэнцефалитами иной этиологии, полиомиелитом, комами различного генеза, острым нарушением мозгового кровообращения (по ишемическому либо геморрагическому типу), опухолями головного мозга, ботулизмом.

Наибольшую ценность из способов специфической диагностики представляет определение нарастания в динамике титра антител к вирусу КЭ. Для этого проводят забор крови непосредственно после поступления больного, на 3–4-й неделе заболевания и на 2–3-м месяце заболевания. Последнее необходимо, поскольку введение специфической сыворотки на ранних этапах заболевания (первые 5–7 дней) подавляет собственный антителогенез. Забор крови в поздние сроки значительно повышает количество положительных ответов. Используют РПГА, РА, РТГА, более чувствительный метод — ИФА. Диагностическим считается нарастание титра антител в 4 раза и более.

Вирусологическая диагностика (выделение вируса в культуре клеток либо путем заражения лабораторных мышей — сосунков) в клинике никогда не применяется.

Лечение. Все больные обязательно госпитализируются в стационар. Им назначается строгий постельный режим с почти полным ограничением двигательной активности, по крайней мере, до исчезновения признаков интоксикации. Показано, что такое ограничение режима положительно сказывается на течении заболевания и его исходе. Болевые раздражения должны быть сведены к минимуму; соответственно, при выраженном болевом синдроме больным необходимо адекватное обезболивание.

Питание больных должно быть богато витаминами В и С. С учетом антиоксидических и антиоксидантных свойств витамина С его суточная доза может достигать 600–1000 мг.

Этиотропная терапия КЭ

1. Противоэнцефалитный гомологичный донорский иммуноглобулин титрованный (титр специфических антител не менее 1:80) ежедневно по 3–12 мл в течение 3 дней, при тяжелой форме его вводят 2 раза в сутки в дозе 6–12 мл, в последующие дни — 1 раз в сутки. Вторая волна лихорадки требует повторного введения препарата.
2. Сывороточный иммуноглобулин: в первые сутки — 2 раза по 12 мл при тяжелом течении, по 6 мл — при среднетяжелом и по 3 мл — при легком. В последующие 2 дня препарат вводят внутримышечно однократно в дозе 3 мл.

3. Гомологичный полиглобулин вводят внутривенно однократно в дозе 60–100 мл.
4. Чем раньше начата терапия вышеупомянутыми иммунопрепаратами, тем лучше. Рекомендуется введение препаратов в первые 3 сут заболевания. Эффект от введения проявляется через 12–24 ч: самочувствие больных улучшается, температура тела снижается, явления менингоэнцефалита уменьшаются либо исчезают.
5. Рибонуклеаза (РНКаза) — ферментный препарат, приготовляемый из ткани поджелудочной железы крупного рогатого скота. Проникает через ГЭБ и задерживает размножение вируса в клетках ЦНС. Разводится изотоническим раствором натрия хлорида, вводится внутримышечно по 30 мг 6 раз в сутки в течение 4–5 дней. Перед первым введением проводят пробу на сенсибилизацию к чужеродному белку по Безредко.
6. Препараты рекомбинантного ИФН- α в невысоких (менее 100 000 МЕ на введение) дозах (обычно 50 000–100 000 ЕД/кг в сутки) однократно внутримышечно или подкожно.
7. Также используют индукторы эндогенного ИФН — амиксин, циклоферон, камедон, ларифан — в рекомендованных среднетерапевтических дозах (циклоферон 6–10 мг/кг внутримышечно по схеме, неовир 4–6 мг/кг внутримышечно 1 раз в 2 сут).

Патогенетическая терапия КЭ

1. Дезинтоксикационная терапия: используют внутривенные введения 5–10% раствора глюкозы, 5–10% раствора альбумина, солевых кристаллоидов, исходя из потребности больного в электролитах. В случае сохранения сознания показан дополнительный прием жидкости внутрь. При отеке мозга водный баланс в течение первых 2–3 дней отрицательный — на 20–25 мл/кг меньше потерь, далее — нулевой.
2. При менингоэнцефалитической, полиомиелитической и полирадикулоневритической формах обязательно назначение глюкокортикоидов. Дозы зависят от клинической ситуации и колеблются от 1–2 до 10–15 мг/кг в сутки в пересчете на преднизолон. При клинике бульбарных расстройств предпочтительнее дексаметазон (4 мг дексаметазона аналогичны по эффективности 25 мг преднизолон). Введение парентеральное, суточную дозу делят на 4–6 равных введений, за исключением случаев возникновения экстренных ситуаций, например транслокация мозга.
3. Противосудорожная терапия включает антиконвульсанты: 0,5% раствор седуксена 0,3–0,5 мг/кг (до 1 мг/кг) внутривенно медленно, внутримышечно; ГОМК 80–100 мг/кг (до 120–150 мг/кг) внутривенно медленно в разведении, внутримышечно (в случае одновременного использования других противосудорожных средств дозу уменьшают до 50–75 мг/кг); дроперидол 0,05–0,1 мл/кг 0,25% раствора внутримышечно, внутривенно; фенobarбитал детям до 1 года жизни — 5 мг/кг, после 1 года — 3 мг/кг; гексамидин, бензонал, 25% раствор магния сульфата и др. Для лечения миоклонических приступов используют бензодиазепин, антилепсин, нитразепам, седуксен. При фокальных височных припадках применяют финлепсин (карбамазепин). В случае эпилептического статуса и неэффективности перечисленных средств используют тиопенталовый либо гексеналовый наркоз и миорелаксанты. При развитии стойкого судорожного синдрома используют дифференцированное назначение противоэпилептических средств на 3–6 мес. с учетом характера судорог (при джексоновской эпилепсии — фенobarбитал, гексамидин, бензонал; при генерализованных судорожных припадках — фенobarбитал, дифенин; при кожев-

никовской эпилепсии — седуксен, фенobarбитал; при полиморфных припадках дополнительно к перечисленному — финлепсин, триметин).

4. При бульбарной симптоматике с клиникой дыхательных расстройств и нарастающей дыхательной недостаточности необходимо, используя внутривенный наркоз натрия оксибутиратом 50 мг/кг или диазепамом 0,1 мг/кг, интубировать больного и перевести его на ИВЛ. Борьбу с гипоксией при этом осуществляют введением увлажненного кислорода по 20–30 мин каждый час, а также, при возможности, посредством гипербарической оксигенации (10 сеансов при давлении кислорода 0,2–0,25 МПа).
5. Центральные параличи лечат антиспастическими средствами (мидокалм, мелликтин), а также препаратами, улучшающими микроциркуляцию в очагах поражения мозговой ткани (трентал, кавинтон, сермион, никотиновая кислота и другие внутривенно в обычных дозировках).
6. В периоде стихания острых проявлений болезни назначают витамины группы В, прозерин, дибазол, антигистаминные препараты.

Больной выписывается из стационара не ранее 2–3 нед. после нормализации температуры тела, при отсутствии или стабилизации неврологических расстройств. Реконвалесценты подлежат длительному диспансерному наблюдению.

Профилактика. *Плановая профилактика* по эпидемическим показаниям проводится лицам, проживающим в природных очагах с высокой заболеваемостью КЭ, а также при необходимости кратковременного выхода в такие очаги. Применяют тканевую инактивированную либо живую аттенуированную вакцину. Полный курс вакцинации состоит из 3 инъекций препарата: первые две прививки проводятся с интервалом 14–30 дней, третья — через 3 мес. после второй, но не позднее чем за 2 нед. до выезда (выхода) в очаг КЭ. Плановую вакцинацию следует начинать в ноябре — декабре с таким расчетом, что третья прививка будет сделана до начала эпидемического сезона (в марте — начале апреля). Вакцинация, проведенная согласно описанной схеме, обеспечивает действенную защиту в течение всего сезона активности клещей. В тех случаях, когда имеется необходимость посещать очаги КЭ ежегодно, перед эпидемическим сезоном каждый год на протяжении 3 лет делается однократная ревакцинация (при условии, если годом раньше была осуществлена трехкратная прививка). В последующем ревакцинации проводятся однократно через каждые 4 года. В случаях внезапной необходимости выехать в очаг КЭ допускается проведение 2-кратной вакцинации с интервалом 30–60 дней с обязательным завершением ее за 14 дней до посещения неблагополучной местности. В последующие годы этим лицам проводится не 3, а 4 ревакцинации (по 1 в год). Непривитые против КЭ профессионально угрожаемые контингенты людей не должны допускаться к работе в природном очаге инфекции. Ответственность за обеспечение этого возлагается на администрацию предприятий и организаций независимо от их форм собственности. Плановая вакцинация от КЭ осуществляется в прививочных кабинетах или центрах.

Экстренная профилактика. При выходе в очаг КЭ — ношение наглухо закрытой одежды, головных платков, затрудняющее попадание клеща под одежду и присасывание; использование репеллентов; само- и взаимоосмотры с удалением обнаруженных клещей. Если обнаружен присосавшийся клещ, необходимо его аккуратно удалить. Для этого нужно обильно смазать клеща растительным маслом или вазелином и через минуту, захватив пинцетом головку клеща (находится в глубине ранки), вытащить. Ранку необходимо обработать йодом, спиртом или одеколоном. Если часть клеща осталась

в коже, необходимо обратиться к хирургу, т. к. клещ должен быть удален полностью. При обнаружении присосавшегося клеща — профилактическое введение донорского титрованного иммуноглобулина внутримышечно в дозе 1,5 мл детям до 12 лет, 2 мл — от 12 до 16 лет и 3 мл — лицам в возрасте 16 лет и старше.

Общественная профилактика. Плановое проведение акарицидных мероприятий в природных очагах КЭ, прежде всего рассеивание инсектицидов с воздуха. Вакцинация населения, проживающего в природных очагах заболевания.

3.6. Геморрагические лихорадки

В настоящее время известно достаточно большое количество заболеваний, объединенных общим термином «геморрагические лихорадки». Данные заболевания разделяются на 4 группы по эпидемиологическому принципу. Выделяют: геморрагические лихорадки, передаваемые комарами (лихорадка денге, желтая лихорадка, лихорадка Рифт-Валли), геморрагические лихорадки, передаваемые клещами (конго-крымская геморрагическая лихорадка, кьясанурская лесная болезнь, омская геморрагическая лихорадка), геморрагические лихорадки, передаваемые грызунами (лихорадка Ласса, аргентинская и боливийская геморрагические лихорадки, ГЛПС, геморрагическая лихорадка с легочным синдромом), геморрагические лихорадки с невыясненными резервуарами инфекции (марбургская вирусная болезнь и вирусная болезнь Эбола). Геморрагические лихорадки встречаются во всех странах мира, причем чаще всего в странах с тропическим и субтропическим климатом. Многие геморрагические лихорадки (желтая, Марбурга, Эбола и ряд других) являются очень тяжелыми заболеваниями человека с высоким процентом летальных исходов.

Основными возбудителями геморрагических лихорадок являются вирусы, относящиеся к экологической группе арбовирусов. Кроме арбовирусов ряд геморрагических лихорадок могут вызывать аренавирусы. Аренавирусы (от лат. *arena* — песок) — группа сравнительно немногочисленных вирусов, характерным морфологическим признаком которых является наличие внутри вирусных частиц электронно-плотных гранул. Семейство *Arenaviridae* содержит только один род — *Arenavirus*, три вируса которого патогенны для человека — Ласса, Хунин и Мачупо.

Для многочисленных вирусных геморрагических лихорадок характерен общий клинический синдром, но разные этиология и эпидемиологические особенности. Общий синдром характеризуется 3–8-дневным инкубационным периодом, постепенным или острым развитием симптомов и признаков поражения системных органов, продолжающихся около 3 дней и иногда сходных с проявлениями гриппа или малярии, с возможными короткими периодами ремиссии на несколько часов, а затем внезапным быстрым ухудшением состояния на 3-й или 4-й день. Из клинических проявлений этого критического периода наиболее характерна склонность к кровотечениям, особенно легким геморрагиям — петехиям, экхимозам, слабым кровотечениям в области уколов, носовым кровотечениям, кровотечениям из десен и геморрагическим конъюнктивитам; внутренние кровотечения проявляются в виде кровавой рвоты, мелены, гематурии и вагинальных кровотечений.

Вторая клиническая отличительная черта — это кардиоваскулярные проявления, которые ведут к шоковому синдрому — обратимому или необратимому.

Могут развиваться и другие осложнения: обезвоживание, уремия, печеночная кома, гемолиз, желтуха, ацидоз, поражение ЦНС, так же как и вторичная бактериальная инфекция.

3.6.1. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом

Определение. ГЛПС (nephrosonephritis haemorrhagica, болезнь Чурилова и др.) — острое инфекционное заболевание из группы зоонозных природно-очаговых арбовирусных инфекций, характеризуется интоксикационным и геморрагическим синдромами, сопровождающимися поражением почек.

Этиология. Возбудителями являются вирус Гантаан и родственные сферические вирусы, РНК-содержащие вирусы, имеющие в диаметре 85–110 нм. Морфологические, физико-химические и серологические исследования показали, что эти вирусы составляют отдельный род семейства *Bunyaviridae*.

Эпидемиология. Заболевание встречается в Азии, по меньшей мере, в течение последних 1000 лет, о чем свидетельствует предположительное описание ГЛПС в китайской медицинской книге, отнесенной приблизительно к 960 г.

Эпидемиологически ГЛПС можно рассматривать как природно-очаговый вирусный зооноз. Заболевания людей этой инфекцией связаны прямо или косвенно с мышевидными грызунами. Большие количества вируса выделяются со слюной, мочой и фекалиями инфицированных мышей. От мышевидных грызунов заражение человека происходит при соприкосновении с живыми и мертвыми грызунами либо осуществляется через предметы, зараженные выделениями грызунов. Вирус попадает в организм человека через кожу и слизистые оболочки. Проникновению инфекции способствуют раны, царапины, ссадины и трещины кожи. Аэрогенный (воздушно-пылевой) путь заражения осуществляется при попадании вируса в дыхательные пути вместе с частичками пыли. Заражение людей наступает при выполнении таких пыльных работ, как перелопачивание зерна, сои, перекладка и перевозка сена, соломы, переборка и засыпка картофеля, разборка старых ветхих строений и др. Алиментарный путь заражения реализуется через пищевые продукты (хлеб, булки, сухари, печенье, масло, овощи), изъеденные и инфицированные грызунами. Обсуждается трансмиссионный путь передачи, который осуществляется тогда, когда гамазовый клещ — эктопаразит грызуна либо гнездный клещ, зараженные вирусом от грызуна, нападают на человека и передают ему возбудителя при укусе. Понятно, что нападение этих членистоногих более вероятно летом, чем поздней осенью или зимой. Между тем максимум заболеваний ГЛПС приходится на осень и начало зимы, это указывает, что трансмиссивный путь не является единственным или основным.

На территории стран СНГ в последние годы кривая заболеваемости имеет два сезонных подъема: весенне-летний и осенне-зимний. На весенне-летний приходится примерно 10–15 % годовой заболеваемости. Осенне-зимний подъем (октябрь, ноябрь, декабрь) охватывает до 70 % всех заболеваний, что связано с миграцией грызунов в жилища и надворные постройки. Спад заболеваемости обычно наступает во второй половине января.

Среди заболевших преобладают мужчины (65–70 %). Иммуитет после перенесенного заболевания стойкий. Повторные заболевания неопасны. Данных о прямой передаче вируса от человека человеку в условиях больницы не имеется.

Патогенез. О патогенезе ГЛПС у человека известно пока немного.

1. В фазе инкубации происходит внутриклеточное размножение и накопление возбудителя в клетках сосудистого эпителия.
2. Начало болезни и первая половина лихорадочного периода совпадают с фазой гематогенной диссеминации. В результате повреждающего действия вируса на стенку мелких сосудов повышается проницаемость и снижается резистентность сосудистой стенки. Это приводит к выходу плазмы в ткани, их плазматическому пропитыванию и полнокровию, стазам и кровоизлияниям. В этой же фазе начинаются аллергические и аутоиммунные процессы, которым принадлежит существенная роль в патогенезе ГЛПС.
3. Фаза висцеральных поражений и обменных нарушений соответствует второй половине лихорадочного периода и периоду ранней апиреksии. Она продолжается примерно с 4-го по 12-й день болезни.

В результате повреждающего действия вируса на сосудодвигательные центры, миокард, анатомических изменений со стороны гипофиза и надпочечников (отек, дистрофия, некрозы, кровоизлияния), сгущения крови развивается гипотония, а в некоторых случаях — острая сердечно-сосудистая недостаточность. Нарастают явления геморрагического диатеза с появлением подкожных и внутриорганных кровоизлияний, наружных и внутренних кровотечений. Происходят нарушения свертывающей системы крови.

В результате расстройств кровообращения в почках наступают глубокие морфологические изменения и грубые нарушения их функции. Возникают кровоизлияния, дегенерация и слущивание эпителия канальцев, массивная протеинурия, гематурия и цилиндрурия. Слущивание эпителия, пропотевание белка и фибрина ведут к obturации канальцев и собирательных трубок, иногда — к закупорке мочеточников фибринными сгустками. Нарушается фильтрационная функция почек, нарастают явления острой почечной недостаточности — олигурия, анурия с прогрессированием обменных нарушений — азотемией, гипонатриемией, гиперкалиемией, гипокальциемией, гипохлоремией, снижением щелочного резерва крови.

4. Примерно с 13-го дня болезни начинается фаза анатомической репарации и восстановления нарушенных функций. Возобновление фильтрации первичной мочи при пониженной реабсорбции, связанной с повреждением канальцевого эпителия, приводит к полиурии и изогипостенурии. Происходит медленное морфологическое и функциональное восстановление поврежденных органов и систем. Однако и в эту фазу возможны серьезные осложнения, связанные с нарушением водно-электролитного обмена и анатомическими изменениями в почках: острая сердечно-сосудистая недостаточность, обусловленная обезвоживанием на фоне массивной полиурии, гипокалиемия, разрыв почки и др.

К л и н и к а. Инкубационный период обычно длится 2—3 нед., но может варьировать от 4 до 42 дней. Клинически больных ГЛПС можно разделить на следующие группы:

- очень тяжелые, тяжелые, среднетяжелые, легкие;
- с преобладанием геморрагического синдрома; с преобладанием почечного синдрома; с преобладанием нейропсихического синдрома; с преобладанием желудочно-кишечных расстройств; комбинированные;
- типичные, атипичные, стертые;
- осложненные, неосложненные и микст-формы.

В типичных случаях заболевание обычно имеет 5-фазное течение: а) фебрильная фаза; б) гипотензивная фаза; в) фаза олигурии; г) диуретическая фаза; д) фаза реконвалесценции.

В большинстве случаев (около 80 %) болезнь начинается остро. Примерно у 20 % больных развитию главных симптомов болезни предшествует своеобразный начальный период (продром) продолжительностью от 1 до 7 дней, в течение которого у больных отмечается слабость, недомогание, иногда легкая головная боль, явления катара дыхательных путей, ангины, снижение аппетита, субфебрильная либо нормальная температура тела, в редких случаях — понос.

Вслед за продромом либо среди полного здоровья у больного возникает озноб или познабливание, чередующиеся с чувством жара, головная боль, слабость, ломота в мышцах и суставах, повышение температуры тела до 37,5–38,5 °С, реже — до более высоких цифр. В последующие 2 дня температура тела достигает своего максимума — 39–40 °С и более — и держится несколько дней на высоком уровне, а затем снижается до нормы коротким лизисом либо замедленным кризисом. Основная часть больных (80 %) лихорадит 4–9 дней, а в среднем продолжительность лихорадочного периода составляет 5–6 дней. Спустя несколько дней после падения температуры тела до нормы иногда возникает короткая волна субфебрилитета, тогда температурная кривая может иметь «двугорбый» характер.

Уже с первых дней болезни больные теряют аппетит, отмечается жажда, бессонница, а также вялость и заторможенность. Может появляться боль в животе и пояснице, тошнота, рвота, но чаще эти симптомы присоединяются с 3–4-го дня болезни.

Головная боль преимущественно сосредоточена в передней части головы: лоб, виски, надбровные дуги, орбиты. Головная боль может сочетаться с болью при повороте глазных яблок и светобоязнью. Иногда (15 % случаев) уже на 2–3-й день болезни возникают своеобразные расстройства зрения: больные плохо видят на сравнительно близком расстоянии, предметы, лица людей расплываются, зрению мешает «сетка» или «туман» перед глазами. Обычно эти зрительные расстройства непродолжительны.

При внешнем осмотре отмечается одутловатость лица, отек век. Лицо гиперемировано, краснота спускается на область шеи, иногда — на верхнюю часть груди. Наблюдается инъекция сосудов склер и конъюнктив (рис. 3.11 — см. цветную вклейку). По внешнему виду больной напоминает человека, только что вышедшего из бани.

Со 2-го дня болезни на слизистой оболочке нёба проявляется сосудистая или геморрагическая энантема в виде точечных кровоизлияний. Определяется положительный симптом щипка. С 3–4-го дня болезни на коже боковых поверхностей груди, в подмышечных впадинах, на коже шеи, в области ключицы, лопаток, а у женщин и на грудных железах можно отметить наличие точечной геморрагической сыпи. Отдельные элементы сыпи имеют темно-фиолетовый или темно-коричневый цвет и расположены беспорядочно либо в виде отдельных скоплений. Примерно у 15–20 % больных сыпь бывает линейной — в виде полос, напоминающих удар розги или удар хлыста.

Возможны также более крупные кровоизлияния в кожу, кровоизлияния в склеру глаз, точечные кровоизлияния в конъюнктиву, обширные кровоизлияния в местах инъекций и механического давления. У некоторых больных появляются носовые, маточные, кишечные, желудочные либо легочные кровотечения. Опасны случаи смерти от обильных носовых и кишечных кровотечений.

Границы сердца чаще в пределах нормы, тоны приглушены. Пульс отстает от температуры тела либо соответствует ей, АД обычно имеет тенденцию к снижению. Отме-

чается гиперемия зева, реже — явления ангины. Со стороны легких возможны явления бронхита, в редких случаях — бронхопневмония. Может быть увеличена печень, значительно реже — селезенка. С первых дней возможен понос, причем в испражнениях может быть слизь и кровь.

Количество отделяемой мочи уменьшается, а в конце лихорадочного периода часто возникает резкая олигурия. Иногда с мочой выходят сгустки фибрина. Изредка наблюдается макрогематурия. Анализ мочи: протопиурия, гематурия, цилиндрурия. В крови нарастает азотемия, изменяется электролитный баланс. При легком поколачивании кончиками пальцев по области почек определяется резкая болезненность. Исследование симптома Пастернацкого в классическом виде опасно из-за возможности разрыва почки.

В редких случаях отмечаются явления менингизма.

Период ранней апирексии. При тяжелом течении болезни падение температуры тела до нормы обычно не сопровождается улучшением состояния больного. Продолжает беспокоить тошнота, рвота, которая может стать неукротимой. Нередко присоединяется мучительная икота. У больных нет аппетита, нередко любая попытка приема пищи или воды может вызывать рвоту. Нарушение водно-электролитного и азотистого обмена прогрессируют. Возможна дегидратация, иногда — гипергидратация, нарастание азотемии и дизэлектромии, тяжелые кровотечения. Олигурия может сменяться анурией. Иногда появляется гипертензия.

На фоне выраженной почечной недостаточности у ряда больных возникают такие грозные осложнения, как азотемическая уремия, эклампсия, отек легких, пневмония, разрыв почки или надрыв ее коркового вещества. У других пациентов в период ранней апирексии состояние не ухудшается, а иногда даже несколько улучшается.

Период ранней реконвалесценции. Если не присоединяются тяжелые осложнения, то спустя несколько дней наступает значительное улучшение состояния больного: прекращается икота, тошнота, рвота, появляется аппетит, увеличивается диурез. Вслед за нарастанием диуреза развивается полиурия: больные выделяют большое количество мочи (иногда до 10 л в сутки) низкого удельного веса. Они много и охотно пьют. В этот период нередко отмечается абсолютная брадикардия, а у части больных — умеренная гипертензия.

Период поздней реконвалесценции. Примерно с 20-го дня болезни полиурия начинает уменьшаться, а общее состояние еще больше улучшается. Больные тяготеют к постельному режиму, хотят ходить. Однако у них длительное время может сохраняться лабильность пульса и неустойчивость АД, астенизация, склонность к полиурии.

К числу специфических осложнений следует отнести острую сердечно-сосудистую недостаточность и уремию, разрыв почки или надрыв ее коркового вещества, отек легких, кровотечения.

Из неспецифических осложнений следует отметить психозы и паротиты, абсцессы, флегмоны, пневмонии, перитониты.

Диагностика. Специфическая серологическая диагностика ГЛПС проводится с помощью МФА и РН, определяющими нарастание титров специфических антител к вирусу в сыворотках крови больных, которые собираются дважды в течение болезни с интервалом 1 нед. Антитела появляются на первой неделе от начала заболевания, достигают максимума к концу второй и персистируют в течение 34 лет. Специфические антитела к вирусу можно определить даже при стертой и субклинической формах заболевания.

В последнее время разработаны и такие тесты, как ИФА, РИА, иммуносвязанная пассивная гемагглютинация.

Лечение. Основу лечения составляет постельный режим, прием седативных средств и анальгетиков, а также поддержание баланса жидкости. Необходимо избегать чрезмерной гидратации. Гипотензия компенсируется назначением средств, возмещающих объем (в частности, альбумина). Из этиотропных препаратов используют рибавирин. При тяжелых формах используют глюкокортикостероиды (преднизолон по 0,5–1 мг/кг массы тела). При развитии тромбогеморрагического синдрома применяют гепарин в дозе 20 000–60 000 ЕД/сут внутривенно под контролем показателей свертывающей системы крови.

В фазе олигурии прием жидкости следует ограничить объемом, необходимым для компенсации ее потери. При гипергликемии назначают калийсвязывающие препараты.

В тяжелых случаях проводят гемодиализ. При диуретической фазе внимание снова должно быть обращено на адекватное возмещение жидкости и электролитов.

Профилактика. *Неспецифическая профилактика:* уничтожение грызунов в природных очагах заболевания; защита складов, технических и жилых помещений от проникновения грызунов.

Специфическая профилактика — не разработана.

3.6.2. Конго-крымская геморрагическая лихорадка

Первые надежно документированные вспышки этого заболевания зарегистрированы летом 1944 и 1945 гг. в степном районе западного Крыма (200 случаев).

Этиология. Вирусные штаммы, вызывающие крымскую геморрагическую лихорадку, антигенно и биологически близкородственны вирусам лихорадки Конго (впервые выделенным в 1956 г. в бельгийском Конго).

Эпидемиология. Заболевание встречается в мире весьма широко. Оно зарегистрировано в Афганистане, Болгарии, Китае, Венгрии, Иране, Ираке, Пакистане, Сирии, Среднеазиатских республиках СНГ, Эмиратах, Словении, Восточной и Западной Африке, Южной Африке, Египте, Франции, Греции, Индии.

Вирус был выделен от 25 различных видов и подвидов клещей, имеющих одного, двух и трех хозяев. Клещи рода *Hyalomma* являются наиболее частыми переносчиками в Азии, Африке и Европе.

Как домашние, так и дикие животные включаются в цикл поддержания вируса.

В странах СНГ болезнь носит выраженный сезонный характер с пиком заболеваемости, приходящимся на июнь и июль.

К группе наивысшего риска относятся сельскохозяйственные рабочие, пастухи и военнослужащие.

Патогенез. Инвазия вируса отмечается в основном в капиллярный эндотелий и ретикулоэндотелиальные клетки. Развивается тромбоцитопения, лейкопения. Наличие продуктов деградации фибриногена → ДВС → шок → геморрагия.

Клиника. Инкубационный период после укуса инфицированным клещом составляет около 5–12 дней. Заболевание начинается внезапно с лихорадки, озноба, недомогания, раздражительности, головной боли и сильной боли в конечностях и спине, за которыми следует тошнота, рвота и абдоминальная боль. Лихорадка может быть постоянной, а также перемежающейся и иногда двухфазной, разрешаясь кризисом или лизисом спустя 8 дней. Лицо и шея гиперемированы и отечны, конъюнктивы и глотка набухшие; имеет место отек мягкого нёба. Отмечается сухость во рту, резкий запах изо

рта. Больные подавлены, наблюдается сонливость. В большинстве случаев появляется тонкая петехиальная сыпь, чаще на спине и покрывающая затем все тело. У 50 % больных увеличена печень, дыхательная система не затронута. На мягком нёбе и языке появляется геморрагическая экзантема (ранние стадии заболевания); на 4–5-й день более чем у 75 % больных отмечаются и другие геморрагические проявления, включая кровавую рвоту, сыпь, кровавый понос. К обычным явлениям относятся лейкозоны подкожных геморрагий за счет выпотевания крови из подимстных сосудов. Наблюдаются (по убыванию частоты) носовые кровотечения и кровоточивость десен, слизистой оболочки щек, желудка, матки, кишечника, а также легочные кровотечения. Желудочные и носовые кровотечения часто ведут к гибели. Поражение ЦНС происходит в 10–25 % случаев и обычно ассоциируется с плохим прогнозом; отмечается ригидность шейных мышц, возбуждение и кома.

Уровень смертности достигает 30–50 % при вспышках внутрибольничных инфекций (больницы, лаборатории и т. д.) обычно в результате шока, вторичных кровопотерь или интеркуррентной инфекции. Субклиническая форма инфекции встречается редко.

Диагностика. В диагностике применяется МФА, РСК и РН. В лечении больных основным является борьба с кровотечением и шоком. Можно назначать рибавирин внутривенно в начальной дозе 2 г, затем в течение 4 сут по 1 г каждые 6 ч, в последующие 6 сут по 0,5 г каждые 8 ч. Такая терапия снижает лихорадку и улучшает самочувствие больных. В ряде случаев возможны побочные реакции в виде пятнисто-папулезной сыпи, нормохромной нормоцитарной анемии, конъюнктивита.

Лечение. Применяют патогенетические и симптоматические методы терапии. Этиотропного лечения нет. В тяжелых случаях применяется рибавирин.

Профилактика. *Неспецифическая профилактика:* акарицидные мероприятия в природных очагах, защита людей от присасывания клещей (см. разд. 3.5.13). Изоляция больных (ввиду возможности заражения от человека), проведение заключительной дезинфекции в очаге.

Специфическая профилактика — не разработана.

3.6.3. Омская геморрагическая лихорадка

Определение. Омская геморрагическая лихорадка — острое лихорадочное заболевание вирусной этиологии, природно-очаговое, характеризуется геморрагической симптоматикой и относительно доброкачественным течением.

Этиология. Вирус омской геморрагической лихорадки в антигенном отношении близок к вирусу КЭ, принадлежит к роду флавивирусов семейства *Togaviridae* (группа В арбовирусов). Вирус содержит РНК+.

Эпидемиология. Первые случаи заболевания были зарегистрированы в 1941–1944 гг. в сельских местностях к северу от Омска в районах заливных лугов лесостепной зоны, изобилующих озерами. Первоначально эти случаи отмечались в трех районах Омской области, а с 1950 г. — в прилегающих районах Новосибирской и Тюменской областей. Других природных очагов заболевания не отмечалось. Случаи заболевания появлялись в основном с апреля по октябрь (со случайными единичными заболеваниями в ноябре и декабре). Кривая сезонной заболеваемости имеет два пика: в мае и августе — сентябре.

Передача инфекции осуществляется через укус инфицированного клеща. Передачи инфекции от человека человеку не отмечено, не зарегистрированы и вспышки внутрибольничной или внутрисемейной инфекции.

Резервуаром вируса и его переносчиком в природе является клещ *Dermacentor pictus*, *D. marginatus*.

Детали биологического цикла вируса остаются не до конца изученными: цикл включает мелких млекопитающих и клещей.

Указанные клещи паразитируют примерно на 37 видах млекопитающих, и вирус омской геморрагической лихорадки патогенен для ряда таких животных. Установлено, что важную роль в распространении вируса в очагах играет ондатра.

Патогенез. В основе патогенеза лежит действие вируса на кроветворные органы, поражение вирусом эндотелия капилляров, вегетативной нервной системы и надпочечников.

Клиника. Инкубационный период варьирует обычно от 3 до 7 дней, но может длиться 1–10 дней. Возникает заболевание внезапно и характеризуется лихорадкой (39–40 °С), продолжающейся 5–12 дней. В 30–50 % случаев отмечается вторая волна лихорадки через 10–15 дней после начала заболевания.

Второй фебрильный период протекает часто тяжелее, чем первый. В типичных случаях наблюдается головная боль, менингизм, тошнота и экзантема на слизистой оболочке нёба; могут быть носовые кровотечения, кровавая рвота и понос, но преобладают носовые, кишечные, легочные и маточные геморрагии. Характерна гиперемия кожи (лица, верхней части тела) и слизистых оболочек (особенно конъюнктивы). В крови лейкопения, тромбоцитопения, плазмцитоз. Во время второго фебрильного периода могут развиваться менингеальные симптомы, пневмония ($\frac{1}{3}$ случаев) и нефроз.

Обычно больной полностью выздоравливает спустя несколько дней (в тяжелых случаях — несколько недель), но выздоровление может быть и медленным с частыми периодами слабости; нередко наблюдается преходящая потеря волос у выздоравливающих. По различным сообщениям, уровень смертности варьирует, не превышая обычно 0,4–2,5 %.

Диагностика. В диагностике используются вирусологические и серологические методы (ИФА).

Лечение. Применяются методы патогенетической и симптоматической терапии.

Профилактика. *Неспецифическая профилактика:* акарицидные мероприятия в природных очагах, защита людей от присасывания клещей (см. разд. 3.5.13).

Специфическая профилактика: разработана специфическая инактивированная формалином вакцина из мозговой ткани белых мышей, зараженных вирусом омской геморрагической лихорадки. Несмотря на высокий защитный эффект, эта вакцина уже много лет не используется из-за побочных реакций. Можно применять для иммунизации вакцину против КЭ, т. к. возбудители обоих заболеваний антигенно близки.

3.6.4. Лихорадка желтая

Определение. Лихорадка желтая — зоонозная природно-антропоургическая особо опасная карантинная вирусная инфекционная болезнь с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя. Характеризуется двухфазным течением, интоксикацией, геморрагическим синдромом, поражением почек и печени; относится к карантинным (конвенционным) болезням.

Этиология. Возбудитель — РНК-содержащий вирус из семейства *Flaviviridae*, рода *Flavivirus*, арбовирус антигенной группы В. Имеет антигенное родство с вирусами энцефалита японского, энцефалита Сент Луис. Патогенен для обезьян, белых мышей, морских свинок. Культивируется в развивающемся курином эмбрионе и культурах тканей. Длительно (более года) сохраняется в замороженном состоянии и при высушивании, но при температуре 60 °С инактивируется в течение 10 мин, неустойчив при рН 3,0–5,0, быстро инактивируется УФ-лучами, эфиром, детергентами, хлорсодержащими дезинфектантами в обычных концентрациях.

Эпидемиология. Переносчики возбудителя человека в городских очагах — комары *Aedes aegypti*, в джунглях — некоторые другие представители этого рода. Изредка реализуется контактный путь передачи при попадании капелек загрязненной вирусом крови на поврежденную кожу.

Естественная восприимчивость людей высокая, постинфекционный иммунитет стойкий (до 6 лет и более).

Болезнь эндемична на обширных территориях Южной Америки, Центральной, Западной и Южной Африки в зоне дождей тропических лесов. Вспышки завозного происхождения регистрировались в странах Средиземноморского бассейна. Существует две эпидемиологические формы желтой лихорадки: зоонозная (джунглевая, сельская, природно-очаговая, где резервуар возбудителя — обезьяны) и антропонозная (городская, где резервуар возбудителя — человек). Зоонозной формой чаще заболевают взрослые мужчины, работающие на природно-очаговых территориях, и лица, приезжающие в эти местности, антропонозной — жители тех мест, где обитают комары — переносчики возбудителя. Заболеваемость возрастает сразу после периода дождей, когда максимально увеличивается популяция комаров.

Патогенез. В организм человека вирус попадает при укусе комара, из места внедрения он лимфогенно заносится в регионарные лимфатические узлы, где происходит его размножение. Спустя несколько дней вирус попадает в кровь и гематогенно заносится в различные ткани и органы (печень, селезенка, лимфатические узлы, костный мозг, почки, сердце), приводя к их поражению. Возникает тромбгеморрагический синдром, проявляющийся в виде кровоизлияний в различные органы. Вирусемия продолжается в течение 3–5 дней.

После перенесенной болезни развивается иммунитет, сохраняющийся в течение 6–8 лет.

Клиника. Продолжительность инкубационного периода 3–6 дней.

Заболевание может протекать тяжело или в бессимптомной форме. Клинически выраженное заболевание начинается остро, температура тела повышается до 39–40 °С, сохраняясь 3–4 дня, и повторяется вновь спустя 1–2 сут. На 3–4-й день болезни возникают желтуха, носовые кровотечения, кровоточивость десен, появляется примесь крови в рвотных массах и фекалиях, увеличиваются и становятся болезненными печень и селезенка. Летальность составляет 5–10 %, но может повышаться до 25–40 %.

Диагностика. Диагноз основывается на данных эпидемиологического анамнеза, анализе клинической картины заболевания, данных гистологического исследования биоптатов печени и лабораторных методов исследования.

В крови находят лейкопению, нейтропению, повышение содержания билирубина, остаточного азота, активности печеночных аминотрансфераз, в моче — белок, цилиндры.

Серологические методы диагностики: РСК, РА, РТГА, реакция подавления бляшкообразования парными сыворотками, ИФА.

Вирусологическое исследование: выделение вируса из крови методом инокуляции материала на культуру клеток москитов.

Лечение. Проводится патогенетическая и симптоматическая терапия.

Профилактика. *Неспецифическая профилактика:* профилактические мероприятия направлены на предупреждение заноса возбудителя из-за рубежа и строятся на основе Международных медико-санитарных правил и Правил по санитарной охране территории. На эндемичных территориях уничтожают комаров и места их выплода, защищают от них помещения и используют индивидуальные средства защиты. Обязательна госпитализация и изоляция заболевших.

Специфическая профилактика: проводится однократная иммунизация лиц, проживающих на эндемичных территориях или намеривающихся посетить их, с ревакцинацией через 10 лет. При этом выдается Международное свидетельство о вакцинации или ревакцинации против желтой лихорадки.

3.6.5. Марбургская вирусная болезнь

Марбургская вирусная болезнь — относительно недавно зарегистрированная геморрагическая лихорадка, резервуар которой остается не до конца изученным.

Этиология, эпидемиология. Марбургская вирусная болезнь была обнаружена впервые во время вспышки в Европе в 1967 г., когда в Марбурге и Франкфурте (Германия), а также Белграде (Югославия) был зарегистрирован 31 случай заболевания. В последующем случаи заболевания марбургской вирусной болезнью регистрировались только на африканском континенте.

Вирус Марбурга был впервые выделен во время эпидемии 1967 г. в Европе и отнесен к семейству *Filoviridae*. Данный вирус отличается плеоморфизмом и способен принимать самую разнообразную форму, однако основной инфекционной единицей является палочкообразный вирус, 750 нм длиной и 80 нм в диаметре, с центральным ядром 50 нм в диаметре, содержащим однонитевой РНК-геном. Вирусный геном неинфекционен в отсутствие других белков.

Во время вспышек марбургской вирусной болезни в странах Африки было установлено, что источником инфекции были узконосые обезьяны *Cercopithecus*. В то же время до настоящего времени нет убедительных доказательств, что африканские зеленые мартышки или другие млекопитающие, а также насекомые являются резервуаром инфекции. Кроме того, исследования показали, что данная инфекция может передаваться от человека к человеку в результате тесного контакта с инфицированным больным через инфицированные жидкости и секреты или при половом контакте. Вирус Марбурга выделяется из спермы в течение 2 мес. после первичной инфекции. Нет доказательств передачи вируса Марбурга у человека воздушно-капельным путем, через предметы обихода или просто при случайных контактах. Необходимо учитывать возможность внутрибольничного распространения заболевания, поскольку в стационарах всегда есть возможность тесного контакта с инфекционным материалом.

Никакие группы или факторы риска первичного инфицирования вирусом Марбурга неизвестны.

Патогенез. Вирус проникает в организм человека через поврежденные кожные покровы, слизистые оболочки ротовой полости, глаз и гематогенно разносится в различные органы (печень, селезенка, легкие, костный мозг, яички и др.), где и происхо-

дит его размножение. На месте ворот инфекции видимых изменений не отмечается. Из организма вирус выделяется с кровью, спермой (в крови и сперме вирус обнаруживаются в течение 12 нед.), мочой, носоглоточным отделяемым. Развитие геморрагического диатеза, как полагают, является результатом тромбоцитопении.

Клиника. Инкубационный период марбургской вирусной болезни составляет 3–9 дней. Заболевание начинается остро, с озноба и быстрого подъема температуры тела, сопровождающегося сильной головной болью, болью в спине, генерализованной болью в мышцах и суставах, общим недомоганием. В ряде случаев может отмечаться абдоминальная боль и тошнота, которые обычно начинаются на 3–1 день заболевания. Стул у таких больных становится водянистым и может содержать слизь и кровь. У некоторых больных развивается профузная диарея, продолжающаяся несколько дней и приводящая к дегидратации.

На 3–8-й день болезни на коже туловища появляется эритематозная макулопапулезная сыпь, которая быстро распространяется на другие части тела, становясь в конце концов сливной. Сыпь бледнеет через 3–4 дня, после чего отмечается мелкое шелушение.

С первых дней болезни зев гиперемирован, на мягком нёбе появляется энантема. У 50 % больных развивается конъюнктивит, появляется светобоязнь.

Лихорадка достигает максимума спустя 3–4 дня и поддерживается на высоком уровне не менее 7 дней, перед тем как разрешиться лизисом. Продолжительность фебрильной фазы колеблется от 10 до 20 дней (в среднем 14–16 дней). У некоторых больных может иметь место повторный подъем температуры тела. На 4–5-й день от начала заболевания состояние больного обычно становится критическим, с крайней сонливостью и изменениями психики. Для многих характерны угрюмость, негативные или агрессивные бихевиоральные проявления. У некоторых больных появляются судороги, другие жалуются на парестезии.

Примерно у 50 % лиц с марбургской вирусной болезнью отмечаются спонтанные кровотечения, особенно частые в местах инъекций.

У большинства больных можно выявить гепатоцеллюлярные поражения, но явная желтуха встречается нечасто. В некоторых случаях повышается активность сывороточной амилазы, что свидетельствует о вовлечении в процесс поджелудочной железы. Практически у всех больных развивается миокардит, у многих — протеинурия и олигоурия. Причиной большинства летальных случаев становится почечная недостаточность.

Смерть, если она наступает, приходится обычно на 8–17-й день, чаще на 8–9-й день. У тех, кто остается в живых, период выздоровления носит затяжной характер и сопровождается потерей аппетита и массы тела, сильной усталостью и выпадением волос. У ряда больных отмечаются психологические проблемы. У некоторых наблюдаются атрофия яичек, увеиты.

Уровень смертности при марбургской вирусной болезни составляет 20–30 %.

Диагностика. Диагностика проводится на основании эпидемиологического анамнеза и клинических данных. Дифференциальная диагностика с другими геморрагическими лихорадками затруднена без лабораторного исследования.

Универсальной линией клеток для проведения вирусологической диагностики является Vero. Материалом для инокуляции служат кровь, сыворотка, ткани (биопсийные и секционные) и материалы из выпотов, секретов и экскретов.

С целью серологической диагностики проводится РНИФ. Быстрым методом лабораторной диагностики является обнаружение IgM-антител.

Лечение. Для лечения больных применяется интерферон, однако данный метод не оказывает существенного влияния на исход заболевания.

Терапевтические мероприятия направлены главным образом на облегчение симптоматики и поддержание водно-электролитного баланса. Кровопотери компенсируются путем введения кровяных пластинок, свежезамороженной плазмы и концентратов факторов свертывания. При развитии почечной недостаточности проводится перитонеальный диализ.

Профилактика. *Неспецифическая профилактика* проводится с учетом того, что данное заболевание является особо опасным, причем передается воздушно-капельным и контактными путями. При подозрении на марбургскую вирусную болезнь больной госпитализируется в инфекционную больницу (отделение), в бокс с обеспечением герметических условий и отключением вытяжной вентиляции (желательно наличие системы автономного жизнеобеспечения). Транспортировка больного в стационар осуществляется в соответствии с требованиями противоэпидемического режима (как при легочной форме чумы). Медицинскую помощь оказывает специально обученный персонал в защитной одежде 1-го типа с соблюдением правил противоэпидемического режима. Транспортное средство, доставившее больного, подлежит дезинфекции и дезинсекции.

Лица, находившиеся в контакте с больным (подозрительным), изолируются в герметизированном помещении с отключением вытяжной вентиляции на 21 день.

Специфическая профилактика — не разработана.

3.6.6. Вирусная болезнь Эбола

Вирусная болезнь Эбола впервые была описана в 1976 г. во время вспышки высоковирулентной геморрагической лихорадки в Судане. В этом же году был выделен и охарактеризован вирус Эбола. В последующие годы на территории африканского континента неоднократно наблюдались эпидемические подъемы этого заболевания.

Этиология. Так же как и вирус Марбурга, вирус Эбола относится к семейству *Filoviridae*, плеоморфен, около 900 нм длиной, 80 нм в диаметре, имеет центральное ядро, содержащее одонитевой РНК-геном.

Эпидемиология. Вирусная болезнь Эбола распространена на африканском континенте и зарегистрирована в Габоне, Кении, Судане, Заире, Центрально-Африканской Республике, Эфиопии, Гвинее, Нигерии.

Так же как и при лихорадке Марбурга, при вирусной болезни Эбола резервуар инфекции не до конца установлен. Данная инфекция может передаваться от человека к человеку. Передача инфекции от человека к человеку происходит в результате тесного контакта с инфицированным больным. Возможно внутрибольничное распространение вирусной болезни Эбола, поскольку в стационарах всегда есть возможность тесного контакта с инфекционным материалом.

Никакие группы или факторы риска первичного инфицирования вирусом Эбола неизвестны.

Патогенез. Патогенез аналогичен патогенезу марбургской вирусной болезни. Вирус проникает в организм человека через поврежденные кожные покровы, слизистые оболочки респираторного тракта и гематогенно разносится в различные органы и ткани. На месте ворот инфекции видимых изменений не отмечается. Развитие геморрагического диатеза, как полагают, является результатом тромбоцитопении.

Клиника. Инкубационный период при вирусной болезни Эбола составляет 3–9 дней. Заболевание начинается остро, с быстрого подъема температуры тела, сопровождающегося ознобом, головной болью, генерализованной болью в мышцах и суставах, общим недомоганием. Так же как и при лихорадке Марбурга, у ряда больных может отмечаться абдоминальная боль и тошнота, возникающие чаще всего на 3–4-й день болезни. При этом стул у больных становится водянистым, содержит слизь и кровь. У некоторых больных может развиваться профузная диарея продолжительностью до нескольких дней.

Как и при болезни Марбурга, на 3–8-й день болезни на коже туловища появляется эритематозная макулопапулезная сыпь, которая быстро распространяется на другие части тела, становясь в конце концов сливной. Сыпь бледнеет через 3–4 дня, после чего отмечается мелкое шелушение.

С первых дней болезни наблюдается гиперемия зева, на мягком нёбе можно обнаружить энантему. У ряда больных развивается конъюнктивит, появляется светобоязнь.

Максимум лихорадка достигает на 3–4-й день и сохраняется на высоком уровне не менее 7 дней, затем разрешается лизисом. Продолжительность фебрильной фазы колеблется от 10 до 20 дней (в среднем 14–16 дней). У некоторых больных может иметь место повторный подъем температуры тела. На 4–5-й день от начала заболевания состояние больного обычно становится критическим, с крайней сонливостью и изменениями психики. Для многих характерны угрюмость, негативные или агрессивные бихевиоральные проявления. У некоторых больных появляются судороги, другие жалуются на парестезии.

Нередко у больных с вирусной болезнью Эбола отмечаются тяжелые спонтанные кровотечения, особенно респираторные и желудочно-кишечные. Причина кровотечений остается неясной. Во многих случаях уровень тромбоцитов снижен, а протромбиновое время удлинится. У некоторых больных развивается ДВС-синдром.

У большинства больных выявляются гепатоцеллюлярные поражения. При вирусной болезни Эбола наблюдается повышение уровня сывороточной амилазы. Практически у всех больных развивается миокардит. Во многих случаях наблюдается протеинурия и олигурия, большинство летальных случаев обусловлено почечной недостаточностью.

Смерть, если она наступает, приходится обычно на 8–17-й день, чаще на 8–9-й день. У тех, кто остается в живых, период выздоровления носит затяжной характер и сопровождается потерей аппетита и массы тела, сильной усталостью и выпадением волос. У ряда больных отмечаются психологические проблемы. У некоторых наблюдаются атрофия яичек, увеиты.

Уровень смертности при вирусной болезни Эбола составляет 90 %. Тяжелые кровотечения, почечная и сосудистая недостаточность и выраженные мозговые расстройства — характерные признаки, предшествующие гибели. Исключительно тяжело заболевание протекает у беременных женщин.

Диагностика. Диагностика проводится на основании эпидемиологического анамнеза и клинических данных. Дифференциальная диагностика с другими геморрагическими лихорадками затруднена без лабораторного исследования.

В лабораторной диагностике применяются вирусологические и серологические методы исследования, аналогичные методам, применяемым при лихорадке Марбурга.

Лечение. Специфические методы лечения не разработаны. Терапевтические мероприятия направлены главным образом на облегчение симптоматики, поддержание водно-электролитного баланса и компенсирование кровопотери.

Профилактика. *Неспецифическая профилактика* проводится с учетом того, что данное заболевание является особо опасным, причем передается воздушно-капельным и контактными путями. При подозрении на болезнь Эбола больной госпитализируется в инфекционную больницу (отделение), в бокс с обеспечением герметических условий и отключением вытяжной вентиляции (желательно наличие системы автономного жизнеобеспечения). Транспортировка больного в стационар осуществляется в соответствии с требованиями противоэпидемического режима (как при легочной форме чумы). Медицинскую помощь оказывает специально обученный персонал в защитной одежде 1-го типа с соблюдением правил противоэпидемического режима. Транспортное средство, доставившее больного, подлежит дезинфекции и дезинсекции.

Лица, находившиеся в контакте с больным (подозрительным), изолируются в герметизированном помещении с отключением вытяжной вентиляции на 21 день.

Специфическая профилактика — не разработана.

3.6.7. Лихорадка денге

Синонимы: Dandy-fever, Break-bone fever (англ.), Denguefieber (нем.), Denguero (итал.), лихорадка жирафов, костоломная лихорадка, суставная лихорадка, финиковая болезнь, пятидневная, семидневная лихорадка.

Этиология. Заболевание вызывают четыре различных по антигенным свойствам вируса: денге 1 — штамм *Hawaii*, денге 2 — штамм *New Guinea*, денге 3 и 4; род *Flavivirus*, семейство *Flaviviridae*.

Вирус инактивируется эфиром, формалином, β -пропиолактонатом, дезоксихлоратом натрия, УФО, протеолитическими ферментами, прогреванием свыше 56°C . В сыворотке крови вирус сохраняется до 2 мес. при комнатной температуре, а при высушивании — до 5 лет, годами сохраняется при 70°C и в лиофилизированном состоянии.

Эпидемиология. Зона распространения: Юго-Восточная Азия (наиболее высокая заболеваемость в Таиланде, Индонезии, Мьянме), Тихоокеанский регион, страны Карибского бассейна, тропические и субтропические районы Африки, Европы, Азии, Америки и Австралии. Источник инфекции: больной человек, обезьяны и летучие мыши (для эпидемической формы — лихорадка денге джунглей). Специфические переносчики — комары *A. aegypti* и *A. albopictus*.

Механизм передачи — трансмиссивный.

Эпидемии денге встречаются в сезон дождей (с мая по октябрь), когда увеличивается численность комара-переносчика.

Классическая форма лихорадки денге регистрируется у лиц разных возрастных групп, геморрагическая форма лихорадки — преимущественно у детей.

Патогенез. На месте внедрения вируса через 3–5 дней образуется ограниченное воспаление, где происходит размножение и накопление вируса. Ведущим патогенетическим фактором геморрагической формы лихорадки денге является нарушение проницаемости сосудов, что приводит к уменьшению объема плазмы, развитию шока. В основе патогенеза геморрагической формы лихорадки денге лежит изменение иммунной реактивности организма хозяина, заболевание развивается при повторном заражении лиц, ранее уже встречавшихся с вирусом денге гетерологичного типа, причем интервал между первичной (сенсibilизирующей) и вторичной (разрешающей) инфекцией составляет от 3 мес. до 5 лет. У детей до 1 года возможно развитие геморраги-

ческой формы лихорадки денге лишь на фоне присутствия антител к гетерологичному вирусу, приобретенных с молоком матери.

Клиника. Инкубационный период длится от 2 до 15 сут, чаще 5–8 дней. Характерные симптомы: интоксикация, экзантема, геморрагический синдром (при геморрагической форме).

При классической форме болезни общими признаками являются наличие двухфазной лихорадки и макулопапулезной сыпи, которая появляется на 3–4-й день болезни. У некоторых больных может регистрироваться продромальный период (потеря аппетита, недомогание, усталость, головная боль, боль в мышцах), продолжительность которого составляет 6–12 ч. Заболевание обычно начинается остро, с повышения температуры тела до 39–40 °С, появления головной боли (чаще — фронтальной), ретроорбитальной боли. Вскоре появляются суставная и мышечная боль, транзиторная макулопапулезная сыпь, кожная гиперестезия, лимфаденопатия, изменение вкуса, потеря аппетита. Вместе с этими симптомами или спустя 1–2 дня на фоне нормальной температуры тела наступает вторая волна генерализованной (интактными остаются только ладони и подошвы) кореподобной макулопапулезной сыпи, у некоторых больных бывает отек ладоней и подошв. Характерно увеличение лимфатических узлов. Период реконвалесценции сопровождается продолжительной астенией. У детей заболевание обычно сопровождается 1–5-дневной лихорадкой, покраснением зева, небольшим ринитом и кашлем.

Кроме классической формы, которая характеризуется, как правило, благоприятным исходом, может встречаться и геморрагическая форма лихорадки, для которой типична высокая летальность. Геморрагическая форма чаще развивается у лиц женского пола до 12 лет. Для типичного течения геморрагической формы лихорадки денге характерно наличие следующих симптомов: высокая температура тела, гепатомегалия, геморрагические явления и циркулярные нарушения (тромбоцитопения и сгущение крови), цианоз, плевральный выпот, асцит. Кроме того, геморрагическая форма лихорадки денге может привести к развитию шока: обычно на фоне нормальной температуры тела появляются циркуляторные расстройства, кожа становится холодной, липкой, цианотичной, появляется тахикардия, сонливость. Шоковый синдром чаще развивается на 3–7-й день болезни.

В крови лейкопения, относительный лимфоцитоз, тромбоцитопения.

Диагностика. Диагноз основывается на данных эпидемиологического анамнеза, анализе клинической картины заболевания, серологических (РСК, РТГА, РН) и вирусологических (из крови вирус можно выделить в первые 2–3 дня болезни) методах исследования.

Лечение. Этиотропной терапии не разработано, применяется симптоматическая и патогенетическая терапия.

Профилактика. *Неспецифическая профилактика:* борьба с выводом комаров; использование репеллентов, противомоскитных сеток и пологов для защиты от укусов комаров. Изоляция больных; защита помещений, где находятся больные, от попадания комаров (применение сеток, репеллентов, инсектицидов).

Специфическая профилактика — не разработана.

3.6.8. Болезнь леса Киассанур

Синоним: кьясанурская лесная болезнь.

Этиология. Возбудитель относится к семейству *Flaviviridae*, роду *Flavivirus*.

Эпидемиология. Зона распространения: зона тропического леса в округе Шимога, Северная Канада, штат Карнатака. Источник инфекции: больной человек, обезьяны, крысы, мыши, землеройки, птицы, белки. Специфические переносчики — клещи, преимущественно рода *Haemaphysalis*, а также некоторые виды родов *Ixodes*, *Dermaceter*, *Rhipicephalus*.

Заболеемость характеризуется сезонностью, возникает обычно в январе и нарастает к апрелю — маю, спорадические случаи отмечаются круглогодично.

Механизм передачи возбудителя — трансмиссивный. Нередко возникает заражение в лабораторных условиях.

Патогенез. Клиника заболевания обусловлена дистрофическим поражением печени и миокарда, поражением сосудов, гиперплазией ретикулоэндотелиальной системы, нарушениями гемопоэза, специфической интоксикацией, возможно — развитием ДВС-синдрома.

Клиника. Инкубационный период составляет не более 8 дней. Характерные симптомы: интоксикация, геморрагический синдром. Болезнь начинается внезапно, с повышения температуры тела до 39–40 °С, появления головной и мышечной боли. С 3–4-го дня состояние больного ухудшается, появляется тошнота, рвота, жидкий стул, геморрагический синдром, фотофобия, генерализованная лимфаденопатия. Выздоровление обычно наступает через 7–14 дней, при этом все вышеназванные симптомы обычно исчезают. Иногда отмечается гепатоспленомегалия. Может быть вторая волна, характеризующаяся тяжелой головной болью, расстройством сознания, патологическими рефлексами, тремором. Период реконвалесценции — 3–5 нед. Летальный исход регистрируется в 10 % случаев и наблюдается обычно на 7–9-й день болезни. В крови лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения. Во время второй волны в СМЖ — признаки асептического серозного менингита.

Диагностика см. *Диагностика арбовирусных лихорадок*.

Лечение. Этиотропной терапии не разработано, применяется симптоматическая и патогенетическая терапия.

Профилактика. *Неспецифическая профилактика*: использование акарицидных средств в местах выплода клещей. Индивидуальная профилактика присасывания клещей (ношение в природном очаге заболевания облегающей одежды из плотной ткани с плотно завязывающимися рукавами и штанинами, головных уборов/косынок, использование репеллентов). Изоляция заболевших, проведение дезинфекции в очаге.

Специфическая профилактика — не разработана.

3.6.9. Лихорадка Рифт-Валли

Синоним: лихорадка долины Рифт.

Этиология. Возбудитель относится к семейству *Bunyaviridae*, роду *Phlebovirus*.

Вирус инактивируется под действием кислой среды (рН менее 6,8), нагревание до 56 °С выдерживает в течение 3 ч. Хорошо сохраняется в высушенном виде.

Эпидемиология. Зона распространения: Египет, Кения, Уганда, ЮАР, Саудовская Аравия, Израиль. Источник инфекции: больной человек, крупный рогатый скот, лошади, овцы, верблюды, некоторые антилопы и грызуны. Специфические переносчики: 26 видов кровососущих насекомых, прежде всего комары и мокрецы (основные переносчики — *C. pipiens feticans*, *C. antennatus*).

Механизмы передачи возбудителя: трансмиссивный, аспирационный, контактный (через повреждения на коже рук при контакте с мясом, кровью, экскретами больных животных), возможно — фекально-оральный (в период вирусемии вирус выделяется с молоком).

Пик заболеваемости наблюдается в период дождевого сезона. Заболевание регистрируется преимущественно у лиц, контактирующих с большими животными (пастухи, рабочие боен, работники ветеринарных служб и т. д.).

Патогенез. Характерно развитие васкулита, нарушений свертывающей системы крови, патологических изменений внутренних органов (особенно печени), глаз, которые связаны с прямым повреждающим действием вируса. Возможна диссеминация в головной мозг.

Клиника. Инкубационный период составляет от 3 до 7 дней.

Возможные симптомы: острая лихорадка с головной и мышечной болью, явлениями гепатита; геморрагический (на 2–4-й день развиваются желтуха и геморрагии, исход, как правило, летальный); энцефалитический (встречается редко, на 5–15-й день развиваются менингеальные знаки: галлюцинации, спутанное сознание, иногда кома); окулярный (на 7–20-й день развиваются отек, кровоизлияния и инфаркты на сетчатке, эти изменения могут привести к постоянной потере зрения).

Диагностика см. *Диагностика арбовирусных лихорадок.*

Лечение. Рекомендуются использовать рибавирин и пассивную иммунизацию.

Профилактика. *Неспецифическая профилактика:* борьба с комарами в местах их выплода, использование репеллентов, противомоскитных пологров и сеток.

Специфическая профилактика: существует инактивированная культуральная вакцина. Рекомендуются также использовать рибавирин в сочетании с пассивной иммунизацией специфическим иммуноглобулином.

3.6.10. Геморрагическая лихорадка Ласса

Этиология. Возбудитель относится к семейству *Arenaviridae*, роду *Arenavirus*, комплексу Такарибе.

Вирус быстро инактивируется обычными дезинфицирующими средствами (3% раствор карболовой кислоты, 3% раствор лизола, 1% раствор хлорамина), жирорастворителями (эфир, хлороформ и др.), УФО.

Эпидемиология. Зона распространения: Нигерия, Либерия, Буркина-Фасо, Центрально-Африканская Республика, Гамбия, Мали, Сенегал, Сьерра-Леоне, Заир, Кот-д'Ивуар, Гвинея. Источник инфекции: больной человек, в носоглоточном отделяемом которого вирус обнаруживается до 19-го дня болезни, а в моче — до 30-го; африканская многососковая крыса, для которой характерна длительная персистентная инфекция, с инфицированием мочи, носовых, ротовых секретов (моча и секреты могут попадать в пищу, воду, пыль). Специфические переносчики неизвестны.

Сезонность: внутрибольничные вспышки в Нигерии и Либерии регистрируются преимущественно в январе — апреле, внебольничные — в течение всего года, с некоторым учащением в период дождей.

Механизмы передачи возбудителя: аспирационный (воздушно-капельным и воздушно-пылевым путями — от больных людей и с пылью, инфицированной вирусом), контактный (при попадании крови или выделений больного на кожу вирус проникает

через микротравмы, при уколах и ранениях зараженными инструментами), фекально-оральный (при употреблении грызунов в пищу, а также при попадании выделений грызунов в пищу), возможно — трансмиссивный.

Патогенез. Вирус активно размножается в клетках паренхиматозных органов, вызывая их повреждение, так образуются патологические очаги в печени, почках, селезенке, миокарде, легких. Необходимо отметить, что вирус в больших концентрациях содержится в моче, сперме, серозных выпотах, экссудатах, крови.

Клиника. Инкубационный период составляет от 3 до 17 дней, чаще 7—14 дней. Характерные симптомы: интоксикация, геморрагический синдром.

Заболевание обычно развивается постепенно. Характерно сочетание лихорадки, слабости, язвенного фарингита (на 3-й день болезни на дужках и мягком нёбе появляются язвенно-некротические очаги желтовато-серого цвета, окруженные зоной гиперемии, в дальнейшем они могут сливаться). Затем появляются симптомы миокардита, пневмонии, геморрагический синдром, возможны плевральный и перикардальный выпот, асцит, тошнота, рвота, обильный водянистый стул. Бывает пятнисто-папулезная сыпь. Границы сердца расширены, тоны сердца приглушены. Могут быть менингеальные симптомы. Необходимо подчеркнуть, что при данном заболевании тяжесть интоксикации превышает тяжесть геморрагических проявлений. Период реконвалесценции длительный. У 20 % больных возможно развитие тугоухости, которая может сохраниться на всю жизнь. В крови количество лейкоцитов нормальное или слегка повышено, отмечается небольшая тромбоцитопения. Летальный исход в 17 % случаев.

Диагностика. Диагноз основывается на данных эпидемиологического анамнеза, анализе клинической картины заболевания, серологических (РСК, РТГА, РН, РНИФ) и вирусологических (выполняют только в специальных лабораториях) методах исследования.

Лечение. Имеются данные по раннему использованию рибавирина, который назначают при повышении активности АСТ более 150 МЕ/л, вводят внутривенно в дозе 32 мг/кг, затем по 16 мг/кг каждые 6 ч в течение 4 дней, далее по 8 мг/кг каждые 8 ч в течение 6 дней.

Профилактика. Проводится как при лихорадках Марбурга и Эбола (см. выше).

3.6.11. Аргентинская геморрагическая лихорадка

Этиология. Возбудитель — вирус Хунин, относится к семейству *Arenaviridae*, роду *Arenavirus*, комплексу вирусов Такарибе.

Вирус легко инактивируется детергентами и жирорастворителями (этиловый эфир, хлороформ, дезоксихолат натрия), УФО, γ -облучением, изменением pH (менее 5,5 и более 8,5), высокими температурами. Хорошо сохраняется в замороженном (температура -70°C) и в лиофилизированном состоянии.

Эпидемиология. Зона распространения: провинции Буэнос-Айрес, Санта-Фе, Кордоба и Ла-Пампа. Источник инфекции: хомякообразные грызуны, в основном два вида — *Calomys musculus*, *Calomys laucha* (вирус вызывает развитие у них хронической бессимптомной инфекции, сопровождающейся длительной вирусемией и выделением вируса с мочой, кроме того, вирус регулярно обнаруживается и в слюнке), больной человек. Специфические переносчики неизвестны.

Заболеваемость характеризуется сезонностью — с февраля по июнь, пик в мае; чаще регистрируется у мужчин, сельскохозяйственных рабочих, занятых уборкой урожая.

Механизмы передачи возбудителя: аспирационный (воздушно-пылевым путем), фекально-оральный (через пищу и воду, загрязненные мочой грызунов), контактный (при попадании вируса на поврежденную кожу, при половом акте), возможно — трансмиссивный. Зарегистрировано контактное заражение здоровых людей от больных. Легко возникает лабораторное заражение.

Патогенез. Вирус накапливается в клетках ретикулоэндотелиальной системы, угнетая ее функцию, что приводит к лейкопении и тромбоцитопении; вызывает также атрофию фолликулов селезенки, развитие генерализованной лимфаденопатии, повреждение капилляров с формированием геморрагического синдрома и гиповолеми-ческого шока.

Клиника. Инкубационный период составляет от 7 до 16 дней. Характерные симптомы: интоксикация, геморрагический синдром.

Начало заболевания постепенное, в течение 3–4 дней повышается температура тела (до 39–40 °С), появляется недомогание, головная боль, боль в суставах и пояснице, тошнота, рвота, энантема на конъюнктиве, полости рта. В разгар болезни характерны носовые кровотечения, кровоточивость десен, возможно кровохарканье, лихорадка принимает ремиттирующий характер. Относительно часто поражение ЦНС. В крови выраженная тромбоцитопения, лейкопения; в моче протеинурия. Летальный исход наблюдается в 9–31 % случаев и чаще наступает на 5–11-й день. При благоприятном исходе реконвалесценция составляет около 2 нед.

Диагностика см. *Диагностика арбовирусных лихорадок.*

Лечение. В первые 8 сут переливают плазму выздоравливающих больных, при ее отсутствии применяют рибавирин, схема такая же, как при лечении геморрагической лихорадки Ласса.

Профилактика. *Неспецифическая профилактика*: борьба с домашними грызунами (использование ловушек, отравленных приманок).

Специфическая профилактика: применяется живая вакцина из аттенуированного штамма вируса Хунин.

3.6.12. Боливийская геморрагическая лихорадка

Этиология. Возбудитель — вирус Мачупо, относится к семейству *Arenaviridae*, роду *Arenavirus*, комплексу вирусов Такарибе.

Вирус легко инактивируется детергентами и жирорастворителями (этиловый эфир, хлороформ, дезоксихолат натрия), УФО, γ -облучением, изменением pH, высокими температурами. Хорошо сохраняется при низких температурах в лиофилизированном виде.

Эпидемиология. Зона распространения — Боливия.

Источник инфекции: домашние грызуны *Calomys callosus* (вирус вызывает развитие у них хронической инфекции, сопровождающейся вирусемией и вирусурией), больной человек. Специфические переносчики неизвестны.

Заболеваемость регистрируется в течение всего года, увеличивается в период с февраля по сентябрь. Заболевают несколько чаще взрослые мужчины.

Механизмы передачи возбудителя: аспирационный (воздушно-пылевым путем), фекально-оральный (через пищу и воду, загрязненные мочой грызунов), контактный

(при попадании вируса на поврежденную кожу), возможно — трансмиссивный. Допускается контактное заражение здоровых людей от больных. Легко возникает лабораторное заражение.

Патогенез. На первый план выступает генерализованный капилляротоксикоз, обуславливающий увеличение сосудистой проницаемости, и прямое повреждение клеток печени.

Клиника. Инкубационный период составляет от 7 до 16 дней. Клиника сходна с аргентинской геморрагической лихорадкой, летальность составляет 15–20 %.

Диагностика см. *Диагностика арбовирусных лихорадок.*

Лечение. Применяют рибавирин, схема такая же, как при лечении геморрагической лихорадки Ласса.

Профилактика. *Неспецифическая профилактика:* борьба с домашними грызунами (использование ловушек, отравленных приманок).

Специфическая профилактика — не разработана.

3.7. Вирусные заболевания с характерной экзантемой

3.7.1. Корь

Определение. Корь — высококонтагиозная острая вирусная инфекция, передающаяся воздушно-капельным путем, характеризуется интоксикацией, экзантемой, конъюнктивитом и катаром дыхательных путей.

Этиология. Возбудитель кори — РНК-содержащий вирус *Polinosa*, относящийся к семейству *Paramyxoviridae*, роду *Morbillivirus*. По морфологии сходен с другими представителями парамиксовирусов, является достаточно крупным вирусом неправильной сферической формы с диаметром вириона 120–250 нм. Его оболочка содержит три слоя: белковая мембрана, двойной липидный слой и наружные гликопротеидные выросты. Вирус кори не содержит нейроминидазу, обладает гемагглютинирующей и гемолизирующей активностью в отношении только эритроцитов обезьян, что отличает его от других парамиксовирусов.

Вирус кори содержит комплекс антигенов, в ответ на воздействие которых в организме человека вырабатываются вируснейтрализующие, комплементсвязывающие, антигемагглютинирующие, антигемолизирующие антитела. Культивируется на клетках почек человека и обезьян, вызывая характерные цитопатические изменения с образованием синцития, гигантских многоядерных клеток, клеток веретенообразной и звездчатой формы. В результате длительных пассажей на тканевых средах получены аттенуированные штаммы вируса, которые используются для приготовления живых противокоревых вакцин.

Вирус кори неустойчив во внешней среде, плохо переносит высушивание, легко разрушается даже при слабом рассеянном свете (именно поэтому противокоревая вакцина выпускается во флаконах из темного стекла), при нагревании до 56 °C погибает в течение 30 мин, однако хорошо переносит низкие температуры и может сохраняться длительное время.

Эпидемиология. Корь является одной из самых распространенных инфекций. До начала массовой иммунизации (1965–1967 гг.) в мире регистрировалось око-

ло 130 млн случаев кори и около 8 млн смертей. В настоящее время в развивающихся странах корь остается одной из основных причин смертности детей, с корью связано до 20 % детской смертности. В основном смертность от кори приходится на 25 наиболее крупных развивающихся стран, таких как Индия, Бангладеш, Нигерия, Заир и др.

Корь является антропонозной инфекцией, источником может быть только больной человек. Больной заразен с последних 2–4 дней инкубационного периода до 4-го дня высыпаний. При развитии осложнений заразный период может удлиниться до 10 дней. Наиболее заразным больной является в катаральный период. У больных митигированной формой инфекции заразный период значительно короче.

Путь передачи инфекции — воздушно-капельный. Вирус распространяется с каплями слюны, носоглоточных секретов, секретов конъюнктивы, которые больной ребенок распространяет вокруг себя во время разговора, кашля, чиханья. Вирус может распространяться на значительные расстояния, проникать в соседние помещения, расположенные по общему коридору, по общей лестничной клетке на другие этажи. Поскольку вирус быстро разрушается во внешней среде, передача инфекции через зараженные предметы может происходить только в исключительных случаях. Возможна трансплацентарная передача вируса. Во время беременности в 20 % случаев корь осложняется прерыванием беременности, пороками развития плода.

Естественная восприимчивость к кори является всеобщей. В то же время в возрасте до 3–6 мес., как правило, корь не встречается, т. к. эти дети защищены антителами, получаемыми от матери. После 6 мес. восприимчивость к кори значительно возрастает. Если мать не болела корью, то ребенок может заболеть и в первые месяцы жизни.

В допрививочный период отмечались подъемы и спады заболеваемости корью с интервалом 2–3 года. В последние 10 лет, несмотря на введение вакцинации, сохранился такой же характер эпидемического подъема. Однако уровень заболеваемости корью в 60–80 раз ниже. Основным контингентом, который вовлекался в эпидемический процесс кори в допрививочный период, были дети в возрасте до 7 лет. Ежегодно в каждой из возрастных групп от 1 года до 7 лет корью болели 6,37–11,15 % детей. Ранее корь считалась исключительно детской инфекцией, но последние годы среди больных корью отмечен рост доли подростков и взрослых до 68–80 %.

Патогенез. Вирус кори попадает в организм через слизистую оболочку дыхательных путей и конъюнктиву. Во время инкубационного периода происходит размножение вируса в клетках эпителия и лимфатических узлах. С 3–4-го дня инкубационного периода возможна первичная вирусемия, но количество вируса в крови минимальное. В конце инкубационного периода происходит генерализация вирусной инфекции и проникновение возбудителя в кровь, происходит фиксация и репродукция вируса в клетках ретикулоэндотелиальной системы. В фагоцитирующих мононуклеарах, миндаликах, селезенке, печени, миелиной ткани костного мозга при размножении вируса происходит разрастание лимфоидных и ретикулярных элементов и образование многоядерных гигантских клеток.

Катаральный период кори характеризуется катаральным воспалением слизистых оболочек дыхательной системы, ЖКТ. Типичное проявление кори — сыпь, которая является следствием размножения вируса в кожных покровах и представляет собой гнездный инфекционный дерматит. Возникновение сыпи — результат реакции между клетками кожного покрова, где фиксируется вирус и иммунокомпетентными лимфоцитами. Это приводит к развитию периваскулярного воспаления, что сопровождается выраженным экссудативным компонентом и клинически проявляется пятнисто-папулезной сыпью.

Одновременно вирус проникает в слизистую оболочку глаз, вызывая другой характерный признак кори — тяжелый конъюнктивит. На внутренней поверхности щек образуются пятна Бельского—Филатова—Коплика, напоминающие скопление зерен манной крупы, как результат размножения вируса в клетках слизистой оболочки рта. Поражение слизистых оболочек дыхательного и пищеварительного тракта характеризуется дистрофическими изменениями. Очаги воспаления подвергаются некрозу и отторжению, что приводит к выделению вируса во внешнюю среду и создает условия для проникновения микробной флоры и развития осложнений.

Вирус кори проявляет тропизм и к нервной ткани. Частота поражений нервной системы при кори (коревой энцефалит и менингоэнцефалит) составляет 0,4–0,6 %. Причиной развития неврологических осложнений является непосредственное действие вируса и аллергизация организма с изменением его иммунобиологической реактивности. Патологические изменения в головном мозге при коревом энцефалите локализуются преимущественно в белом веществе и характеризуются наличием периваскулярных инфильтратов и очаговой демиелинизацией нервных волокон. Деструктивный процесс может распространяться на осевые цилиндры и ганглиозные клетки. У маленьких детей может развиваться картина коревой энцефалопатии с нарушениями мозгового кровообращения, дегенеративными явлениями в веществе головного мозга.

В последние годы появились данные, указывающие на то, что инфекция вирусом кори может проявляться в виде васкулита мезентериальных сосудов, что может быть причиной гранулематозного воспаления при болезни Крона.

Вирус кори оказывает иммуносупрессивное действие. Обусловленный им Т-клеточный иммунодефицит сохраняется в течение 25–30 дней с момента появления сыпи и способствует развитию осложнений. Наряду с этим с 3-го дня болезни вирусемия резко снижается, а с 4-го дня вирус элиминируется из крови посредством действия вируснейтрализующих антител.

Иммунитет после перенесенной инфекции стойкий, повторные случаи заболевания встречаются крайне редко.

Клиника. Корь, как и другие инфекционные заболевания, характеризуется цикличностью. В течении кори выделяют четыре периода:

- инкубационный период — 9–14 дней (7–28 дней);
- катаральный период — 3–4 дня (1–6 дней);
- период высыпаний — 3–4 дня;
- период пигментации — 7–10 дней.

Инкубационный период в среднем длится около 2 нед. От момента заражения до первых симптомов заболевания проходит обычно 8–12 дней, в некоторых случаях у больных, которым вводили иммуноглобулин, этот период может удлиняться до 28 дней. В инкубационный период не отмечается никаких признаков заболевания, хотя в течение последних 2–3 дней больные являются заразными.

Начало болезни характеризуется появлением симптомов начального или катарального периода, который длится в среднем 3–4 дня с колебаниями в некоторых случаях от 1 до 6 дней. В начале заболевания появляются симптомы интоксикации и катарального воспаления слизистых оболочек верхних дыхательных путей, что напоминает клинику ОРВИ. Нарастает общее недомогание, вялость, головная боль, ребенок становится плаксивым, отказывается от еды. Типичен внешний вид больного: одутловатое лицо, веки отечны, покрасневшие, слезящиеся глаза, светобоязнь. Больного беспокоит заложенность носа, насморк и сухой навязчивый кашель, охриплость голоса. Температу-

ра тела повышается постепенно до 38–39 °С и не снижается, несмотря на применение жаропонижающих средств. На 2–3-й день болезни на слизистой оболочке мягкого и твердого нёба, язычке появляется энантема в виде мелких красных пятен. Энантема сохраняется до конца периода высыпаний.

В это же время появляется патогномоничный для кори симптом Филатова—Коплика. На слизистой оболочке щек на уровне коренных зубов появляются мелкие красные с белесоватым оттенком точечные пятна, напоминающие манную крупу, окруженные узкой зоной гиперемии, не сливающиеся между собой и не снимающиеся тампоном. Иногда пятна Филатова—Коплика могут локализоваться на слизистых оболочках десен, губ и даже конъюнктив. Сохраняются в течение 1–3 дней и исчезают с появлением сыпи. В этот же период у некоторых больных может наблюдаться дисфункция ЖКТ. В катаральной стадии диагноз кори основывается на наличии типичного комплекса явлений: лихорадка (до 38–39 °С), конъюнктивит со слезотечением и светобоязнью, одутловатость лица, пятнистая энантема на слизистой оболочке нёба, обнаружение пятен Филатова—Коплика.

В конце катарального периода возможно снижение температуры тела до нормальных цифр на фоне сохраняющихся симптомов интоксикации.

С 4–5-го дня от начала болезни на фоне максимально выраженных симптомов интоксикации и катаральных явлений, повышения температуры тела до 39–40 °С отмечается появление сыпи. Характерно поэтапное распространение сыпи: сначала за ушами, на лице, шее, в течение следующих суток сыпь распространяется на туловище и верхние конечности и на 3-й день появляется на ногах. В течение всего периода высыпаний температура тела сохраняется высокой — 39–40 °С, а общее состояние ухудшается, усиливается головная боль, наблюдается бред, рвота, тахикардия, снижение АД, глухость тонов сердца, олигурия. У некоторых больных наблюдается боль в животе, жидкий стул. В это же время пальпируются увеличенные заднешейные, затылочные, подмышечные лимфатические узлы.

Сыпь представляет собой вначале мелкие красные пятнышки. В последующем сыпь носит пятнисто-папулезный характер, пятна различной величины (от 2 до 10 мм), неправильной формы, которые местами сливаются, не оставляя иногда участков здоровой кожи. В тяжелых случаях на коже образуются мелкие кровоизлияния. Эти пятна исчезают при надавливании, а при их прощупывании отмечаются небольшие бархатистые выпуклости.

В момент, когда высыпания достигают кистей и стоп, они начинают бледнеть на лице и на шее, а температура тела несколько снижается.

У детей, которым в первые же дни инкубации был введен иммуноглобулин, сыпь может быть почти незаметна, в форме мелких отдельных редких пятен, которые отсутствуют на некоторых областях тела и исчезают значительно быстрее.

Спустя 3–4 дня после появления экзантемы лихорадка начинает снижаться, сыпь бледнеет и исчезает в том же порядке, в каком появилась (сверху вниз). Вместо существовавших пятен появляются коричневатого оттенка другие пятна с очень нежным отрубевидным шелушением, более выраженным на лице, что продолжается приблизительно 1 нед. Пигментация сыпи происходит в результате диапедеза эритроцитов в кожу и последующего распада гемосидерина. Постепенно исчезают кашель и выделения из носа. Общее состояние улучшается, появляется аппетит, нормализуется сон. Пигментация сохраняется в течение 1–1,5 нед.

В клинической классификации кори выделяют следующие особенности:

По форме: типичная, атипичная (митигированная, абортивная, стертая, геморрагическая, гипертоксическая).

По тяжести: легкая, среднетяжелая, тяжелая (без геморрагического синдрома, с геморрагическим синдромом).

По течению: острое, гладкое, с осложнениями, микст-инфекция.

Митигированная корь наблюдается у лиц, получивших в инкубационный период противокоревой γ -глобулин или другие препараты крови, в отдельных случаях — у привитых, но утративших иммунитет. Инкубационный период превышает 20 дней. Заболевание характеризуется легкими катаральными явлениями, пятна Филатова могут отсутствовать, температура тела нормальная или субфебрильная, сыпь необильная, неяркая, мелкая, узелкового характера, с нарушением этапности высыпания.

Абортивная форма имеет типичное начало заболевания, однако в последующем после 1–2 дней периода высыпаний характеризуется обратным развитием. Сыпь при этом необильная мелкая, появляется только на лице и верхней половине туловища. Пигментация кратковременная неяркая.

Геморрагическая форма отличается тяжелой общей интоксикацией и сопровождается симптомами геморрагического диатеза: множественные кровоизлияния в кожу, слизистые оболочки, кровавый стул, гематурия. Эта форма может быстро закончиться летальным исходом.

Гипертоксическая форма кори характеризуется гипертермией, токсикозом, острой сердечно-сосудистой недостаточностью, менингоэнцефалитическими явлениями.

Тяжесть течения заболевания определяется в первую очередь выраженностью симптомов интоксикации, а также местными проявлениями и наличием осложнений. Легкая форма (30–40 %) характеризуется слабовыраженными симптомами интоксикации, температура тела не превышает 38–38,5 °С. Сыпь необильная, пигментация выражена слабо. Умеренно выражены катаральные явления. Среднетяжелая форма (55–65 %) характеризуется выраженными симптомами интоксикации, сопровождающимися бредом, головной болью, температурой тела 38,5–39 °С. Сыпь обильная, яркая, с тенденцией к слиянию. Катаральные явления отчетливы. Тяжелая форма (3–5 %) проявляется резко выраженной интоксикацией, неврологической симптоматикой за счет развития отека мозга (нарушение сознания, судороги, бред, повторная рвота), температура тела 39–40 °С и более. Катаральный синдром резко выражен. Сыпь обильная с геморрагическим компонентом.

В результате значительного снижения реактивности организма у больных корью возможны осложнения (табл. 3.33). Они могут быть первичными, т. е. вызванными непосредственно вирусом кори, и вторичными, обусловленными присоединением вторичной бактериальной флоры. Осложнения чаще всего наблюдаются в период пигментации, так называемые поздние осложнения, и ранние, возникающие во время катарального периода. Чаще всего осложнения кори наблюдаются у детей младшего возраста, в связи с чем детям первых 3 лет жизни следует назначать антибактериальную терапию при любом подозрении на бактериальное осложнение.

Наиболее тяжелым осложнением кори является коревой энцефалит. Частота поражений нервной системы при кори (коревой энцефалит и менингоэнцефалит) составляет 0,05–0,6 %. У одного ребенка из 1–2 тыс. заболевших корь осложняется поражением головного мозга. Наиболее часто осложнения встречаются у детей до 5 лет. Первые признаки поражения головного мозга при кори появляются обычно к концу стадии высыпания, когда уже нормализовалась температура тела. Внезапно наступает

новый подъем температуры тела с помрачением сознания вплоть до развития комы. Либо осложнение развивается на фоне, казалось бы, типичного течения кори, когда появляются общемозговые симптомы: резкая головная боль, рвота, двигательное возбуждение, спутанность и расстройство сознания, менингеальные знаки (ригидность мышц затылка, положительные симптомы Кернига, Брудзинского). Отмечено, что чем в более ранний период возникает менингеальная симптоматика, тем тяжелее течение заболевания.

Таблица 3.33

Осложнения кори

Система, органы	Заболевания
Органы дыхания	Ангина, ложный круп (острый коревой ларинготрахеит с расстройством дыхания), синусит, бронхит, бронхиолит, пневмония, плеврит
Органы пищеварения	Энтерит, стоматит, колит
Органы зрения	Конъюнктивит, кератит, кератоконъюнктивит, блефарит
Органы слуха	Отит, евстахиит, мастоидит
Кожные покровы	Пиодермии, флегмоны
Выделительная система	Цистит, пиелонефрит
Нервная система	Психозы, энцефалит, менингоэнцефалит, менингит

На фоне грубых общемозговых развиваются очаговые симптомы за счет поражения пирамидной, экстрапирамидной и мозжечковой системы, а также черепных нервов: параличи конечностей, гиперкинезы, атаксия, нистагм, потеря зрения (амавроз), поражение мимических мышц. В СМЖ кратковременное повышение давления и лимфоцитарный плеоцитоз. При коревом энцефалите отмечается высокая летальность (до 25–40 %), после заболевания нередко остаточные явления в виде двигательных расстройств, судорожных припадков, снижения интеллекта, гипоталамического синдрома.

Диагностика. В типичных случаях в стадиях высыпания постановка диагноза кори не представляет затруднений. В крови в катаральный период определяются лейкопения, лимфоцитоз, СОЭ умеренно увеличена. В период высыпаний еще больше выражены лейкопения и лимфоцитоз.

Применяются вирусологические (РИФ, которая наиболее информативна в ранний период болезни) и серологические методы (РТГА, РПГА, ИФА, исследование парных сывороток с интервалом 10–14 дней).

Лечение. В нетяжелых случаях лечение кори проводится на дому. Больным обеспечивают покой, приглушенное освещение (при конъюнктивите яркий свет вызывает сильную боль). Комнату ребенка не следует сильно отопливать, а необходимо поддерживать температуру в пределах 20–22 °С; комната должна хорошо проветриваться, в ней надо поддерживать влажную атмосферу с помощью влажных полотенец, развешанных на батарее; если у ребенка отмечается катар слизистых оболочек и глаз, если его беспокоит сильный свет, следует уменьшить освещение, пользуясь более слабыми лампочками вечером и оконными шторами днем. При наличии лихорадки или отказе от приема пищи ребенка не следует принуждать есть, нужно проявить надле-

жащее терпение и давать пищу в малых количествах: обильное питье (грудным детям чай и простую воду, детям старшего возраста — компоты, молоко), булочные изделия, сладости, овощные супы и пюре. Назначают жаропонижающие препараты, отхаркивающие микстуры и препараты, успокаивающие нервную систему (фенобарбитал в таблетках по 0,015 г 1–3 таб. в день).

Для профилактики бактериальных осложнений необходимо следить за гигиеническим состоянием помещения и больного. Проводится полоскание рта раствором соды, для профилактики осложнений в глаза закапывают капли сульфацила и другие антибактериальные капли. Постельный режим рекомендуется на весь лихорадочный период. При появлении осложнений (бронхопневмонии, отиты) применяют антибиотики.

Этиотропное лечение кори не разработано. Противокоревой γ -глобулин эффективен при введении в первую половину инкубационного периода. Лечение неосложненной кори — это борьба с интоксикацией и воспалительными изменениями дыхательных путей и глаз. Прогноз при неосложненном течении кори благоприятный, при развитии энцефалита — всегда серьезный. Специфических средств лечения коревого энцефалита нет. Рекомендуется применение антибиотиков, аскорбиновой кислоты, противосудорожных средств (при эпилептических припадках), массаж и ЛФК при параличах.

Профилактика. *Неспецифическая профилактика:* раннее выявление и изоляция больных (от начала болезни до 5-го дня с момента появления сыпи). Дети, контактировавшие с больными, изолируются на срок до 17 дней с момента последнего контакта, а получавшие нормальный человеческий иммуноглобулин — до 21 дня. Дети, перенесшие корь или привитые живой коревой вакциной, школьники старше 2-го класса, взрослые карантину не подлежат.

Специфическая профилактика: введение специфического иммуноглобулина проводится ранее неболевшим и непривитым детям в возрасте от 3 мес. до 2 лет, а ослабленным больным — независимо от возраста. Оптимальным сроком введения γ -глобулина является 3–5-й день после контакта с больным.

Единственным действенным способом защитить ребенка от кори является вакцинация. Вакцинацию против кори проводят дважды: первую — в возрасте 12–15 мес., вторую — в 6 лет, перед школой. Использование второй дозы вакцины позволяет защитить тех детей, которые не были вакцинированы ранее, а также тех, кто не выработал достаточно устойчивого иммунитета после первого введения. Вакцинация против кори в странах с высокой заболеваемостью проводится в возрасте 9 и даже 6 мес. с целью защиты грудных детей, у которых заболевание протекает особенно тяжело.

В настоящее время используют вакцину тримовакс, содержащую живые аттенуированные штаммы вирусов кори, краснухи и эпидемического паротита.

Обязательная вакцинация против кори включена в календари профилактических прививок Республики Беларусь (в 12 мес. и 6 лет), Российской Федерации (в 5 мес. и 6 лет), Украины (12–15 мес., 6 лет, 11 лет при пропуске), США и большинства других западных стран (12–15 мес., 6 лет, 11 лет при пропуске).

3.7.2. Краснуха

Определение. Краснуха — острая вирусная инфекция, передающаяся воздушно-капельным путем, характеризуется умеренной интоксикацией, экзантемой, увеличением затылочных и заднешейных лимфатических узлов.

Этиология. Возбудитель краснухи — РНК-содержащий вирус, относящийся к семейству *Togaviridae*, роду *Rubivirus*. Вирионы представляют собой сферические частицы диаметром 50–70 нм с электронно-плотным нуклеоидом диаметром 30 нм. На поверхности расположены редкие ворсинки длиной 8 нм с утолщением на концах. В отличие от других тогавирусов, вирус краснухи содержит нейраминидазу, что обуславливает рецепцию к эпителиальным клеткам дыхательных путей. Вирус краснухи обладает гемолитическими свойствами, агглютинирует эритроциты голубей, гусей.

Хорошо размножается на многих клеточных культурах, проявляет слабовыраженное цитопатическое действие. Обладает способностью к хроническому инфицированию.

Вирус неустойчив во внешней среде. Он легко разрушается под действием обычных дезинфектантов, под влиянием УФ-лучей, при высушивании, изменении pH среды (менее 5,8 и более 8,1). Вирус краснухи отличается относительной термоллабильностью. При комнатной температуре вирус полностью инактивируется в течение нескольких часов, при 70 °С — через 4 мин и при 100 °С — через 2 мин. Вирус сохраняет свои инфекционные свойства при замораживании (–20–60 °С) в течение нескольких лет.

Эпидемиология. Краснуха относится к антропонозным инфекциям. Источником инфекции являются больные с приобретенной и врожденной краснухой, вирусоносители. Существенную роль в качестве источников инфекции играют больные с атипичными, стертыми, бессимптомными формами. Больной с приобретенной краснухой начинает выделять вирус во внешнюю среду за 1–2 нед. до появления сыпи и в течение 3 нед. после высыпания. Выделение вируса тесно связано с клиническим течением заболевания. У больных с экзантемой вирус выделяется в 80 % случаев заболевания в течение 9 дней, а при инapparантных формах заболевания длительность выделения вируса сокращается до 4 дней, при этом он выделяется только у 50 % больных. При врожденной краснухе вирус может выделяться из организма с мокротой, мочой, калом в течение 1,5–2 лет после рождения. В течение первого месяца жизни вирус краснухи выделяется у 84 % новорожденных, через 1–4 мес. — у 62 %, через 5–8 мес. — у 33 %, через 9–10 мес. — у 11 % и через 13–20 мес. — у 3 % детей.

Традиционные пути передачи краснухи воздушно-капельный и трансплацентарный. Краснуха не является высококонтагиозной инфекцией. Заражение приобретенной краснухой происходит при длительном и тесном контакте. В детских дошкольных учреждениях, в семье, как правило, заболевают только дети, находящиеся с больными в одной комнате. В редких случаях возможна передача инфекции контактным путем, что не имеет практического значения.

Восприимчивость людей к инфекции высокая. Временно невосприимчивыми к краснухе являются дети первых 6 мес. жизни. Наиболее восприимчивы дети до 6 лет. Заболеваемость у детей, посещающих детские дошкольные учреждения, регистрируется в 3–5 раз чаще, чем у неорганизованных детей. Особую опасность краснуха представляет для беременных женщин в связи с возможностью инфицирования плода. По данным ВОЗ, процент женщин детородного возраста, серонегативных по отношению к вирусу краснухи, колеблется от 5 до 42 % в той или иной стране мира. В России и Беларуси этот показатель составляет 13–17 %.

Краснуха встречается повсеместно. Уровень заболеваемости в разных регионах отличается, однако чередование подъемов и спадов прослеживается практически везде с периодичностью 6–9 лет. Во время эпидемических подъемов показатель заболеваемости краснухой превышает 500–900 случаев на 100 тыс. населения. Пораженность населения во время эпидемических подъемов может достигать 25 %.

Подъем заболеваемости краснухой наблюдается в зимне-весенние месяцы, а самая минимальная заболеваемость — в августе — сентябре. После перенесенной краснухи формируется стойкий иммунитет, но у 3—10 % больных описаны повторные случаи заболевания.

Патогенез. При приобретенной краснухе входными воротами инфекции являются слизистые оболочки верхних дыхательных путей. В слизистых оболочках и в регионарных лимфатических узлах происходит размножение вируса, что сопровождается появлением катарального синдрома и лимфаденопатией. Вирус проникает в кровь уже во время инкубационного периода и гематогенно распространяется, поражая ряд органов и систем. Выделение вируса из кала и мочи служит доказательством генерализованного характера инфицирования при краснухе. Вирус обладает тропностью к коже, поражает лимфатические узлы. С появлением сыпи вирусемия в большинстве случаев заканчивается, что связано с образованием в крови нейтрализующих антител.

Причиной повреждения органов и тканей при врожденной краснухе является внутриутробное заражение вирусом и формирование на этой основе длительной персистенции вируса краснухи в организме плода. Вирус проникает в плод через кровеносные сосуды плаценты в период вирусемии, который наступает у заразившейся беременной примерно за 7 сут до появления сыпи и в течение нескольких дней после этого. Предполагают, что вирус краснухи поражает эпителиальные покровы ворсин хориона и эндотелий капилляров плаценты, затем в виде мельчайших эмболов попадает в кровеносное русло плода и диссеминирует в ткани. У погибших детей вирус обнаружен в сердце, мозге, почках, печени, легких, щитовидной железе, тимусе и селезенке.

Тератогенное действие вируса может быть связано непосредственно с самим цитодеструктивным влиянием вируса на развивающиеся клеточные структуры эмбриона человека и подавление им митотической активности клеток, которое приводит к замедленному росту клеточных популяций. Вирус, как правило, оказывает избирательное действие в отношении отдельных клеточных популяций, что обуславливает формирование инфицированных клеточных клонов в различных органах плода. Такие участки медленно растущих клеток не способны участвовать в процессе дифференциации и, вытесняя нормально растущие клетки, мешают правильному развитию органа. В результате, чем в более раннем сроке беременности происходит заражение матери, тем более выражены аномалии развития плода.

Еще одним механизмом, играющим роль в развитии врожденных уродств, является, как уже отмечалось выше, поражение сосудов плаценты, которое приводит к ишемии плода, что наиболее опасно в период интенсивного формирования органов.

Вопрос о формировании хронической инфекции плода при врожденной краснухе не является спорным. Длительность персистенции вируса краснухи в организме новорожденного зависит от срока беременности, в котором имело место проникновение вируса в организм матери: персистенция вируса продолжается несколько месяцев и даже лет, если заражение произошло в I триместре, и заканчивается после родов, если заражение произошло во II или III триместре.

Дети с врожденной краснухой, как правило, рождаются с низкой массой тела и ростом по сравнению со здоровыми новорожденными и в дальнейшем отстают в физическом развитии. Кроме того, у этих детей имеется незаращение переднего родничка и поражение трубчатых костей, выражающееся в чередовании участков уплотнения и разрежения костной ткани. Нет характерных для врожденной краснухи патогистологических изменений, однако сочетание различных морфологических нарушений формирует

довольно определенный синдром, наблюдающийся при этом заболевании. Такими патогистологическими изменениями являются распространенные отложения обызвествленных мукопротеидов во внутренней оболочке кровеносных сосудов, гигантоклеточный гепатит, фиброз селезенки, некроз кортиева органа, пониженная миелинизация и периваскулярные муфты. Изменения сердечно-сосудистой системы представлены различного рода недоразвитиями и их комбинациями. Наблюдаются также волчья пасть, атрезия слуховых проходов, пороки развития мочеполовых органов (крипторхизм, гипоспадия, гидроцеле, двудолевые почки, двурогая матка), органов ЖКТ (пилоростеноз, облитерация желчных ходов), различные кожные поражения (нарушения пигментации кожи, дермоглифия, дерматит), микроцефалия, гидроцефалия.

- **Клиника.** Типичные формы краснухи характеризуются цикличностью. В течение краснухи выделяют следующие периоды:
- инкубационный период — 14–21 дня;
- продромальный период — от нескольких часов до 1–2 дней;
- период высыпания — 3–4 дня;
- период реконвалесценции.

Инкубационный период составляет в среднем 18 ± 3 дня. Продромальный период наблюдается непостоянно, продолжается от нескольких часов до 1–2 дней. Клинические проявления этого периода складываются из катаральных проявлений и симптомов интоксикации. Симптомы интоксикации, как правило, слабо выражены, температура тела повышается до субфебрильных цифр или остается нормальной. Может наблюдаться недомогание, повышенная утомляемость, головная боль. Катаральные проявления также выражены умеренно и проявляются насморком, заложенностью носа, першением в горле, сухим кашлем. В это же время на слизистой оболочке мягкого нёба появляется энантема. При осмотре определяется гиперемия дужек и задней стенки глотки, инъекция сосудов склер, изменения со стороны заднешейных и затылочных лимфатических узлов с умеренным их увеличением и болезненностью.

Период высыпания чаще всего продолжается 2–3 дня и характеризуется появлением сыпи на фоне слабовыраженных симптомов интоксикации и легких катаральных явлений. Довольно часто наблюдается поражение затылочных и заднешейных лимфатических узлов.

Сыпь у преобладающего числа больных краснухой бледно-розовая, мелкопятнистая, довольно обильная, ее элементы почти одинаковой величины с ровными очертаниями на неизменном фоне. Появляется она одновременно и уже в течение первых суток покрывает лицо, грудь, живот и конечности. Иногда сыпь на второй день заболевания распространяется на конечности, особенно нижние. Преимущественная локализация сыпи — разгибательные поверхности, хотя она может быть довольно обильной и в области сгибательных поверхностей. Места естественных сгибов поражаются мало или даже остаются свободными от высыпаний. В ряде случаев сыпь может быть довольно яркой, крупной, пятнисто-папулезной, с тенденцией к слиянию, возможна своеобразная ее изменчивость. В 1-й день она бывает яркой, крупной, особенно на лице, местами — пятнисто-папулезной и напоминает коревую. На 2-й день размер элементов сыпи может меняться — до мелкопятнистых, сходных с сыпью при скарлатине, и располагаться как на разгибательных, так и на сгибательных поверхностях. На 3-й день сыпь бледнеет, становится менее обильной, локализуется в основном на разгибательных поверхностях плеч, предплечий, в области ягодиц и на наружной части бедер. Сыпь, как правило, никогда не бывает на ладонях и стопах.

Исчезновение сыпи происходит бесследно, обычно к 4-му дню от высыпания. Только у некоторых больных может оставаться бледная кратковременная (в течение 2—3 дней) пигментация, иногда неотчетливая мраморность кожи.

Лимфаденит — довольно постоянный признак краснухи. Характерно поражение заднешейных, затылочных, иногда околоушных, переднешейных, подколенных, подмышечных лимфатических узлов, увеличение которых, как правило, умеренное, может быть множественным или изолированным в виде несимметричного поражения одного из них, иногда сопровождается небольшой болезненностью.

Катаральное воспаление слизистых оболочек верхних дыхательных путей и конъюнктивы наблюдается при краснухе непостоянно и выражено слабо. Обычно оно проявляется редким сухим кашлем, заложенностью носа или небольшими слизистыми выделениями. Конъюнктивит развивается редко, но в отдельных случаях наблюдается небольшая отечность век, слезотечение, светобоязнь. Возможны изменения слизистых оболочек рта в виде слабой гиперемии или появления отдельных мелких пятнышек на слизистой оболочке щек, и только в исключительных случаях гиперемия слизистых оболочек щек бывает более выраженной, с наличием пятнистой энантемы на мягком нёбе. Довольно частыми симптомами являются легкая гиперемия в зеве и боль при глотании.

Симптомы интоксикации возникают также непостоянно и чаще всего выражены слабо. Температура тела может быть нормальной или субфебрильной, но иногда наблюдается и довольно выраженная лихорадка (38—39 °С). Длительность температурной реакции обычно составляет 1—3 дня. Даже при значительной температуре тела другие симптомы интоксикации возникают редко и держатся кратковременно. Такие симптомы, как головная боль, рвота, понижение аппетита, наблюдаются только у детей старшего возраста и у взрослых.

В зависимости от наличия основных клинических симптомов в этот период можно выделить три варианта болезни: первый — с наличием только сыпи, второй — с сыпью и повышением температуры, третий — с сыпью, температурной реакцией и катаральными явлениями. Из 129 наблюдаемых нами больных краснухой первый вариант был у 57 пациентов, второй — у 39 и третий — у 33. Поражение лимфатических узлов отмечалось у 70 % больных.

Поражения внутренних органов при краснухе, как правило, не происходит. Иногда на фоне температурной реакции при аускультации могут быть небольшая тахикардия, приглушение I тона на верхушке сердца. У детей старшего возраста и у взрослых могут развиваться синовиты, чаще в виде поражения мелких суставов кисти, иногда — голеностопных и лучезапястных. Синовиты возникают со 2-го по 7-й день болезни, протекают доброкачественно и заканчиваются в течение 3—4 дней.

В крови на 1-й неделе болезни выявляется лейкопения или тенденция к ней. В лейкоцитарной формуле крови у большинства больных имеет место лимфоцитоз и нейтропения, довольно характерно появление плазматических клеток, но оно непостоянно. На 2-й неделе заболевания количество лейкоцитов увеличивается, но у значительной части больных может длительно оставаться тенденция к лейкопении и лимфоцитоз.

Период реконвалесценции при краснухе протекает, как правило, гладко, без каких-либо патологических проявлений. В крайне редких случаях возможны осложнения. Наиболее тяжелыми осложнениями являются поражения ЦНС.

Общепризнанной классификации приобретенной краснухи нет. По типу краснуха может быть типичной и атипичной. По тяжести возможно выделение легких, средне-

тяжелых и тяжелых форм болезни. По течению целесообразно выделить формы инфекции с гладким течением и негладким.

К типичным формам необходимо относить краснуху с наличием экзантемы.

Атипичные формы протекают с какими-либо существенными отклонениями от типичной клинической картины болезни. Можно выделить три разновидности стертых, атипичных форм. Первая — с эфемерной сыпью, наличием легчайших, слабовыраженных клинических проявлений в виде реакции лимфатических узлов, кратковременной субфебрильной температуры, гематологических изменений. Вторая — без сыпи, но с какими-либо другими проявлениями (лимфаденит, гематологические изменения). Третья — бессимптомные формы, которые выявляются в основном в очагах краснухи с помощью серологических методов. Их диагностика на основе клинических данных невозможна, в то же время число бессимптомных форм значительно.

Тяжесть краснухи определяется на основе выраженности интоксикации и местных симптомов. Почти у всех больных краснуха протекает в легкой форме и только как исключение в виде среднетяжелой. Тяжелые осложнения наблюдаются в основном за счет осложнений со стороны ЦНС или при наложении дополнительных сопутствующих инфекций.

Течение краснухи обычно гладкое, нормализация температуры тела наступает со 2–3-го дня болезни.

Негладкое течение может быть при наличии осложнений (энцефалит, менингит, синовит), за счет присоединения каких-либо дополнительных острых инфекций (ОРВИ, ангина и др.) или обострения хронических заболеваний, имеющихся у больного.

Краснушный энцефалит. Одним из самых серьезных осложнений краснухи является краснушный энцефалит. Частота его, по данным разных авторов, колеблется от 1:4000 до 1:13 000. В последние годы энцефалиты при краснухе регистрировались значительно реже. В настоящее время обсуждаются две различные схемы патогенеза краснушного энцефалита: непосредственное действие вируса в случаях ранней смерти и аллергическая природа острого энцефалита в случаях более позднего развития процесса с демиелинизацией и образованием периваскулярных инфильтратов. Однако, скорее всего, роль вируса в патогенезе поражений ЦНС в большей степени может быть связана со способностью вызывать иммунный ответ, направленный против тканей хозяина. Клетки хозяина в результате частичного повреждения вирусом могут представлять собой антигенный материал, против которого развивается аутоиммунная реакция. Морфологический субстрат при краснушном энцефалите не отличается от такового при других постинфекционных энцефалитах, т. е. в основе его лежат поражения сосудов с образованием периваскулярных инфильтратов, состоящих из лимфоидных клеток, демиелинизация и дистрофические изменения в нейронах. При краснушном энцефалите поражается главным образом белое вещество, локализуется процесс в коре больших полушарий, стволе головного мозга, подкорковых ганглиях. В некоторых работах указывается на появление аналогичных изменений и в спинном мозге, что объясняет наблюдаемый иногда у больных миелитический синдром.

Большинство клиницистов указывают на развитие энцефалита преимущественно у детей в возрасте 5–12 лет.

Развитие острого энцефалита, как правило, не зависит от тяжести течения краснухи. Неврологические нарушения появляются обычно на 3–5-е сутки высыпания, но могут развиваться и на 1–2-й день от начала заболевания или появиться значительно позже, вплоть до 10–15-го дня болезни (М. А. Дадиева, Р. М. Пратусевич, 1974).

Некоторые авторы указывают на возможность развития энцефалита за несколько дней до появления сыпи (Р. Holliday et al., 1950; Н. Miller et al., 1956). Отмечена также неврологическая симптоматика без высыпаний либо с повторным появлением сыпи.

Развитие энцефалита обычно сопровождается головной болью, рвотой, новым подъемом температуры тела до высоких цифр, реже температура бывает субфебрильной. Начало краснушного энцефалита характеризуется тяжелой общемозговой симптоматикой, нарастающей в течение короткого отрезка времени — от нескольких часов до 1–2 сут. Почти у всех больных наблюдается внезапно возникающее и углубляющееся расстройство сознания от легкой спутанности до глубокой комы, которое сопровождается развитием генерализованных тонико-клонических судорог. Возможны галлюцинации и делирий. Быстро присоединяется полиморфная очаговая симптоматика. Наиболее характерны экстрапирамидные симптомы, проявляющиеся различными типами гиперкинезов: тремор, миоклонии, хореоатетоз и др. Часто развиваются гемипарезы центрального типа, которые в ряде случаев возникают инсультообразно. Описаны также мозговые, гипоталамические, стволовые нарушения, поражения черепных нервов, которые могут сочетаться с общемозговой симптоматикой или встречаться изолированно. Так, J. Connolly и соавт. (1975) описали случай, когда у ребенка через неделю после перенесенной краснухи развился неврит зрительного нерва с потерей зрения и полным восстановлением после проведенной гормональной терапии.

Краснушный энцефалит также может протекать с развитием полирадикулоневрита, поперечного миелита с нижней вялой параплегией, тазовыми и трофическими нарушениями. Часто в процесс вовлекаются мозговые оболочки, причем менингеальный синдром может протекать изолированно без развития энцефалита, что более характерно для детей старшей возрастной группы.

Таким образом, клиническая картина краснушного энцефалита может быть различной в зависимости от сочетания тех или иных поражений ЦНС. Существующая на сегодняшний день классификация краснушных поражений ЦНС по основному клиническому синдрому включает в себя следующие формы:

- 1) менингеальная;
- 2) менингомиелитическая;
- 3) энцефалитическая;
- 4) энцефаломиелитическая.

Д. С. Футер (1965) выделил три основных синдрома при краснушном энцефалите: гиперкинетический, паралитический, атаксический.

Несмотря на тяжелое течение заболевания с длительным расстройством сознания и генерализованными клонико-тоническими судорогами, период обратного развития общемозговых симптомов наступает очень быстро, чаще через 1–2 дня после полной картины энцефалита. Реже потеря сознания и судороги сохраняются в течение 3–4 дней и более. В ряде случаев у более старших детей восстановление сознания сопровождается психомоторным возбуждением, дезориентацией, слуховыми и зрительными галлюцинациями устрашающего характера.

Несмотря на тяжесть течения, летальность при краснушном энцефалите в настоящее время очень низкая. Обратное развитие очаговых симптомов, как правило, длится около 2–3 нед., но в ряде случаев может затягиваться до 1–1,5 мес. При развитии миелита восстановительный период более длительный — до 8–12 мес. Выздоровление обычно бывает полным. Однако даже при полном исчезновении очаговой симптоматики после краснушного энцефалита на длительное время остается выраженный це-

реброастенический синдром со снижением внимания и памяти, эмоциональной неустойчивостью, легкой возбудимостью, повышенной утомляемостью.

Диагностика краснушных энцефалитов основывается в первую очередь на совпадении развития неврологической симптоматики с недавно перенесенной краснухой. Изменения, выявляемые при исследовании СМЖ, как правило, характеризуются умеренным или незначительным лимфоцитарным плеоцитозом, сопровождающимся небольшим повышением уровня белка.

При ЭЭГ-исследовании изменения соответствуют периоду и тяжести течения энцефалита. В острый период заболевания на ЭЭГ преобладают высокоамплитудные δ -волны, α - и β -ритм в это время обычно отсутствуют, θ -ритм слабо выражен. Часто регистрируется билатерально-синхронная активность. Кроме того, существует зависимость между тяжестью общемозговых симптомов и степенью изменений на ЭЭГ.

Врожденная краснуха. Наибольшую опасность для плода представляет контакт неиммунной беременной с краснушной инфекцией в I триместре беременности. Так, поражение плода возникает в 75–80 % случаев, если контакт произошел на 1-й неделе, у 61 % — на 1–4-й, у 26–30 % — на 5–8-й, у 8 % — на 9–12-й неделе. При инфицировании на 4-м месяце беременности пороки формируются в 1,4–5,7 % случаев, на 5-м месяце и позже — в 0,4–1,7 % (О. Г. Анджапаридзе, Г. И. Червонский, 1975). Неблагоприятное влияние краснухи на плод проявляется не только тератогенным действием. Краснушная инфекция в ранний период беременности в 10–40 % случаев может привести к спонтанным абортam, в 20 % — к мертворождениям; 10–25 % детей, рожденных живыми, умирают в неонатальный период (Р. А. Канторович, Н. И. Володина, 1978). Частота мертворождаемости составляет 7,2 % при заболевании женщины в I триместре беременности, 4,6 % — при заболевании во II триместре и 1,7 % — в III триместре (З. Николов, Г. Гетев, 1983).

Поражение плода вирусом краснухи многообразно. Выделяют классический синдром врожденной краснухи, который включает триаду наиболее типичных аномалий развития: катаракта, пороки сердца и глухота. Наиболее частым дефектом при краснухе является глухота, которая может быть различной степени выраженности, как одно-, так и двусторонней. Глухота может сочетаться с вестибулопатией — дефектом кортиева органа. Как правило, этот порок развития не распознается при рождении и обращает на себя внимание лишь в более позднем возрасте.

Самым типичным поражением глаз при врожденной краснухе является катаракта, которая может быть одно- и двусторонней, часто осложняется микрофтальмом. Катаракта может быть обнаружена при рождении либо развиваться постепенно в период новорожденности. Гораздо реже встречается такое поражение глаз, как глаукома. Сочетание обоих этих пороков практически не встречается. Кроме того, при врожденной краснухе могут быть выявлены помутнение роговицы, миопия, недоразвитие век, ретинопатия, характеризующаяся участками гипер- и депигментации, разбросанными по сетчатке.

Пороки сердца при врожденной краснухе чаще всего представлены в виде незаращения артериального (боталлова) протока. Встречаются также дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородки, стеноз легочной артерии и аорты, поражение клапанов и коарктация аорты, транспозиция крупных сосудов. Лишь у некоторой части детей пороки развития сердечно-сосудистой системы столь выражены, что могут приводить к смерти в первые 6 мес. жизни. Пороки же «синего» типа, наиболее часто заканчивающиеся летальным исходом, у детей с врожденной краснухой встречаются

крайне редко. Поэтому значительная часть пороков сердца выявляется в более старшем возрасте и не представляет опасности для жизни ребенка.

Выделяют классический синдром врожденной краснухи, так называемую триаду Грега (врач-окулист из Австралии, который впервые описал наиболее типичные аномалии развития у плодов, родившихся от матерей, переболевших краснухой): 1) катаракта — 75 %, 2) пороки сердца — 50 %, 3) глухота — 50 %.

Кроме классического синдрома существует расширенный синдром врожденной краснухи, который характеризуется множеством аномалий:

- микроцефалия, микроофтальмия;
- расширение родничков;
- глаукома;
- поражение головного мозга;
- поражение вестибулярного аппарата;
- пороки развития скелета;
- гепатоспленомегалия;
- пороки развития мочеполовых органов;

другие повреждения и их сочетания.

Поражение нервной системы не всегда диагностируется при рождении, т. к. может проявляться гораздо позже в виде судорог, парезов, умственного недоразвития — от незначительного до идиотии.

Одним из наиболее характерных проявлений врожденной краснухи, обнаруживаемым непосредственно при рождении, является тромбоцитопеническая пурпура, которая может сохраняться от 2 нед. до 3 мес. жизни. Также часто встречаются: гемолитическая анемия с ретикулоцитозом и деформированными эритроцитами; гепатоспленомегалия и гепатит, сопровождающийся выраженной желтухой; незаращение переднего родничка, которое может сопровождаться плеоцитозом в СМЖ; интерстициальная пневмония; гастроэнтерит, сопровождающийся диареей. Как уже отмечалось выше, дети с врожденной краснухой имеют низкую массу тела и маленький рост при рождении и в дальнейшем значительно отстают в физическом развитии.

Не менее разнообразными могут быть поражения ЦНС, которые не всегда диагностируются при рождении, между тем они очень серьезны и проявляются в первые месяцы постнатальной жизни сонливостью или, наоборот, повышенной возбудимостью, нарушениями мышечного тонуса. В более позднем возрасте поражения ЦНС проявляются различной степени выраженности двигательными нарушениями, параличами, судорогами, гиперкинезами. Далее на фоне неврологической симптоматики обнаруживается снижение интеллекта различной степени — от небольшого отставания в психическом развитии до полной идиотии. Довольно часты также микроцефалия и гидроцефалия.

По данным Соорег и соавт. (1969), наиболее частым пороком развития является глухота, которая встречается у 64 % детей с врожденной краснухой, несколько реже наблюдаются пороки развития сердечно-сосудистой системы (44 %) и нарушения психики (41 %), поражение органа зрения выявляется лишь у 32 % детей. Необходимо также отметить, что наиболее характерно сочетание различных аномалий развития, которое встречается у 66 % детей с врожденной краснухой.

Кроме приведенных выше типичных для краснухи аномалий развития, включенных в расширенный синдром врожденной краснухи, отмечены более редкие поражения, такие как пороки развития скелета и черепа, мочеполовых органов, органов ЖКТ, кожные поражения, описанные в предыдущем разделе.

У детей с врожденной краснухой отмечены также изменения группы крови, зарегистрированные на 4-м месяце жизни. Кроме того, описаны случаи тяжелых гормональных нарушений, которые связывают с аутоиммунным процессом, такие как сахарный диабет типа 1, болезнь Аддисона, недостаток гормона роста, пернициозная анемия. Так, сахарный диабет встречается у 20–40 % детей с врожденной краснухой; гипогаммаглобулинемия, сохраняющаяся от нескольких месяцев до нескольких лет после рождения отмечена у 15 % детей (А. Е. Tingle, 1987).

Характер уродств зависит прежде всего от времени воздействия вируса краснухи на плод. По данным З. Николова и Г. Гетева (1983), при заболевании женщины краснухой в первые 2–6 нед. беременности, как правило, возникают пороки развития органов зрения, такие как катаракта, микрофтальмия, ретинопатия; при контакте с инфекцией в 5–7 нед. беременности наблюдаются поражения сердечно-сосудистой системы, в 5–12 нед. — нарушения развития органа слуха, в 8–9 нед. — пороки формирования молочных зубов.

Прогрессирующий краснушный панэнцефалит. Одним из наиболее тяжелых проявлений краснушной инфекции является прогрессирующий краснушный панэнцефалит, который впервые был описан Р. Lebon и G. Lyon в 1974 г.

У большинства больных с прогрессирующим краснушным панэнцефалитом были выявлены признаки врожденной краснухи: катаракта, глухота и замедление умственного развития. В связи с этим большинство авторов развитие данного энцефалита связывают, прежде всего, с длительной персистенцией вируса при врожденной краснухе. Однако в некоторых случаях описан прогрессирующий краснушный панэнцефалит, который развился после перенесенной в детстве краснухи с последующим выздоровлением.

Заболевание начинается постепенно. Появляются двигательные и психические нарушения, возможна временная потеря сознания с последующей дизартрией. Постепенно развивается шаткая походка, хотя мышечная сила не нарушена. Отмечается симметричное усиление глубоких рефлексов. Болезнь прогрессирует очень медленно. Лишь спустя 1–2 года развивается односторонний центральный фасциальный парез, сопровождающийся гиперактивным подергиванием челюсти. Речь становится медленной и дизартричной. Повышается мышечный тонус, сопровождающийся усилением симметричных сухожильных рефлексов. Может также наблюдаться клонус стоп. Постепенно атаксия прогрессирует, больной теряет способность стоять без посторонней помощи. Нарушения чувствительности нехарактерны.

При лабораторном исследовании изменений в крови и мочи, как правило, не бывает. При исследовании СМЖ отмечено повышение уровня белка до 1 г/л, концентрация γ -глобулинов — 38 % от общего белка, может обнаруживаться незначительный цитоз, имеющий лимфоцитарный характер. На ЭЭГ возможно умеренное снижение β -активности, в последующем могут наблюдаться нарушения во фронтальных проводящих путях. На начальном этапе развития панэнцефалита антитела против вируса краснухи в крови и СМЖ отсутствуют. Позднее отмечается как повышение их содержания, так и увеличение соотношения титров этих антител в СМЖ и сыворотке крови.

Диагностика. Диагноз краснухи до настоящего времени чаще всего устанавливается на основе клинико-эпидемиологических данных. Эпидемиологические сведения о наличии контакта с больным краснухой являются существенной помощью в постановке диагноза. Для выяснения контактов с краснухой необходимо проводить обязательное уточнение эпидемиологической ситуации в детском коллективе, кото-

рый посещает ребенок, и подробный опрос родителей о всех экзантемных заболеваниях среди окружающих лиц.

В лабораторной диагностике краснухи применяют вирусологические и серологические (РТГА, РПГА, ИФА) методы исследования.

Лечение. Специфической терапии заболевания не разработано. Применяются патогенетические и симптоматические методы лечения.

Лечение краснушного энцефалита основывается в первую очередь на наиболее вероятном патогенезе неврологической симптоматики, определенной роли иммунопатологических реакций и возможностью развития отека мозга. В связи с этим проводится гормональная, противовоспалительная, дегидратационная и дезинтоксикационная терапия. Введение кортикостероидных гормонов проводят в течение 2–3 нед. в начальной дозе 4–5 мг/кг массы тела в сутки в пересчете на преднизолон с последующим постепенным ее снижением. Положительное действие в острый период оказывают препараты, способствующие нормализации мозгового кровообращения и тормозящих агрегацию тромбоцитов (трентал, курантил, кавинтон). В острый период заболевания так же, как и при других экзантемных энцефалитах, проводится синдромальная терапия, направленная в первую очередь на борьбу с отеком мозга: дегидратационная терапия с использованием маннита и фуросемида, дезинтоксикационная и противовоспалительная терапия. В восстановительный период показаны ноотропные средства, ЛФК, массаж.

Профилактика. *Неспецифическая профилактика:* крайне важны раннее выявление и изоляция больных. Контактировавший с больным краснухой ребенок не должен допускаться в детский коллектив до 21 дня от момента разобщения (с 11-го по 21-й день со времени последнего контакта). Изоляция больных, согласно действующей инструкции, проводится с момента развития клинической картины до 4-го дня болезни, но, исходя из знания патогенеза заболевания, необходимо ее продление до 3 нед. (возможная продолжительность выделения вируса), а при врожденной краснухе — до года. На профилактику краснухи до настоящего времени обращается недостаточно внимания. В то же время она необходима из-за значительной тяжести врожденной краснухи и неблагоприятного влияния внутрибольничного инфицирования в стационарах.

Специфическая профилактика: в настоящее время широко применяется вакцинация против краснухи. Используется комплексная вакцина тримовакс, содержащая живые аттенуированные штаммы вирусов кори, краснухи и эпидемического паротита. Первую вакцинацию проводят в 12–15 мес. жизни ребенка, вторую — в 6 лет; если вакцинация не проводилась либо по каким-то причинам была отложена, ее проводят той же вакциной в 11–12 лет. В Российской Федерации с этой же целью используют вакцину рудивакс, которой также рекомендуется однократно прививать женщин детородного возраста, ранее не привитых и не болевших краснухой, при планировании беременности. На Украине девушки, ранее не болевшие краснухой, прививаются вакциной рудивакс или рувакс в возрасте 15 лет, в Австралии — в 15–19 лет.

3.8. ОРИ

Острые респираторные инфекции (ОРИ) — группа заболеваний, в которую входят грипп, парагрипп, аденовирусная, респираторно-синцитиальная, риновирусная, а также реовирусная инфекции, характеризующиеся коротким инкубационным перио-

дом, непродолжительной лихорадкой и интоксикацией, поражением различных отделов респираторного тракта. Термин «острые респираторные инфекции» включает как ОРВИ, так и болезни, обусловленные бактериями. ОРВИ являются самыми массовыми заболеваниями. Они составляют около 90 % всей инфекционной патологии и остаются одной из наиболее значимых медицинских и социально-экономических проблем. Наибольшее эпидемическое значение имеют вирусы гриппа А и В, вызывающие ежегодные эпидемии, экономический ущерб от которых исчисляется миллиардами долларов.

3.8.1. Грипп

Определение. Грипп (от фр. *grippe* — схватывать) — ОРИ, вызываемая вирусами гриппа. Кроме человека им болеют многие млекопитающие (лошади, свиньи, собаки, кошки, рогатый скот) и птицы. Источником заболевания людей является только больной человек.

Этиология. Возбудители гриппа относятся к семейству ортомиксовирусов, включающее три типа вирусов гриппа: А, В, С. Вирусы гриппа устойчивы к низким температурам и замораживанию, но быстро погибают при нагревании.

Вирусы гриппа содержат РНК, наружную оболочку, в которой размещены два антигена: гемагглютинин и нейраминидаза. Согласно Международной номенклатуре, обозначение штаммов вируса включает следующие сведения: род, место изоляции, номер изолята, год изоляции, разновидность гемагглютинина (Н) и нейраминидазы (N). Среди людей циркулируют вирусы гриппа А с гемагглютинином 1–5 и нейраминидазой 1 и 2. В природе основным резервуаром вирусов гриппа являются птицы водного и околоводного комплекса, от них изолированы все гены вирусов, вызвавших эпидемии. В процессе циркуляции в природных биоценозах происходит реассортация их генов с генами вирусов человека с образованием варианта с новыми антигенными свойствами.

Эпидемиология. Источник инфекции — больной человек, в т. ч. и с атипичными формами без выраженной лихорадки и интоксикации. Заражение происходит воздушно-капельным путем. Грипп протекает в виде эпидемий (от небольших вспышек до пандемий). Ведущую роль в эпидемическом процессе играет антигенная изменчивость вируса, особенно типа А. К новому антигенному варианту возбудителя у населения отсутствует иммунитет, что является причиной быстрого распространения инфекции. В межэпидемический период вирус сохраняется в организме человека, определяя спорадическую заболеваемость, а также в организме животных и птиц.

В умеренных широтах Северного полушария пик заболеваемости гриппом приходится на период с конца декабря до начала марта, а в умеренных широтах Южного полушария — на период с мая по сентябрь. В тропиках заболеваемость гриппом не зависит от времени года. Показатели заболеваемости в разные годы могут существенно различаться и отчасти зависят от числа людей, имеющих иммунитет к циркулирующему в популяции вирусу гриппа. В исследовании, проведенном в разных регионах США, было показано, что сероконверсия с клиническими проявлениями или без них возникает у 10–20 % жителей в год; частота инфицирования наиболее высока у лиц до 20 лет. Заболевание легче распространяется в различных учреждениях и местах повышенного скопления людей.

С вирусами типа А связывают пандемии гриппа. Вирусы гриппа В не вызывают пандемий, но локальные волны подъема заболеваемости могут захватить одну или не-

сколько стран. Вирусы гриппа С вызывают спорадические случаи заболевания. За последнее столетие пандемии гриппа возникали 3 раза: в 1918, 1957 и 1968 гг., причем все из них характеризовались высокой заболеваемостью, высокой смертностью и тяжелыми социально-экономическими последствиями.

В 2004 г. на значительных территориях Азии были зарегистрированы беспрецедентные по масштабам вспышки высокопатогенного птичьего гриппа, возбудителем которого является штамм H5N1. Вирус способен преодолевать межвидовой барьер и заражать людей, причем инфекционное заболевание, вызванное этим вирусом, характеризуется высокой смертностью.

Патогенез. Вирус гриппа попадает в верхние дыхательные пути, проникает в цилиндрический мерцательный эпителий, где начинается его активная репродукция, приводящая к повреждению клеток. Наиболее типично поражение слизистой оболочки трахеи, но при тяжелых формах болезни в процесс вовлекаются все отделы воздухоносных путей вплоть до альвеол. Клетки мерцательного эпителия подвергаются деструкции, нередко слущиваются, заполняя просветы бронхов.

В настоящее время известно, что в патогенезе поражения трахеобронхиального дерева несомненную роль играет иммунный ответ организма, выработка интерлейкинов, фактора некроза опухоли, иммуноглобулинов, а также состояние лимфоидной ткани бронхов и трахеи. Особое значение придают активным формам кислорода, который генерируют нейтрофилы под воздействием вируса гриппа. В результате серии химических реакций радикалы кислорода превращаются в высокотоксичные химические соединения (гипохлорид, сульфоксид и др.), обладающие мощным цитотоксическим эффектом. Под действием окислителей страдают прежде всего мембраны клеток. Утрата барьерных функций клеточными мембранами является важнейшим условием распространения вирусов от клетки к клетке вплоть до их повреждения и генерализации инфекции.

Вирусемия является обязательной фазой патологического процесса. Вирус оказывает повреждающее воздействие на эндотелий сосудов (преимущественно, зоны микроциркуляции) легких, сердца, нервной системы и других органов.

Происходит повышение проницаемости стенок сосудов, развитие периваскулярного отека, склонность к тромбообразованию, нарушение гемостаза, что обуславливает отек и полнокровие легких, мозга и других органов. Наиболее часто поражаются легкие, при этом страдает не только трахеобронхиальное дерево, но и альвеолы, в первую очередь альвеолоциты 2-го порядка, разрушается сурфактант, выстилающий поверхность альвеол и не дающий им спадаться. Альвеолы деформируются, спадаются, заполняются трансудатом, что усугубляет тяжесть поражения легких.

Таким образом, при гриппе имеет место специфическое вирусное поражение легких, обусловленное повреждающим действием на клетки свободных радикалов кислорода, нарушениями микроциркуляции, гемостаза, сурфактантной системы, в результате чего развивается локальный либо распространенный отек легочной ткани, иногда респираторно-токсический дистресс-синдром.

Поражение нервной системы при гриппе также имеет сложный генез: повреждающее действие вируса, размножение его в эпендиме и хориоидальном эпителии мозговых желудочков, гипоксия и пр.

Следствием массивной вирусемии, токсинемии может стать ИТШ, проявляющийся угрожающими для жизни состояниями: острая сердечно-сосудистая недостаточность, отек легких, мозга, ДВС-синдром, почечная недостаточность. Тяжесть патоло-

гического процесса связана с вирулентностью вируса, состоянием иммунной системы больного. Гриппозная инфекция обуславливает иммунодефицитное состояние, что способствует присоединению вторичных бактериальных инфекций, нередко стафилококковой этиологии.

Клиника. Инкубационный период колеблется от нескольких часов до 1,5 сут. Болезнь начинается остро, на первый план выходят симптомы интоксикации: озноб, резкая головная боль с преимущественной локализацией в лобной и височных областях, ломота в мышцах, в конечностях, в пояснице, боль при движении глазами, явления, светобоязнь, резкая слабость, адинамия.

Температура тела быстро, нередко уже к концу первых суток, достигает максимального уровня — 38,5–40 °C и более. Чем выше температура, тем обычно короче лихорадочный период. Только гипертермия (температура 40 °C и более) является основанием для медикаментозного снижения температуры у взрослых. Лихорадочный период при неосложненном течении гриппа обычно длится от 1 до 8 дней, после чего температура тела критически или в виде короткого лизиса становится нормальной. У части (10–15 %) больных лихорадка имеет двухволновой характер.

Наиболее короткий, но с бурным подъемом температуры тела до 39,5–41 °C лихорадочный период при гриппе А (H1N1), более длительный — при гриппе В.

На фоне гипертермии возникает гиперемия, конъюнктивит и склерит; слизистые оболочки мягкого и твердого нёба, глотки гиперемированы с синюшным оттенком. Иногда при тяжелом течении гриппа на слизистой оболочке мягкого нёба выявляются зернистость и геморрагии. Язык обычно обложен белым налетом. Периферические лимфатические узлы не увеличены.

В поражении сердечно-сосудистой системы имеется определенная фазовость: в первые сутки болезни — тахикардия, некоторое повышение АД, которые сменяются затем брадикардией, гипотонией, глухостью тонов сердца. Чем выраженнее интоксикация, тем сильнее страдает сердечно-сосудистая система.

Катаральный синдром при гриппе проявляется в виде фарингита, ринита, ларингита, но особенно характерен трахеит. Больных беспокоит чувство сухости, першения в горле, боль за грудиной, сухой упорный кашель, сменяющийся кашлем с мокротой. Нередко развивается бронхоспазм, в ответ на который возникают ателектазированные участки легочной ткани, нарушение гемодинамики, в последующем способствующие развитию пневмонии.

Ринит в первые дни болезни характеризуется затруднением носового дыхания и отсутствием ринореи более чем у 50 % больных. По клиническому течению грипп подразделяется на легкую, среднетяжелую, тяжелую, а также молниеносную или гипертоксическую формы. Кроме того, выделяют неосложненный и осложненный грипп. Легкие, среднетяжелые формы неосложненного гриппа имеют, как правило, благоприятный прогноз, продолжительность заболевания составляет не более 5–7 дней. Если лихорадка, интоксикация, катаральный синдром длятся дольше, то следует думать, что присоединилось осложнение или диагноз грипп был неверным.

Из осложнений гриппа наиболее тяжелым является *инфекционно-токсический шок*, клинически проявляющийся следующими основными синдромами: острая сердечно-сосудистая недостаточность, отек легких, мозга, ДВС. Эти синдромы могут возникать изолированно или в сочетании друг с другом. При острой сердечно-сосудистой недостаточности наблюдается бледность и цианоз кожных покровов, тахикардия, падение АД. Следует иметь в виду, что у больных с гипертонической болезнью падение АД не

достигает сразу критического уровня и снижение его до нормальных величин должно быть расценено как тревожный сигнал.

При начинающемся отеке легких больные жалуются на затрудненное дыхание, принимают вынужденное положение. Грозный прогностический признак — пенистая мокрота с прожилками крови. У этих больных аускультативно определяются крупно-пузырчатые хрипы в нижних отделах легких, укорочение перкуторного звука. Отек мозга чаще развивается у детей и лиц пожилого и старческого возраста и проявляется нарушением сознания, менингизмом.

Степень ИТШ определяет тяжесть инфекции. Молниеносная (гипертоксическая) форма гриппа обусловлена бурным развитием ИТШ II—III степени в первые сутки болезни. Малейшее подозрение на сердечно-сосудистую недостаточность, отек легких, мозга, геморрагический синдром является основанием для немедленной госпитализации.

Тяжесть инфекции связана также с поражением легких вирусом гриппа, которое возникает на 1–2-й день болезни. Для него характерна клинико-рентгенологическая картина различной степени выраженности *отека легких*, реже *респираторно-токсического дистресс-синдрома*. Рентгенологически для вирусного поражения легких типичны изменения, которые раньше расценивались как интерстициальные пневмонии. Однако никаких признаков пневмонии при этих изменениях нет, а имеющаяся симптоматика связана преимущественно с сосудистым полнокровием, периваскулярным отеком. Если не присоединяется бактериальная инфекция, то вышеописанные нарушения купируются в течение 7–10 дней.

Наиболее частым осложнением гриппа является *воспаление легких*. Частота пневмоний колеблется от 15 % при гриппе А (H1N1) и до 26–30 % при гриппе А (H3N2) и В. Пневмония склонна к таким грозным осложнениям, как абсцедирование, гангрена легкого. Воспалительный процесс может распространиться на плевру, и тогда развивается деструктивный фибринозный плеврит. Возможно развитие эмпиемы плевры, которая может осложниться гнойным перикардитом и гнойным медиастинитом. В связи с тем, что гриппозный экссудат длительно не рассасывается, возможна его карнификация (замещение экссудата соединительной тканью).

Наиболее частым этиологическим фактором, вызывающим острую пневмонию, осложняющую грипп, особенно в период эпидемий, наряду с пневмококком является стафилококк. Намного реже грипп осложняется тяжело протекающей острой пневмонией, вызванной эшерихиями, синегнойной палочкой, клебсиеллами и другими бактериями. Острую стафилококковую пневмонию, осложняющую грипп, отличают тяжесть общего состояния, выраженная сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность, относительно скудные поначалу физикальные находки в легких, не соответствующие тяжелому состоянию больных, быстрое прогрессирование, множественность и массивность очагов поражения легочной ткани с склонностью к абсцедированию, геморрагический характер воспаления, частое вовлечение в патологический процесс плевры. Рентгенологически на фоне различной выраженности и протяженности воспалительной инфильтрации, отека межлунной ткани легких и относительно небольшой реакции прикорневых лимфатических узлов часто выявляются множественные буллы, имитирующие каверны или абсцессы, и та или иная заинтересованность плевры.

Острая стафилококковая пневмония может осложнить течение гриппа в любое время. В первые дни уловить начало стафилококковой пневмонии трудно, т. к. в этот период в клинической картине доминируют симптомы тяжелого гриппа: сильная головная боль, разбитость, многократная рвота, носовые и иные кровотечения, мучи-

тельный кашель, боль за грудиной, осиплость голоса и др. Физикальные проявления пневмонии скудны, но о ее присоединении могут говорить одышка, цианоз, тахикардия, ознобы, гнойная мокрота с примесью крови, боль в боку при дыхании и кашле. В более поздние сроки (после 3-го дня болезни) о возникновении этого осложнения свидетельствует быстрое ухудшение общего состояния на фоне стихания проявлений гриппозной инфекции, новая лихорадочная волна (реже парадоксальное снижение температуры тела, не соответствующее тяжелому состоянию больных), усиление кашля, появление крови в мокроте, плевральная боль, одышка, цианоз и др.

Крайне тяжело протекающие острые стафилококковые пневмонии чаще осложняют грипп в период нарастания и на высоте эпидемии. Если во время эпидемии врач встречается с тяжелой пневмонией, сочетающейся с симптомами гриппа (на последние часто не обращают внимания и не учитывают в диагностике!), то он, прежде всего, должен подумать о стафилококковой природе поражения легких и назначить соответствующее лечение, не дожидаясь результатов бактериологического исследования мокроты. При различных вариантах молниеносного гриппа всегда имеются условия для возникновения бактериальных осложнений, поэтому часто на основании клинических данных невозможно исключить наличие последних.

Из других осложнений, встречающихся достаточно часто (2–8 %), следует отметить мастоидит бактериальной природы, синуситы, отит. Редко наблюдаются энцефалит, менингит, невриты, миокардиодистрофия. Для гриппозного энцефалита характерны периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты, нейроглиальные узелки, дистрофические изменения нервных клеток, множество мелких кровоизлияний. В головном мозге при тяжелой форме гриппа циркуляторные расстройства ведут к острому набуханию его вещества, сопровождающемуся вклиниванием миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие и смертью больных. Кроме того, возможно развитие острого негнойного межочечного миокардита. Дистрофические изменения клеток интрамуральных ганглиев сердца могут явиться причиной острой сердечной недостаточности. У больных гриппом нередко наблюдаются тромбофлебиты и тромбартерииты.

После перенесенного гриппа, в результате снижения иммунной реактивности, обостряются хронические заболевания: бронхит, тонзиллит, пиелит, туберкулез, ревматизм. Кроме того, вследствие поражения при гриппе эндотелия сосудов ухудшается течение всех сердечно-сосудистых заболеваний, особенно у лиц пожилого и старческого возраста. Поэтому в период и после эпидемии гриппа так часты инфаркты миокарда, инсульты и другие тяжелые осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы.

Диагностика. Диагноз в период эпидемии не представляет трудности и основывается на клинико-эпидемиологических данных.

В межэпидемический период диагноз гриппа должен быть подтвержден лабораторно. Ранняя диагностика — исследование мазков со слизистой оболочки зева и носа МФА.

Применяют также серологический метод исследования, являющийся ретроспективным, т. к. антитела к вирусу гриппа для подтверждения диагноза необходимо обнаружить в парных сыворотках, взятых в первые дни болезни, а затем через 5–7 дней. Диагностическим является нарастание титра в 4 раза и более. При исследовании периферической крови обычно определяется лейкопения, умеренный палочкоядерный сдвиг, нормальная СОЭ.

Лечение. Госпитализации подлежат больные с тяжелыми и осложненными формами инфекции, пациенты с тяжелой сопутствующей патологией независимо от формы тяжести гриппа, лица пожилого и старческого возраста со среднетяжелым и тяжелым те-

чением гриппа. В США ежегодно грипп служит причиной госпитализации более 100 000 больных, 20 000 смертельных исходов. Вероятность госпитализации наиболее высока у больных в возрасте 65 лет и старше, детей раннего возраста и лиц с хроническими заболеваниями. Более 90 % смертельных исходов, связанных с гриппом и зарегистрированных во время последних сезонных эпидемий этого заболевания в США, приходится на долю больных в возрасте 65 лет и старше. Во время пандемий гриппа уровень заболеваемости и смертности может быть высоким и в более младших возрастных группах.

Для лечения больных гриппом существует две группы противогриппозных препаратов: блокаторы M_2 -каналов (амантадин, ремантадин) и ингибиторы вирусной нейраминидазы — занамивир, озельтамивир. Противовирусные препараты позволяют значительно снизить заболеваемость и смертность среди населения, они играют важную роль в настоящее время и будут иметь еще большее значение при вспышке пандемии. В связи с тем, что некоторые противовирусные препараты обладают активностью против широкого спектра вирусных штаммов, можно заблаговременно создать необходимые запасы препаратов и подготовиться таким образом к возможной пандемии. Эти запасы обеспечат необходимую защиту в период, который потребуются для создания соответствующих вакцин при первых волнах пандемии гриппа.

На первом этапе пандемии противовирусные препараты выполняют две важные функции: лечение заболевших и прекращение или замедление распространения инфекции в результате профилактического применения лицами, которые находились или не находились в контакте с инфицированными. Профилактика до контакта с вирусом имеет большое значение для защиты медицинских работников, которые входят в категорию повышенного риска заболевания.

После получения вакцины противовирусные препараты не утратят своего значения, т. к. окажутся незаменимым средством лечения лиц, у которых вакцинация окажется неэффективной. Противовирусные препараты сохраняют свою важную роль и как средства профилактики, т. к. снабжение населения вакцинами в условиях пандемии может оказаться недостаточным.

Следует отметить, что широкое использование для лечения и профилактики ОРВИ таких противовирусных средств, как оксолиновая мазь, теброфен, флореналь и интерферон в виде носовых капель, с точки зрения доказательной медицины не имеет достаточных научных оснований, т. к. эффективность этих препаратов не подтверждена результатами контролируемых клинических исследований.

Противовирусный эффект амантадина и ремантадина реализуется путем блокирования особых ионных M_2 -каналов вируса гриппа А, благодаря чему нарушается способность вириона проникать в клетки и высвобождать рибонуклеопротеид. Амантадин и ремантадин активны только в отношении вируса гриппа А. Медикаментозную терапию желательно назначать в первые 2 дня болезни, поскольку применение препаратов в более поздние сроки малоэффективно.

Показания к назначению:

1. Лечение гриппа, вызванного вирусом А.
 2. Профилактика гриппа, вызванного вирусом А. Эффективность — 70–90 %.
- Ремантадин — взрослым внутрь после еды по 100 мг 3 раза в 1-й день, во 2-й и 3-й — по 100 мг 2 раза в сутки, в 4-й — по 100 мг 1 раз.

В 1-й день болезни возможен прием препарата однократно в дозе 300 мг. Детям 7–10 лет назначают по 50 мг 2 раза в сутки, 11–14 лет — по 50 мг 3 раза в сутки. Курс 5 дней (выпускается в таблетках по 0,05 г).

Блокаторы M_2 -каналов вируса гриппа (амантадин, ремантадин) были первым классом противовирусных противогриппозных препаратов, появившимся на фармацевтическом рынке. По сравнению с ингибиторами нейраминидазы блокаторы M_2 -каналов дешевле и имеют более продолжительный срок годности. Однако их применение имеет определенные ограничения: на фоне терапии этими препаратами развивается лекарственная устойчивость, при назначении больным пожилого возраста требуется снижение дозы. Однако, более важное значение имеет показанная в нескольких исследованиях резистентность штамма H5N1 вируса гриппа к блокаторам M_2 -каналов.

Нейраминидаза — один из ключевых ферментов, участвующих в репликации вирусов гриппа А и В. При ее ингибировании нарушается способность вирусов проникать в здоровые клетки, тормозится выход вирионов из инфицированной клетки и уменьшается их устойчивость к инактивирующему действию слизистого секрета дыхательных путей, вследствие чего тормозится дальнейшее распространение вируса в организме. Кроме того, ингибиторы нейраминидазы уменьшают продукцию некоторых цитокинов, препятствуя развитию местной воспалительной реакции и ослабляя системные проявления вирусной инфекции.

Оба препарата эффективны в лечении и профилактике гриппа, при этом озельтамивир предназначен для приема внутрь, а занамивир — для ингаляционного применения. Ингибиторы нейраминидазы имеют более благоприятный профиль безопасности по сравнению с ингибиторами M_2 -каналов, в меньшей степени способствуют развитию лекарственной устойчивости и стоят дороже, чем представители класса ингибиторов M_2 -каналов. Однако основным преимуществом этих препаратов является восприимчивость к ингибиторам нейраминидазы всех штаммов вируса гриппа, включая H5N1.

Во время сезонных вспышек гриппа показаниями к применению озельтамивира являются:

1. Лечение гриппа А и В у взрослых и детей старше 1 года по 75 мг (1 капс.) 2 раза в сутки в течение 5 дней; детям препарат назначают в виде суспензии).
2. Профилактика гриппа А и В у взрослых и детей старше 13 лет (по 1 капс. ежедневно в течение 10 дней до 6 нед.).

Клинических данных о применении озельтамивира в условиях пандемии не имеется. Как показали результаты предклинических исследований, доза 75 мг должна обеспечить адекватную противовирусную эффективность в отношении нового штамма. Однако не исключена возможность того, что в условиях пандемии, когда население будет иметь лишь слабый иммунитет к пандемическому штамму или вообще не будет им обладать, могут потребоваться более высокие дозы и/или более продолжительный период лечения/химиопрофилактики, чем рекомендованные. В отсутствие другой информации зарегистрированные дозы и длительность применения озельтамивира в целях лечения и профилактики необходимо считать минимумом, необходимым для борьбы с пандемическим гриппом. Озельтамивир применялся для лечения больных гриппом типа H5N1 в Таиланде и Вьетнаме, а также в целях профилактики гриппа у работников птицеферм в Нидерландах во время вспышки птичьего гриппа в 2003 г. ВОЗ недавно указала, что: «полученные данные показывают эффективность озельтамивира в лечении инфекций, вызванных штаммом H5N1 у человека».

Необходимо подчеркнуть, что в ряде случаев применение занамивира сопровождается возникновением бронхоспазма и обострением сопутствующих заболеваний дыхательной системы.

Противовирусные препараты сочетают с патогенетической терапией.

В качестве жаропонижающего может быть использован препарат антифлу, в состав которого входят ацетаминофен, хлорфенирамина малеат и аскорбиновая кислота. Ацетаминофен оказывает жаропонижающее, анальгезирующее, слабое противовоспалительное действие, в то время как хлорфенирамина малеат препятствует действию одного из медиаторов воспаления — гистамина, снижая проницаемость стенок капилляров, устраняет отечность слизистых оболочек носа, верхних дыхательных путей. Витамин С активно участвует в регулировании окислительно-восстановительных процессов, нормализуя проницаемость капилляров, иммунные реакции, оказывает противовоспалительное и противоаллергическое действие. Антифлу в виде порошка, растворимого в теплой кипяченой воде, применяется у детей старше 12 лет и взрослых (по 1 порошку 4 раза в сутки). Таблетированные формы разрешены к применению у детей с 6 лет: в 6–12 лет — по 1 таб. 2 раза в сутки, 12 лет и старше — по 1–2 таб. 4 раза в сутки. Существует специальная форма с фруктовым вкусом — антифлу-кидз, которая применяется у детей с 2 до 5 лет по 1 порошку 3 раза в сутки.

Симптоматическая терапия зависит от выраженности тех или иных клинических проявлений гриппа.

Одним из основных направлений симптоматической терапии при развитии ринита или синусита является восстановление проходимости соустьев околоносовых пазух. Блокада естественных отверстий околоносовых пазух, возникающая за счет повышенного кровенаполнения слизистой оболочки, является одним из основных факторов, поддерживающих воспаление в синусах. Вследствие этого для успешной ликвидации клинических проявлений ринита и синусита целесообразно использование деконгестантов — сосудосуживающих препаратов, восстанавливающих носовое дыхание и ликвидирующих угрозу длительного блока выводных отверстий околоносовых пазух. Длительное (более 6–7 дней) применение традиционных деконгестантов типа нафазолина или ксилометазолина может привести к развитию медикаментозного ринита. Носовые капли, в виде которых выпускается большинство деконгестантов, не позволяют четко дозировать препарат. Наиболее приемлемым является использование аэрозольной формы, в частности, препарата назол. Стойкость и длительность сосудосуживающего эффекта препарата позволяют применять его 1–2 раза в сутки. Еще более эффективной является комбинация сосудосуживающего и противоотечного эффекта назола в сочетании с механическим разжижением и удалением патологического содержимого, бактерий, вирусов, корок, которое достигается при использовании препарата салин. Салин позволяет эффективно восстановить естественную влажность, подвижность ворсинок реснитчатого эпителия слизистой оболочки носа, разжижает густую слизь, размягчает сухие корки, что способствует повышению защитных свойств слизистой оболочки носа.

При рините назначают 2–3% раствор эфедрина, нафтизин, галазолин, санорин и другие сосудосуживающие или дезинфицирующие препараты (в нос через каждые 3–4 ч). Для уменьшения сухости и першения в глотке назначается теплое питье, полоскание горла раствором фурацилина (1:5000), соды, отхаркивающие средства.

При легкой и средней тяжести течения неосложненного гриппа антибиотики не применяются, за исключением лиц преклонного возраста и ослабленных сопутствующими заболеваниями, особенно бронхолегочной системы.

Следует отметить, что легкая и среднетяжелая формы неосложненного гриппа имеют, как правило, благоприятный прогноз, при лечении таких пациентов можно ограничиться симптоматическими средствами, лекарственными травами и т. п. При тяже-

лых и крайне тяжелых формах гриппа требуется не только этиотропная терапия, но и нередко комплекс мероприятий, входящих в понятие интенсивной терапии.

Независимо от сроков поступления и наличия пневмонии всем больным с тяжелыми и крайне тяжелыми формами гриппа из специфических средств вводят внутримышечно донорский противогриппозный γ -глобулин в дозе 3–6 мл, препарат по необходимости вводится повторно с интервалом в 6–12 ч; а при подозрении на стафилококковую природу пневмонии — противостафилококковый γ -глобулин от 4 до 20 мл или антистафилококковую плазму 50–100 мл внутривенно. Проводят патогенетическую терапию, направленную на коррекцию важнейших систем жизнеобеспечения (кортикостероиды, детоксикационные средства, ингибиторы протеаз, вазоактивные препараты и др.).

Особую проблему представляет грипп, осложненный пневмонией. С учетом стафилококковой этиологии, а также возможного участия в патологическом процессе других микроорганизмов, в т. ч. грамотрицательных, предпочтение следует отдавать антибиотикотерапии. Применяют аминопенициллины, цефалоспорины III поколения, комбинированные β -лактамы антибиотики.

Кроме этиотропной при пневмонии показана патогенетическая терапия, направленная на улучшение дренажной функции бронхиального дерева, уменьшение воспалительной инфильтрации, повышение реактивности иммунной системы.

После перенесенной пневмонии желательна диспансеризация в течение 6 мес. — 1 года.

Профилактика. *Неспецифическая профилактика:* изоляция заболевших (госпитализация при тяжелом состоянии либо развитии осложнений). Ежедневное проветривание и влажная уборка помещения, в котором находится больной. Медицинский персонал стационаров либо члены семьи больного, ухаживающие за ним, должны носить 4–6-слойные марлевые маски, своевременно (минимум 1 раз в 4 ч) меняя их на свежие. В эпидемический сезон — объявление карантина в медицинских учреждениях, закрытие школ и детских садов на время эпидемии, отмена массовых общественных мероприятий (митингов, концертов, выставок, киносеансов и т. д.).

В последние годы все большее значение приобретает концепция защиты населения от гриппа и других ОРИ, базирующаяся на следующих принципах: общегигиенические мероприятия, направленные на оздоровление условий труда и быта; формирование здорового образа жизни, закаливание; применение средств, повышающих неспецифическую защиту организма. Повышению общей неспецифической резистентности способствуют лимонник, элеутерококк и другие адаптогены растительного происхождения, а также витамины, которые необходимо применять курсами 3–4 нед. в период сезонных подъемов заболеваемости гриппом и другими ОРИ.

Специфическая профилактика

1. В эпидемический сезон — медикаментозная профилактика: взрослым и детям старше 13 лет по 1 капс. озельтамивира ежедневно в течение 10 дней (максимум до 6 нед., эффективен при гриппе типов А и В) либо 1 таб. ремантадина (0,1 г) 1 раз в сутки в течение всего эпидемического сезона (эффективен только при гриппе типа А).

2. Иммунопрофилактика — проводится ежегодно в плановом порядке в предэпидемический период в организованных детских и взрослых коллективах. Используются вакцины ваксигрип (инактивированная культуральная аллантоисная), гриппол (рекомбинантная с содержанием адьюванта), флюарикс (рекомбинантная) и другие (есть и живые вакцины, полученные из аттенуированных штаммов вируса гриппа). Обычно

вакцины содержат антигены вирусов гриппа типов А и В. Живые вакцины применяются интраназально, инаktivированные — подкожно или внутрикожно. Обязательное условие, которому должны соответствовать применяемые вакцины, — их антигенный состав должен быть аналогичен таковому преобладающего штамма вируса гриппа, циркулирующего в текущем сезоне. С этой целью гриппозные вакцины постоянно модифицируются производителями, которые организуют непрерывную работу специальных лабораторий мониторинга новых штаммов вирусов гриппа, расположенных преимущественно в Юго-Восточной Азии.

3.8.2. Аденовирусная инфекция

Определение. Аденовирусная инфекция — острое респираторное заболевание, вызываемое аденовирусами из группы ДНК-содержащих вирусов.

Этиология. Возбудители болезни — 32 типа аденовирусов, различающихся по антигенным свойствам, содержащих ДНК. Вирусы неустойчивы во внешней среде, легко инаktivируются при нагревании и действии дезинфицирующих средств.

Эпидемиология. Источник заражения — человек с выраженными, стертыми или бессимптомными формами инфекции. Основной механизм передачи — аэрогенный. Заболеваемость повышается в холодное время года. Чаще болеют дети. Эпидемические вспышки нередко наблюдаются во вновь сформированных коллективах.

Патогенез. Основными входными воротами инфекции являются верхние дыхательные пути. Поражаются дыхательные пути, конъюнктивы глаз, лимфоидная ткань (чаще зева и глотки, реже кишечника и лимфатических узлов брюшной полости).

Репродукция вируса в эпителии вызывает дистрофию и дегенерацию клеток, подавление лейкоцитарной реакции ретикулоэндотелиальной системы. Постепенно последовательно в процесс вовлекаются различные отделы дыхательного тракта, начиная с носа и носоглотки, где наблюдаются наиболее типичные для данного заболевания изменения в виде экссудативного фарингита, тонзиллита нередко с пленчатым налетом. Трахея и бронхи поражаются в меньшей степени, но изменения в них и аллергизация организма, свойственная вирусной инфекции, приводят к присоединению бактериальных осложнений, прежде всего бактериальной пневмонии.

При гистологическом исследовании выявляются более отчетливые поражения, чем при других ОРВИ. Морфологически цитопатическое действие вируса проявляется в формировании внутриядерных включений, состоящих из вирусных частиц, что определяет в итоге лизис клетки. Выход вируса из клеток при их гибели ведет к интоксикации, которая выражена в меньшей степени, чем при гриппе. В дыхательных путях цитопатическое действие вируса заключается, прежде всего, в изменении эпителия. Ядра клеток неравномерно окрашиваются, некоторые из них увеличиваются в размере, становятся более базофильными. Это происходит за счет образования в ядре включений ДНК округлой формы. В просвете бронхов содержится серозный экссудат с примесью макрофагов и единичных лейкоцитов. На более поздних стадиях развития в пораженных участках клетки эпителия и экссудата подвергаются мелкоглыбчатому распаду. Принципиально сходные изменения выявляются и в альвеолоцитах. Они подвергаются гигантоклеточному метаморфозу и в дальнейшем отторгаются в просвет альвеол. Наряду с ними здесь на ранних стадиях процесса содержатся белковый экссудат, имеющий вид капелек или хлопьев, немного эритроцитов, макрофагов и отдельные

нейтрофилы. Позднее экссудат некротизируется, принимая мелкоглыбчатый вид, как и в бронхах.

Помимо эпителия верхних дыхательных путей, вирус размножается в лимфоидной ткани и, вероятно, в эпителии кишечника. При аденовирусной инфекции чаще, чем при других ОРВИ, развивается вирусемия, что ведет к вовлечению в патологический процесс новых лимфатических образований, поражению печени, селезенки, иногда — появлению длительной волнообразной лихорадки.

Клиника. Инкубационный период — от 4 до 14 дней. Ввиду многообразия клинических проявлений аденовирусной инфекции имеются различные ее классификации. Рекомендуют выделять следующие формы болезни: ринофарингит, ринофаринготонзиллит, ринофарингобронхит, фарингоконъюнктивальная лихорадка, пленчатый или фолликулярный конъюнктивит. Для всех форм болезни характерно острое начало с повышением температуры тела, появлением симптомов интоксикации, которые обычно выражены умеренно. Лихорадка длится 8–14 дней, иногда принимает волнообразный характер.

Риниты, ринофаринготонзиллиты по клиническим признакам мало отличаются от респираторных заболеваний другой этиологии. Их характерными признаками служат лимфаденопатия, длительная лихорадка, иногда увеличение печени и селезенки, изредка кратковременная полиморфная сыпь. Гиперемия зева бывает умеренной, с инъекцией сосудов и отечностью передних и задних дужек. Отмечается гиперемия, отек задней стенки глотки, отчетливо видны гипертрофированные фолликулы, иногда с белесоватыми налетами. Миндалины вовлекаются в процесс чаще, чем при других респираторных инфекциях.

Типична клиника *фарингоконъюнктивальной лихорадки*, встречающейся преимущественно у детей. На фоне повышенной, чаще субфебрильной, температуры тела развивается, как правило, односторонний катаральный конъюнктивит, увеличиваются регионарные лимфатические узлы. В последующем процесс может переходить на второй глаз. Конъюнктивы век резко гиперемированы, отечны, со скудным отделяемым. Иногда видны гиперплазированные фолликулы, нежная или более плотная желтоватая пленка, что свидетельствует о развитии фолликулярного или пленчатого конъюнктивита. Одновременно наблюдается инъекция сосудов склер, припухание век, сужение глазной щели. Конъюнктивит продолжается до 6–12 дней. Осложнением аденовирусной инфекции является пневмония, которая обычно носит вирусно-бактериальный характер.

При аденовирусной инфекции возможны осложнения: отит, пансинусит, ангина, пневмония, развитие которых связано с присоединением вторичной инфекции. Смерть может наступить от аденовирусно-бактериальной пневмонии, легочных осложнений, обусловленных присоединением бактериальной инфекции, или от распространенных поражений внутренних органов (особенно, головного мозга — энцефалит) при генерализации инфекции.

Диагностика. В период эпидемических вспышек диагностика аденовирусной инфекции не представляет трудности. Спорадические случаи болезни требуют лабораторного подтверждения, которое проводится так же, как при гриппе, — РИФ, РСК.

Лечение. Этиотропной терапии не разработано. Из противовирусных средств можно применять виразол, ацикловир при тяжелых формах болезни. При конъюнктивитах и ринофарингитах местно используют капли с дезоксирибонуклеазой. Применяют патогенетическую и симптоматическую терапию.

Профилактика. *Неспецифическая профилактика:* изоляция заболевших (госпитализация при тяжелом состоянии либо развитии осложнений). Ежедневное проветривание и влажная уборка помещения, в котором находится больной.

Повышению общей неспецифической резистентности способствуют лимонник, элеутерококк и другие адаптогены растительного происхождения, а также витамины (прежде всего, витамин С), которые необходимо применять в обычных дозах курсами по 3–4 нед. в период сезонных подъемов заболеваемости гриппом и другими ОРИ.

Специфическая профилактика — не разработана.

3.8.3. Парагрипп

Определение. Парагрипп (от греч. *para* — возле, около) — гриппоподобное острое инфекционное заболевание, вызываемое вирусами парагриппа; характеризуется преимущественным поражением дыхательных путей и умеренной интоксикацией.

Этиология. Известно четыре типа вирусов парагриппа (ПГ-1, ПГ-2, ПГ-3, ПГ-4). Вирусы имеют форму неправильных сфер диаметром 150–300 нм или длинных спиралей. Капсид вируса содержит фактор, вызывающий образование многоядерных клеточных симпластов. Вирусы парагриппа менее агрессивны, чем вирус гриппа. Парагриппозные вирусы содержат РНК, нестойки во внешней среде, полностью инактивируются при нагревании до 50 °С в течение 30–60 мин; под воздействием дезинфицирующих средств. Парагрипп, вызванный вирусами ПГ-1 и ПГ-2, протекает как легкая форма гриппа, однако часто возникает острый ларингит и отек гортани, осложняющиеся ложным крупом и асфиксией. Вирус ПГ-3 ведет к поражению нижних дыхательных путей, а вирус ПГ-4 вызывает интоксикацию.

Эпидемиология. Распространен повсеместно, составляет около 20 % общего числа ОРВИ. В эпидемии гриппа нередко является сопутствующим заболеванием. Болеют лица разного возраста, но преимущественно дети.

Источник инфекции — человек. Заболевание передается воздушно-капельным путем и протекает в виде эпидемических случаев или спорадически. Наибольший подъем заболеваемости наблюдается в осенне-зимние и весенние месяцы.

Патогенез. Ворота инфекции — слизистые оболочки респираторного тракта, особенно гортани, носа, где вирус репродуцируется, вызывая воспалительные изменения. В результате отека и воспаления слизистой оболочки гортани у детей возможен ложный круп. Изменения органов дыхания при парагриппе сходны с описываемыми при гриппе, но выражены в меньшей степени. Характерной является пролиферация эпителия трахеи и бронхов с появлением полиморфных клеток, имеющих одно или несколько пузырьковидных пикнотичных ядер. В легких в серозно-десквамативном экссудате встречаются многоядерные клетки. Интерстициальная клеточная реакция в легких выражена умеренно, а кровоизлияния редки.

Клиника. Инкубационный период — 2–7 дней. Заболевание чаще начинается постепенно, с умеренной интоксикации, субфебрильной температуры тела, после чего развивается катаральный синдром, являющийся ведущим при парагриппе. Типичным следует считать возникновение ларингита, что сопровождается сухим «лающим» кашлем, осиплым голосом, нередко афонией. Кашель сохраняется длительное время, иногда до 12–21-го дня болезни. Довольно часто парагриппозный ларингит протекает без лихорадки и начинается осиплостью голоса или афонией.

При осмотре обнаруживают гиперемия зева, мягкого нёба, задней стенки глотки.

У детей парагрипп осложняется крупом. В этих случаях болезнь начинается остро, с высокой температуры тела, грубого кашля, осиплости голоса. Стеноз гортани развивается внезапно, чаще ночью и продолжается несколько часов. Другим осложнением парагриппа является вирусно-бактериальная пневмония, а также отит и поражение придаточных пазух носа.

Диагностика. Диагностика аналогична таковой при всех острых респираторных вирусных инфекциях.

Лечение. На вирус ПГ-3 действует дейтифорин. Обычно используются патогенетические и симптоматические средства. Применяют антигриппин, тепловые процедуры, десенсибилизирующие средства. При стенозе гортани необходимо оказать первую помощь — отвлекающие средства (горячие ножные ванны), назначить десенсибилизирующие и спазмолитические препараты. Показана госпитализация.

Профилактика. *Неспецифическая профилактика:* как при других ОРИ (см. разд. 3.8.1 и 3.8.2).

Специфическая профилактика — не разработана.

3.8.4. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция

Определение. РСВ-инфекция — острое респираторное инфекционное заболевание, вызываемое РСВ; обладает высокой контагиозностью и нередко носит эпидемический характер. РСВ-инфекцией болеет не только человек, но и некоторые животные (шимпанзе).

Этиология. Возбудитель — РСВ, относящийся к семейству миксовирусов, высокочувствительный к воздействию неблагоприятных факторов внешней среды.

Эпидемиология. Источником инфекции является больной человек, от которого во внешнюю среду вирус может выделяться за 1–2 дня до первых клинических симптомов. Путь передачи — воздушно-капельный.

Патогенез. Вирус проникает в слизистую оболочку носовых ходов, вызывая воспаление. Очень быстро процесс переходит на нижние дыхательные пути, где распространяется вплоть до альвеол. Типичным для РСВ-инфекции является альвеолит. У детей в возрасте до 1 года поражаются бронхиолы и паренхима легких с некрозом трахеобронхиального эпителия и развитием обтурационного бронхиолита. Закупорка просвета бронхов комочками слизи, спазм бронхов приводят к образованию ателектазов и эмфиземы, способствуют возникновению вирусно-бактериальных пневмоний.

Морфологической особенностью является пролиферация эпителия трахеи, бронхов, бронхиол, альвеолярных ходов в виде сосочков или пластов из нескольких клеток. В альвеолярных симпластах и сосочковых разрастаниях бронхов методом иммунолюминесценции определяется РСВ-антиген. Эпителиальные пролифераты и экссудат могут обусловить обструкцию бронхиального дерева и развитие очагов острой эмфиземы и ателектаза легких. Лимфоидная инфильтрация интерстициальной ткани легких резко выражена и нередко сочетается с деструктивными изменениями стенок альвеол. В легких случаях РСВ-инфекции наблюдается катаральный ларинготрахеобронхит. При генерализации инфекции выявляют характерные изменения во внутренних органах: кишечнике, печени, поджелудочной железе, почках. Клеточная воспалительная инфильтрация сочетается с сосочковыми разрастаниями эпителия, в ЦНС — с очаговой пролиферацией эпендимы.

Клиника. Инкубационный период — 3–6 дней. Заболевание может начаться как остро, так и постепенно. Лихорадка непостоянная, температура тела может оставаться нормальной или повышаться до субфебрильной, а при остром начале болезни и до фебрильной. У маленьких детей на высоте лихорадки могут быть судороги, потеря сознания, синдром менингизма. Катаральные явления разнообразны: небольшая сухость, першение в горле, заложенность носа, ринорея. Постоянный и ведущий симптом РСВ-инфекции — сухой кашель, который через 3–5 дней становится влажным и может продолжаться в течение 2–3 нед. Иногда кашель сопровождается болью в области грудной клетки, у маленьких детей приобретает характер астматического. У взрослых появляется учащенное дыхание, чувство удушья.

Перкуторно над легкими определяется коробочный тон, аускультативно — жесткое дыхание, обильные сухие и часто влажные хрипы. На рентгенограммах обнаруживаются усиление легочного рисунка с мелкими линейными и петлистыми тенями на фоне мельчайших кольцевидных образований — осевых проекций уплотненных стенок мелких бронхов. Через 7–10 дней они исчезают. Одной из особенностей РСВ-инфекции является вовлечение в процесс печени. Больные жалуются на боль и неприятные ощущения в эпигастрии, правом подреберье, отрыжку. Отмечается увеличение печени, незначительное кратковременное повышение активности АЛТ и уровня билирубина в сыворотке крови. Нередко течение РСВ-инфекции длительное, вялое, с периодами ухудшения и улучшения самочувствия. Заболевание может иметь хроническое течение по типу бронхита. Следует иметь в виду, что РСВ-инфекция приводит к обострению сопутствующих заболеваний. Осложнения наблюдаются у взрослых редко, а у детей развивается пневмония, иногда — отиты.

Диагностика см. разд. 3.8.1.

Лечение. Лечение, как и при других респираторных вирусных инфекциях, — патогенетическая и симптоматическая терапия.

Профилактика. *Неспецифическая профилактика* — как при других ОРИ (см. разд. 3.8.1 и 3.8.2).

Специфическая профилактика — не разработана. Проходит доклинические испытания специфическая вакцина.

3.8.5. Риновирусные заболевания

Этиология. Возбудителями являются риновирусы, в настоящее время известно более 100 серотипов. Это вирусы, содержащие ДНК, неустойчивы во внешней среде.

Эпидемиология. Источником является больной человек. Путь передачи — воздушно-капельный, возможен контактно-бытовой. Увеличение заболеваемости происходит в осенние и весенние месяцы при сырой и холодной погоде.

Патогенез. Попадая в верхние дыхательные пути, возбудитель размножается в клетках эпителия носовых ходов, вызывая местную воспалительную реакцию с резким набуханием, отеком и обильной секрецией.

Клиника. Инкубационный период — 2–3 дня. Болезнь начинается внезапно с незначительных симптомов интоксикации и ярко выраженного катарального синдрома. Наиболее ранние и характерные симптомы — чиханье, чувство саднения, царапанья в горле. Вскоре появляется заложенность носа, а уже через несколько часов — обильные серозные выделения. Риновирусная инфекция сопровождается чрезвы-

чажно обильными выделениями из носа, больной постоянно вынужден пользоваться носовым платком, что приводит к мацерации кожи у носовых ходов. Нередко одновременно с ринореей отмечается сухой кашель, слезотечение, боль в горле, снижается обоняние, вкус. Риновирусная инфекция может сопровождаться осложнениями: отитом, воспалением придаточных пазух носа, пневмонией.

Диагностика см. разд. 3.8.1.

Лечение — симптоматическое.

Профилактика. *Неспецифическая профилактика* — как при других ОРИ (см. разд. 3.8.1 и 3.8.2).

Специфическая профилактика — не разработана.

3.8.6. Реовирусная инфекция

Определение. Реовирусная инфекция — ОРВИ, проявляющаяся катаральным и кишечным синдромами и поражающая преимущественно детей.

Этиология. Возбудители — представители семейства реовирусов (*Reoviridae*). Вирионы цилиндрической формы, имеют диаметр 70–80 нм; содержат двунитчатую РНК. Реовирусы, выделенные у человека, подразделяются на три серотипа, каждый из которых включает ряд сероваров.

Эта группа вирусов выделена в самостоятельную группу только в 1959 г. Название вирусов происходит от аббревиатуры REO (Respiratory Enteric Orphans — «респираторные кишечные сиротки»).

Эпидемиология. Источник инфекции — больной человек и вирусоноситель. Основной путь заражения — воздушно-капельный, однако возможна передача инфекции фекально-орально. Дети более восприимчивы к инфекции. Заболевание встречается в виде спорадических случаев и семейных вспышек. В детских коллективах возможны эпидемические вспышки реовирусной инфекции.

Патогенез мало изучен.

Клиника. Инкубационный период — 1–6 дней, в среднем 2–3 дня. Начало заболевания острое. Интоксикация у большинства заболевших выражена умеренно. Температура тела может оставаться нормальной. Лихорадка преимущественно субфебрильная, реже фебрильная (до 38,5 °C), длится обычно 1–3 дня (до 5–7 дней). Больных беспокоит слабость, недомогание, ломота во всем теле. Ведущий синдром при данном заболевании — катаральный. Его проявления — насморк, першение в горле, неинтенсивный сухой кашель. Катаральные явления умеренно выражены с первого дня заболевания, преобладает симптоматика назофарингита. При осмотре иногда отмечается инъекция сосудов склер и гиперемия конъюнктив (катаральный конъюнктивит), умеренная гиперемия мягкого нёба и задней стенки глотки. Из носа — умеренное серозное отделяемое. Часто увеличены шейные лимфатические узлы. В легких при аускультации выслушивается жесткое дыхание, иногда — сухие незвучные хрипы. При пальпации живота определяется урчание в илеоцекальной области. У некоторых больных увеличена печень. Возможно появление полиморфной экзантемы. У части больных, преимущественно детей, имеет место тошнота, рвота и диарея энтеритного характера.

Поражения внутренних органов для данного заболевания нехарактерны.

При анализе клинической картины заболевания можно обратить внимание на одновременность развития кишечной и катаральной симптоматики. Для реовирусной

инфекции характерно наличие обычного катара верхних дыхательных путей с небольшим нарушением общего состояния ребенка и присоединением дисфункции кишечника.

В общеклинических анализах специфические изменения отсутствуют. В крови выявляются изменения, типичные для вирусной инфекции: нормальная или замедленная СОЭ, нормоцитоз или умеренная лейкопения, лимфоцитоз.

Диагностика. Методы специфической диагностики включают серологические методы (РСК, РТГА, РН), а также вирусологический метод. Вирус может быть выделен из носоглоточной слизи и испражнений.

Лечение — патогенетическое и симптоматическое.

Прогноз в большинстве случаев благоприятный. В редких случаях заболевание может осложниться развитием менингита и энцефалита.

Профилактика. *Неспецифическая профилактика* — как при других ОРИ (см. разд. 3.8.1 и 3.8.2).

Специфическая профилактика — не разработана.

3.9. Ротавирусная инфекция

Определение. Ротавирусная инфекция — острое инфекционное заболевание, вызванное ротавирусами, встречающееся преимущественно у детей и проявляющееся умеренно выраженной интоксикацией, симптомами гастроэнтерита и водянистой диареей.

Этиология. Возбудитель заболевания относится к семейству *Reoviridae*, роду *Rotavirus*. Впервые выделен от человека в 1973 г.; свое название получил из-за того, что под электронным микроскопом частицы вируса имеют вид колеса с толстой втулкой, короткими спицами и тонким ободом. Это РНК-содержащий вирус. Размер вириона 65–75 нм. Вирусы подразделяются на 9 серотипов; у человека заболевания вызывают вирусы серотипов 1–4 и 8–9. Серотипы 5–7 выделяются у животных (собаки, кошки, лошади, кролики, птицы), для человека непатогенны. Возбудитель относительно устойчив во внешней среде, хорошо переносит замораживание и высушивание. Быстро погибает при нагревании, практически мгновенно — при кипячении.

Эпидемиология. Заболевание широко распространено, составляя до 50 % всех кишечных расстройств у детей до 2 лет жизни (и 30–50 % диарей у детей, требующих госпитализации и регидратационной терапии). Считается, что на ротавирусную инфекцию приходится до 25 % случаев так называемой диареи путешественников. Тем не менее из-за сложностей диагностики диагноз ротавирусной инфекции выставляется сравнительно редко.

Источником инфекции является только человек. Механизм передачи — фекально-оральный, возможность аэрогенной передачи не доказана. Возбудитель выделяется с калом с первых дней заболевания и до 10–16-го дня болезни. В 1 г фекалий больного содержится до 10^{10} вирусных частиц. Как правило, инфицирование происходит алиментарным путем; однако возможна передача через инфицированные предметы обихода, игрушки (контактно-бытовой путь), а также воду, особенно некипяченую (водный путь).

Типичен подъем заболеваемости в холодное время года, с декабря по февраль, а также групповая заболеваемость у детей.

Патогенез. Ротавирусы размножаются в верхних отделах пищеварительного тракта, в эпителии ворсинок тонкого кишечника. При этом происходит гибель зрелых эпителиальных клеток ворсинок, их слушивание и замещение незрелыми, в основном бокаловидными клетками. Эти незрелые клетки не способны к адекватной продукции пищеварительных ферментов, в частности дисахаридаз, а также к всасыванию образующихся в кишечнике низкомолекулярных питательных веществ. В результате в пищевом химусе накапливаются дисахара (мальтоза, лактоза, сахароза), что приводит к подъему осмотического давления в кишечном содержимом, переходу жидкости из тканей в просвет кишечника и так называемой осмотической диарее. В слизистой оболочке тонкой кишки при этом отмечаются умеренно выраженные воспалительные изменения, приводящие к формированию умеренно или незначительно выраженного синдрома общей интоксикации. Вирусемии и гематогенного распространения вируса не наблюдается. Полная нормализация слизистой оболочки тонкой кишки происходит через 4–8 нед. с начала заболевания.

После перенесенного заболевания развивается иммунитет, типоспецифический и относительно нестойкий. Антитела к различным серотипам ротавирусов обнаруживаются в крови у 90 % детей старшего возраста. Ввиду нестойкости иммунитета заболевание может развиваться у лиц пожилого возраста либо с ослабленной иммунной системой.

Клиника. Инкубационный период заболевания длится от 15 ч до 7 дней (чаще 1–2 дня). Заболевание начинается остро. Развернутая картина болезни формируется уже через 12–24 ч от начала заболевания.

Для заболевания характерна умеренная или незначительная выраженность общепризнаваемого синдрома. Лихорадка обычно субфебрильная, часто отсутствует; редко температура тела поднимается выше 38 °С. В клинической картине заболевания преобладают симптомы нетяжелого или средней тяжести гастроэнтерита: боль в эпигастрии и околопупочной области умеренной интенсивности, периодически (но кратковременно) приступообразно усиливающаяся, тошнота, рвота, чаще однократная, реже повторная, послабление стула. Лишь в отдельных случаях рвота повторяется на 2–3-и сутки заболевания. Стул, как правило, водянистый или в виде жидкой кашицы, с резким запахом, обильный, без патологических примесей, сравнительно нечастый (до 10 раз за сутки). Иногда (нечасто) стул может принимать вид рисового отвара, как при холере, — водянистый, бескаловый, светло-желтой окраски, мутный, со взвешенными хлопьями. При пальпации живота обнаруживается болезненность в околопупочной области и грубое урчание в правой подвздошной области. Печень и селезенка не увеличены, при ректороманоскопии видимых изменений слизистой оболочки не отмечается.

Довольно часто ротавирусная инфекция протекает в ассоциации с острой кишечной инфекцией иной этиологии, вызванной шигеллами, эшерихиями, кампилобактером и т. д. В этом случае на клинические проявления ротавирусной диареи накладывается симптоматика соответствующих заболеваний; в кале могут быть патологические примеси (кровь, слизь), выраженность интоксикации может быть значительной, появляется болезненность внизу живота и в левой подвздошной области.

При наличии обильного водянистого стула часто развивается обезвоживание, при этом у 95–97 % больных — I–II степени; гораздо реже бывает тяжелая дегидратация. Тяжелые формы характеризуются также быстрым нарастанием температуры тела до 39–40 °С, многократной рвотой, ребенок становится очень вялым, стул бессчетный (25–30 раз в сутки), возможны судороги.

В крови наблюдаются изменения, характерные для вирусных инфекций: нормоцитоз или лейкопения, СОЭ нормальная или замедленная, лимфоцитоз, умеренно выраженная нейтропения. На начальных этапах заболевания в крови может быть кратковременный лейкоцитоз.

В моче характерных изменений нет; при выраженном обезвоживании может наблюдаться олигурия и урежение мочеиспускания, при выраженной интоксикации — симптомокомплекс инфекционно-токсической нефропатии (незначительная лейкоцитурия, микрогематурия, незначительная протеинурия, иногда цилиндрурия за счет гиалиновых цилиндров).

Течение заболевания обычно благоприятное, выздоровление наступает на 7–10-е сутки со дня начала заболевания.

Диагностика. Диагностика ротавирусных диарей сложна. Предположить ротавирусную этиологию диареи можно на основании возраста заболевшего (преимущественно, дети до 2 лет), а также эпидемиологических особенностей (небольшие вспышки в детских коллективах в период с декабря по февраль). При этом заболевание протекает с незначительной интоксикацией и клиникой нетяжелого или средней тяжести гастроэнтерита. Подтвердить диагноз ротавирусной инфекции можно при обнаружении вирусов в испражнениях путем электронной микроскопии (практически никогда не используется в клиниках), а также путем иммунофлюоресцентного исследования фекалий.

Серологические исследования имеют ограниченное значение в диагностике ротавирусной инфекции, поскольку антитела к ротавирусам есть в крови большинства детей и практически у всех взрослых. Диагностическое значение имеет нарастание титра антител в парных сыворотках в 4 раза и более.

Лечение. Этиотропная терапия ротавирусной инфекции не разработана. В острый период заболевания показана механически и химически щадящая диета № 4.

Основными в лечении являются патогенетические методы терапии, прежде всего восстановление потерь жидкости и электролитов. При обезвоживании I–II степени и отсутствии выраженной тошноты и рвоты растворы дают перорально, малыми порциями, но часто. Раствор дают пить малыми дозами через каждые 5–10 мин. Можно использовать официальные растворы для пероральной регидратации или официальные смеси солей в порошках для последующего разведения: оралит, регидрон, цитроглюкосолан. Помимо раствора рекомендуются другие жидкости (чай, морс, минеральная вода без газов). В домашних условиях раствор для пероральной регидратации (так называемая глюкозно-солевая смесь) можно приготовить следующим образом: на 1 л кипяченой подогретой воды берут 1 ч. л. поваренной соли, $\frac{1}{2}$ ч. л. питьевой соды (не кальцинированной!) и 4 ч. л. или 1 ст. л. сахара, перемешивают до растворения, можно для вкуса добавить апельсиновый сок или изюмный отвар.

При обезвоживании II степени и выраженной тошноте и рвоте, приводящей к невозможности пероральной регидратации, а также при обезвоживании III степени (у детей обезвоживания IV степени не бывает) показана инфузионная терапия с целью регидратации по общепринятым схемам — растворами кристаллоидов в объеме 30–50 мл/кг.

Прогноз — благоприятный.

Профилактика. *Неспецифическая профилактика* — как при других острых кишечных заболеваниях. Для питья, купания, мытья фруктов, овощей, рук необходимо использовать только кипяченую воду, пища перед употреблением должна быть термически обработанной. Больных изолируют на 10–15 дней. При легких формах заболе-

вания при возможности обеспечить полноценную изоляцию больные могут лечиться амбулаторно под наблюдением врача. В очаге заболевания проводят текущую и заключительную дезинфекцию.

Специфическая профилактика — не разработана. За рубежом разрабатываются генно-инженерные вакцины, эффективность которых на настоящий момент достигает 80–90 %.

3.10. Бешенство

Определение. Бешенство (гидрофобия, rabies, hydrophobia, lyssa) — острая инфекционная болезнь вирусной этиологии, характеризующаяся поражением ЦНС и заканчивающаяся летально.

Этиология. Вирус бешенства относится к семейству *Rabdo­viridae*, роду *Lyssavirus*. Это РНК-геномный вирус. Вирионы имеют форму пули, длиной 180 нм и шириной 60–80 нм. Нуклеокапсид окружен липопротеидной оболочкой с поверхностными выступами. Изучены четыре вирусных белка: транскриптаза, нуклеопротеид, матричный белок, поверхностный гликопротеид. Первые три белка тесно связаны с геномом и контролируют транскрипцию и репликацию вируса.

Существует дикий штамм вируса бешенства, циркулирующий в природе, и фиксированный. Дикий штамм высокопатогенен для человека и животных. Фиксированный штамм содержится в лабораториях на культурах клеток, используется для производства антирабических вакцин, не выделяется со слюной, телец Бабеша—Негри не образует.

К роду лиссавирусов относится более 30 вирусов. Выделено 5 основных штаммов лиссавирусов, которые включают в себя собственно вирус бешенства и бешенствоподобные вирусы (rabies-like viruses):

- Rabies-virus;
- прототипный штамм CVS (Challenge Virus Standart);
- прототипный штамм Lagos bat (вирус летучих мышей Лагоса), выделен из мозга летучих мышей в ЮАР, Зимбабве, Нигерии, вызывает псевдобешенство, нет сведений о патогенности для человека;
- прототипный штамм Mokola, выделен в Нигерии от землеройки и человека из СМЖ и мозга, патогенен для человека, может вызывать легкие формы заболевания;
- прототипный штамм Duvenhage, выделенный от летучих мышей в ЮАР и Зимбабве, патогенен для человека, заболевание, вызванное вирусом Давенхейдж, не отличается от бешенства и заканчивается летально.

Серотипы вирусов выделены с использованием иммунопреципитации, РСК, ИФА, РН. Антирабические вакцины не защищают экспериментальных животных от бешенствоподобных вирусов.

Вирус обладает тропностью к нервной ткани и клеткам желез, секретирующим слезь. На этих клетках обнаружен рецептор к ацетилхолину.

Вирус устойчив к фенолу, замораживанию, антибиотикам. Разрушается кислотами, щелочами, нагреванием (при температуре 56 °С инактивируется в течение 15 мин; при кипячении — за 2 мин). Чувствителен к УФ- и прямым солнечным лучам, этанолу,

повторному замораживанию-оттаиванию. Быстро инактивируется под действием 2–3% раствора хлорамина, 1% раствора перманганата калия, 1–5% раствора формалина.

Эпидемиология. Еще Аристотель связал развитие заболевания с укусами собак. Водобоязнь (гидрофобией) болезнь была названа римским врачом Корнелием Цельсом (I в. до н. э.), который впервые описал заболевание. В 1804 г. было воспроизведено заражение собаки слюной больного животного. Луи Пастером в 1882 г. был получен фиксированный штамм вируса, а в 1885 г. он разработал антирабическую вакцину, с помощью которой только в 1886 г. была спасена жизнь 2500 человек. В 1903 г. П. Ремленже была доказана вирусная природа заболевания.

Бешенство распространено на всех континентах, кроме Австралии и Антарктиды, но на различных территориях бешенство распространено неравномерно. Резервуаром бешенства в природных очагах являются животные семейства собачьих (лиса, волк, шакал, енотовидная собака и др.), кошачьих, куньих (куница, ласка, барсук, хорек и др.), виверровых (мангуст, виверра) и рукокрылых (летучие мыши). Различают природные и антропоургические очаги бешенства. С природными очагами бешенства связана $\frac{1}{3}$ заболеваний людей, с антропоургическими — $\frac{2}{3}$. В природных очагах на территории Европы ведущая роль в распространении заболевания принадлежит лисице (74 % всех случаев заболевания диких животных). Реже резервуаром бешенства бывает енотовидная собака и волк. В Америке основным резервуаром являются летучие мыши, в Африке — шакалы. Количество вируса в слюне различно у разных животных. Наибольшее оно у скунса. Вирус в слюне животного может появляться раньше (за 10 дней), чем клинические симптомы. Что касается летучих мышей, то они длительное время не проявляют признаков заболевания, являясь его источником.

В антропоургических очагах основная роль в распространении бешенства принадлежит бродячим собакам и кошкам, от которых инфицируются домашние животные (те же собаки и кошки, сельскохозяйственные животные).

Заражение человека происходит наиболее часто контактным путем при укусах и ослюнении больным бешенством животным. Фактором передачи вируса в этом случае является слюна. Царапины, нанесенные когтями животного, также опасны, потому что животные вылизывают лапы. Заболевание может развиваться при попадании слюны на слизистые оболочки, например на конъюнктиву, при контакте со шкурами больных животных.

Летучие мыши выделяют вирус в большом количестве с экскрементами; при посещении человеком мест скопления рукокрылых вирус может попадать на слизистые оболочки дыхательных путей аэрогенно. Возможен алиментарный путь передачи вируса.

Описаны случаи заражения людей в результате операции по пересадке роговицы от лиц, умерших в результате энцефалита неустановленной этиологии.

Патогенез. Входными воротами при контактном пути инфицирования является поврежденная кожа и слизистые оболочки. Вероятность развития заболевания при укусе бешеным животным зависит от количества вируса в слюне животного и от локализации укуса. В среднем заболевает $\frac{1}{2}$ – $\frac{1}{3}$ укушенных непривитых лиц. При локализации укусов в области головы заболевание развивается в 90 % случаев, кисти рук — в 60 %, ноги — в 20 %.

После укуса или ослюнения вирус некоторое время локализуется в области укуса, а затем по периневральным пространствам центростремительно начинает продвигаться в направлении ЦНС. Достигнув ЦНС, вирус снова по нервным стволам центробежно распространяется по всему организму, поражая всю нервную систему, проникая

в слюнные железы, выделяется со слюной, что имеет эпидемиологическое значение. Не исключается возможность вирусемии.

Скорость распространения вируса по нервным стволам оценивается примерно в 3 мм/ч.

Неврологические проявления заболевания обусловлены дегенерацией и некрозом нейронов в результате перинейронной инфильтрации, пикноза ядер, вакуолизации цитоплазмы, дегенерации осевых цилиндров, демиелинизации. Цитоплазматические включения, выявляемые в поврежденных нейронах известны как тельца Бабеша—Негри (места скопления вируса).

Изменения наблюдаются в коре большого мозга и мозжечка, в зрительном бугре, подбугорной области, в черном веществе, ядрах черепных нервов, в среднем мозге, базальных ганглиях и мосту мозга. Максимальные изменения имеются в продолговатом мозге, особенно в области дна IV желудочка. Это обуславливает типичный для бешенства симптом — спазм инспираторных мышц при попытке глотать. Поражение нейронов ствола мозга сопровождается подавлением активности дыхательного центра.

Симпатическая система включается в течение инфекции, обуславливая расширение зрачков, избыточную секрецию слезной жидкости и слюны. Летальный исход связан с повреждением жизненно важных центров ЦНС.

Клиника. Инкубационный период широко варьирует. Чаще он составляет от 10 до 90 дней, но описаны случаи длительного инкубационного периода до 2–3 и даже 20 лет. Длительность инкубационного периода зависит от многих факторов. Во-первых, от локализации укуса. Наиболее короткая инкубация при укусах головы, наиболее длинная — нижних конечностей. Во-вторых, видом укусившего животного. Например, волк при нападении на человека оставляет обширные и многочисленные раны, инкубационный период в таком случае сокращается. Летучие мыши же, наоборот, оставляют микроукусы, которые человек часто не ощущает, инкубационный период в таком случае установить проблематично. В-третьих, возрастом укушенного. У детей инкубационный период меньше, чем у взрослых. В-четвертых, от глубины и размера раны. Чем больше нервных окончаний находится в месте укуса, тем короче инкубация. В-пятых, от количества вируса, попавшего в рану. Например, при укусе скунса инкубация короче, т. к. в его слюне содержится большое количество вируса. И в-шестых, от реактивности организма.

Заболевание может протекать в классическом или атипичном вариантах. В классическом виде заболевание протекает в три стадии: I — начальная, продромальная (депрессии), II — возбуждение, III — параличи.

Продромальный период длится 1–3 дня и проявляется в виде беспричинной тревоги и страха, депрессии, угнетенным состоянием, плохим сном, беспокойством больного. В месте укуса ощущается жжение, тянущая боль по ходу нервных волокон, гиперчувствительность. Боль в месте укуса возможна, даже если рана зарубцевалась. Сопровождается повышением температуры тела до 37,2–37,3 °C.

Стадия возбуждения длится от 4 до 7 дней. Проявляется различными фобиями (гидро-, аэро-, акустико-, фото-), выражающимися мучительными спазмами мышц гортани и глотки, нарушением дыхания при попытке выпить воду. Эти явления нарастают в своей интенсивности так, что одно напоминание о воде или звук льющейся жидкости вызывает спазмы мышц глотки и гортани. Дыхание становится шумным в виде коротких судорожных вдохов. Не менее показателен симптом аэрофобии — мышечные судороги, возникающие при малейшем движении воздуха. Аналогичные симптомы

могут провоцироваться ярким светом (фотофобия) и громкими звуками (акустикофобия). Отмечаются зрительные и слуховые галлюцинации чаще всего устрашающего характера. Могут появляться судорожные подергивания дыхательных мышц при попытке глубокого вдоха. Дыхание становится прерывистым. Характерно и усиленное слюноотделение (сиалорея), у некоторых больных тонкая струйка слюны постоянно вытекает из угла рта. Нередки судороги на фоне резко повышенной чувствительности к малейшим раздражениям органов чувств (свет, звуки, движение воздуха). Во время приступа бешенства больные крайне возбуждены, агрессивны. Могут причинить вред окружающим (плюются, нападают на персонал, рвут одежду). После приступа большой адекватен и может критически описывать свои переживания.

Паралитическая фаза самая короткая — 1 день. При классическом 7-дневном варианте течения развивается на 5-е сутки. Ранними симптомами являются отеки мышц, прежде всего дыхательных и дельтовидных. Может отмечаться пилоэрекция или «гусиная кожа» в связи с поражением волосяных мешочков. Затем развиваются распространенные параличи вследствие выпадения деятельности коры мозга и подкорковых образований. Смерть наступает от паралича дыхания и упадка сердечной деятельности.

Установлено, что у многих больных в продромальный период повышается температура тела. Как правило, она нарастает к концу заболевания и в паралитическую фазу описаны случаи ее повышения до 42–43 °С.

В течении заболевания может отсутствовать продром или стадия возбуждения, а сразу развиваться паралитическая стадия. Причем она может проявляться бульбарной формой (паралич Ландри) или мозжечковой с острой полирадикулонейропатией (синдром Гийена—Барре) и коротким течением. Распространение инфекционного процесса идет по типу энцефаломиелополирадикулоневрита.

В случаях инфицирования при пересадке роговицы от больных энцефаломиелистами невыясненной этиологии у доноров, конечно же, не было клинических проявлений, которые позволили бы лечащему врачу заподозрить бешенство, что указывает на широкую вариабельность клинических проявлений заболевания.

Длительность заболевания может составлять 1 день, а может наблюдаться более длительное течение заболевания. В литературе встречаются интересные описания «возвратного» бешенства, когда у больного через 14 мес. после укуса развились возбуждение, гидро- и аэрофобия, которые через неделю прошли самостоятельно. Но спустя еще 5 мес. развилась типичная картина бешенства с летальным исходом.

Также в литературных источниках довольно часто упоминаются случаи abortивного течения заболевания. Но остается неизвестным, было ли это действительно бешенство или же поствакцинальное осложнение.

При анализе СМЖ может обнаруживаться небольшой цитоз лимфоцитарного характера. В крови может появляться лимфоцитарный, а затем нейтрофильный лейкоцитоз.

Диагностика. Диагноз бешенства ставится на основании клинико-эпидемиологических данных. Если в анамнезе есть указания на укус животного и у больного наблюдается гидрофобия, сиалорея, возбуждение, заподозрить бешенство нетрудно.

Дифференциальная диагностика проводится с заболеваниями, протекающими с энцефалитом, столбняком, поствакцинальными осложнениями, отравлением атропином, стрихнином.

Лабораторного подтверждения диагноза обычно не требуется, но оно возможно, в т. ч. с помощью разработанного в последнее время метода обнаружения антигена ви-

руса бешенства в отпечатках с поверхностной оболочки глаза. Также прижизненное подтверждение диагноза возможно исследованием слюны или ликвора методом интрацеребрального заражения мышей.

При гибели больных исследуют аммонов рог, кору головного мозга, зрительные бугры (гистологически и иммунофлюоресцентным методом), в котором могут быть обнаружены тельца Бабеша—Негри. Тельца Бабеша—Негри являются цитоплазматическими включениями округлой формы 0,5–2,5 мкм. Выявляются практически всегда.

Проводится иммунофлюоресцентная микроскопия мазков-отпечатков головного мозга — комплекса антиген—антитело к вирусу бешенства.

Лечение. Эффективных методов лечения бешенства нет.

Больной госпитализируется в затемненную, тихую, теплую палату. Проводится зондовое питание больного. Двигательное возбуждение купируют седативными средствами. Судороги устраняются курареподобными препаратами. При нарушениях дыхания больной переводится на ИВЛ. Выраженная сиалорея компенсируется внутривенным введением растворов.

Проводимые мероприятия могут лишь продлить жизнь больного.

Прогноз при бешенстве в 100 % случаев неблагоприятный.

Профилактика. Профилактические мероприятия должны быть направлены на источник инфекции, пути передачи и восприимчивый организм.

Воздействие на источник инфекции заключается в уменьшении заболеваемости бешенством среди животных. Для этого необходимо регулировать численность диких животных путем отстрела, уничтожать бродячих животных в населенных пунктах. Существует вакцина, разработанная для пероральной иммунизации диких животных. Она наносится на привлекательные для диких животных носители (куриные головы и др.), которые затем разбрасываются в лесах. Иммунитет к бешенству формируется за 3–4 нед. и сохраняется в течение года. Необходимо соблюдать правила содержания домашних животных: все они должны быть зарегистрированы, а профилактические прививки необходимо проводить ежегодно. Требуется также контроль за перевозкой домашних животных.

Для успешной профилактики бешенства у людей необходима санитарно-просветительная работа среди населения, т. к. большинство заболеваний бешенством у людей связано с несвоевременным обращением за медицинской помощью.

При укусе или ослюнении бродячим животным следует как можно быстрее промыть рану теплой водой с мылом, после чего рана обрабатывается 70% спиртом или спиртовым раствором йода. Далее следует оценить тяжесть укусов; по результату оценки выбирается дальнейшая тактика. Рекомендации ВОЗ (ВОЗ, Экспертный комитет по бешенству, 1992) представлены в табл. 3.34.

Антирабический иммуноглобулин применяется только в сочетании с вакциной, фактически введение иммуноглобулина осуществляется одновременно с первой прививкой (иммуноглобулин не препятствует образованию антител на введенную вакцину). Действие иммуноглобулина продолжается около 1 мес., однако собственные антитела в достаточном количестве у пациента образуются через 2 нед. после первой прививки. Антирабический иммуноглобулин необходимо вводить как можно раньше с момента укуса с тем, чтобы предупредить попадание вируса в нервные окончания, в дозе 20 МЕ на 1 кг массы тела для гомологичного препарата и 40 МЕ/кг для гетерологичного препарата.

Для применения рекомендована антирабическая культуральная очищенная инaktivированная концентрированная сухая вакцина, содержащая ослабленный штамм

вируса бешенства Рабивак-Внуково-32, инактивированный УФО . В вакцине имеется примесь канамицина и следы бычьего сывороточного альбумина.

Таблица 3.34

Профилактика бешенства

Категория повреждения	Характер контакта с больным животным, или с животным, вероятно зараженным бешенством, или животным, обследование которого невозможно	Рекомендуемая терапия
I	Прикосновение к животному или его кормление. Ослюнение неповрежденных кожных покровов	Не проводится при соответствующем анамнезе
II	Укус открытых кожных покровов без нарушения целостности кожи. Незначительные некровоточащие царапины или ссадины. Ослюнение поврежденных кожных покровов	Немедленное использование вакцины. Терапия должна быть прекращена, если животное остается здоровым в течение 10-дневного периода наблюдения или если животное было гуманно умерщвлено и у него не обнаружено вируса бешенства после проведения соответствующих лабораторных исследований
III	Одиночные или множественные укусы или царапины с нарушением целостности кожных покровов. Заражение слизистых оболочек через слюну (т. е. ослюнение)	Немедленное использование антирабической вакцины и иммуноглобулина. Терапия должна быть прекращена, если животное остается здоровым в течение 10-дневного периода наблюдения или если животное было гуманно умерщвлено и у него не обнаружено вируса бешенства после проведения соответствующих лабораторных исследований

Современная схема вакцинации при экстренной профилактике бешенства включает всего 6 доз вакцины, которые вводятся в день обращения (0), а также на 3, 7, 14, 28, 90-й дни. Разовая доза вакцины составляет 2,5 МЕ. Объем вводимой дозы вакцины составляет 0,5 мл (для некоторых разновидностей вакцин — 1 мл), лучшим местом для прививки является дельтовидная мышца плеча или бедро. В том случае если пациент укушен, но до укуса был привит по полной схеме и у него имеется достаточный уровень антител, его вакцинируют по схеме 0—3 без применения антирабического иммуноглобулина.

3.11. Энтеровирусные заболевания

Энтеровирусные заболевания — группа острых инфекционных заболеваний, вызываемых серотипами неполиомиелитных энтеровирусов из групп Коксаки и ЕСНО.

Проявляются преимущественно поражением мышечной ткани, кожных покровов, миокарда и ЦНС.

Вирусы группы ЕСНО были открыты в 1951 г. Эндерсом в кишечном содержимом. Их роль в патологии человека была на тот момент неясна, вследствие чего вирусы получили наименование Enteric Cytopathogenic Human Orphans (т. е. «кишечные энтеропатогенные человеческие вирусы-сиротки») — ЕСНО.

3.11.1. Энтеровирусная инфекция

Определение. Энтеровирусная инфекция — острое инфекционное заболевание, вызываемое кишечными вирусами из группы Коксаки и ЕСНО, характеризуется полиморфизмом клинических проявлений.

Этиология. Неполиомиелитные энтеровирусы относятся к семейству *Picornaviridae*, роду *Enterovirus*. Выделяют две группы энтеровирусов: Коксаки и ЕСНО. Вирусы Коксаки, в свою очередь, подразделяют на две группы: Коксаки А и Коксаки В.

Известно 23 серотипа вирусов Коксаки А, 6 серотипов Коксаки В, 32 серотипа ЕСНО-вирусов. Выделяют еще 4 типа (68–71-й) энтеровирусов человека.

Энтеровирус 70-го типа является возбудителем острого геморрагического конъюнктивита.

Общими таксономическими признаками семейства являются:

- размер вириона 15–35 нм;
- построение капсида по типу икосаэдрической симметрии из 4 структурных белков с молекулярными массами 35, 28, 24 и 6–9 кДа;
- отсутствие наружной оболочки;
- наличие в качестве генома одноцепочечной РНК с молекулярной массой 2,6 мДа или 7400 нуклеотидных оснований;
- общая для всех членов семейства стратегия генома.

Энтеровирусы относительно устойчивы во внешней среде: выдерживают замораживание, воздействие 70% спирта, эфира, 5% лизола, но инактивируются при нагревании, высушивании, воздействии УФО, хлорсодержащих препаратов и 0,3% формалина.

Эпидемиология. Источником энтеровирусной инфекции является только человек — больной либо вирусоноситель. Механизмы передачи инфекции: фекально-оральный (реализующийся алиментарным, водным и контактно-бытовым путями), аэрогенный (реализуется воздушно-капельным путем). Заболевание распространено повсеместно, чаще болеют дети и лица молодого возраста. Заболевание встречается как в виде спорадических случаев, так и в виде вспышек (чаще в детских коллективах) и эпидемий. Сезонность заболевания типична для болезней с фекально-оральным механизмом передачи, пик заболеваемости наблюдается в конце лета — начале осени (в период с августа по октябрь).

Патогенез. Вирусы проникают в организм через слизистую оболочку верхних дыхательных путей и ЖКТ. Нередко вирусы вызывают формирование воспалительной реакции в месте внедрения: герпангина, ринофарингит, энтеровирусная диарея. После первичного размножения вируса в месте внедрения он проникает в кровь и гематогенно разносится по организму.

Энтеровирусы обладают тропностью к мышечным, нервным и эпителиальным клеткам, что определяет особенности клиники энтеровирусных инфекций. Лимфо-

генное распространение вирусов приводит к формированию микрополилимфаденопатии.

Перенесенное энтеровирусное заболевание оставляет стойкий типоспецифический иммунитет. Иммунитет, выработавшийся к какому-либо серотипу энтеровируса, может иметь протективное значение и при инфицировании некоторыми другими серотипами за счет наличия перекрестных иммунных реакций.

Клиника. Инкубационный период при энтеровирусных заболеваниях составляет от 2 до 10 дней, в среднем 3—4 сут. Энтеровирусные заболевания имеют ряд общих признаков. Все они начинаются остро.

При заболеваниях, вызванных различными серотипами энтеровирусов, наблюдаются более или менее выраженные общеинтоксикационный и катаральный синдромы. Общеинтоксикационный синдром проявляется лихорадкой (может быть высокой и даже гиперпиретической), ознобом, общей слабостью, мышечной, суставной и головной болью, нередко интенсивной, с тошнотой и рвотой на высоте лихорадки, гиперемией лица, инъекцией сосудов склер. Катаральный синдром проявляется гиперемией зева, першением в горле или умеренно выраженной болью при глотании, ринитом, фарингитом, иногда — ларингитом, конъюнктивитом.

Для всех клинических форм энтеровирусных заболеваний характерны рецидивы с появлением повторных волн лихорадки и возвратом клинической симптоматики.

В то же время необходимо отметить, что заболевания, вызываемые энтеровирусами, характеризуются многообразием и полиморфизмом клинических проявлений. Выделяют ряд клинических форм энтеровирусной инфекции.

Острый катар верхних дыхательных путей. Протекает как обычная недифференцированная ОРВИ. В клинической картине преобладают признаки общеинтоксикационного и катарального синдромов. У детей может развиваться острый стенозирующий ларинготрахеит (круп).

Энтеровирусная диарея. Может быть как самостоятельной клинической формой, так и одним из симптомов любой другой клинической формы энтеровирусной инфекции. Проявляется клиникой нетяжелого или среднетяжелого острого инфекционного гастроэнтерита (боль в эпигастрии умеренной интенсивности, приступообразно усиливающаяся, тошнота, рвота, чаще однократная, реже повторная, послабление стула). Стул, как правило, сравнительно нечастый (до 10 раз за сутки), обильный, водянистый, без патологических примесей. Заболевание протекает на фоне умеренно выраженного синдрома общей интоксикации. Выраженный эксикоз наблюдается редко. Иногда клиника гастроэнтерита сочетается с клиникой мезаденита, что заставляет проводить дифференциальную диагностику с острым аппендицитом и кишечным иерсиниозом.

Малая болезнь (трехдневная лихорадка, летний грипп). Проявляется умеренно выраженной интоксикацией, кратковременной лихорадкой (1—3 сут), а также различными стертыми признаками других клинических форм энтеровирусной инфекции (неинтенсивная и кратковременная миалгия, герпангина, кратковременная, незначительно выраженная и диссоциированная менингеальная симптоматика, умеренно выраженные катаральные явления и т. д.).

Энтеровирусная экзантема (бостонская экзантема, эпидемическая экзантема, кореподобная, краснухоподобная экзантема). Наряду с различной выраженности синдромом общей интоксикации и умеренно выраженной катаральной симптоматикой появляется полиморфная сыпь. Обычно высыпания наблюдаются на 1—3-и сутки за-

болевания и исчезают через 3–4 дня. Элементы сыпи, как правило, обильные. Сыпь может быть кореподобной, краснухоподобной, реже — скарлатиноподобной. Встречаются петехиальные высыпания. Один из довольно редких вариантов энтеровирусной экзантемы — так называемый НФМК-синдром (Hands-Fuss-Mund-Krankheit), протекающий с появлением элементов сыпи на коже ладоней, стоп, а также с образованием афт на слизистой оболочке ротоглотки. При этом сыпь на ладонях и подошвах имеет вид небольших везикул, приподнимающихся над поверхностью кожи, заполненных серозным содержимым и окруженных небольшим венчиком гиперемии, диаметром 1–5 мм. Афты в полости рта небольшого размера, в незначительном количестве, располагаются на языке и слизистой оболочке щек.

Герпангина. На фоне общеинтоксикационной и катаральной симптоматики появляется умеренно выраженная боль в горле при глотании либо першение в горле. В зеве (чаще на передних нёбных дужках, реже на слизистой оболочке мягкого нёба, язычка, задней стенки глотки) на фоне умеренной гиперемии слизистой оболочки появляется папулезная экантема (элементы 1–2 мм в диаметре). В дальнейшем элементы экантемы эволюционируют в везикулы диаметром 2–5 мм, заполненные серозным содержимым и окруженные узким венчиком яркой гиперемии. Везикулы вскрываются, оставляя после себя эрозированную поверхность (афты), нередко покрытую сероватым фибринозным налетом. Число элементов экантемы, как правило, невелико (до полутора десятков, а чаще — несколько элементов). Отдельные эрозии могут сливаться, образуя более обширные дефекты (до 7 мм). Эпителизация афт наступает спустя 4–7 сут после их возникновения; каких-либо следов на месте высыпания не остается.

Эпидемический геморрагический конъюнктивит. Вызывается энтеровирусом 70-го типа. На фоне катаральной и общеинтоксикационной симптоматики остро развивается конъюнктивит, обычно односторонний. Через 1–3 дня процесс захватывает и второй глаз. Больного беспокоит светобоязнь, слезотечение, чувство инородного тела в глазу; наблюдается отек век пораженного глаза, гиперемия и отечность конъюнктивы, часто — субконъюнктивальные кровоизлияния (как правило, в конъюнктиву верхнего века), иногда — хемоз конъюнктивы. Отделяемое из пораженного глаза скудное серозное или слизисто-гнойное. Роговица, как правило, не поражается. Заболевание протекает на фоне относительно нормального самочувствия больного. Выздоровление наступает через 10–14 дней.

Эпидемическая миалгия (плевродиния, болезнь Борнхольма). На фоне выраженной интоксикации с повышением температуры тела до 39–40 °С остро появляется интенсивная приступообразная боль в мышцах передней брюшной стенки, грудной клетки, спины. Боль усиливается при движении и кашле. Приступ боли длится 5–10 мин и повторяется через 0,5–1 ч. Иногда продолжительность болевого приступа может достигать 2 сут. При болевом приступе, захватывающем мышцы брюшного пресса, появляется выраженная ригидность передней брюшной стенки, что требует дифференциальной диагностики с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости. Однако симптомы раздражения брюшины при этом отсутствуют. Распространение боли на дыхательную мускулатуру приводит к учащению дыхания, которое становится поверхностным. Интенсивная боль и фебрильная лихорадка сохраняются 2–3 дня; возможен рецидив заболевания с повторным подъемом температуры тела и возвратом боли. Эта клиническая форма энтеровирусной инфекции часто сопровождается признаками других клинических форм — герпангиной, экзантемой, нередко на 5–7-й день заболевания развивается серозный менингит.

Серозный менингит. На фоне выраженной интоксикации с повышением температуры тела до фебрильных цифр появляются признаки менингеального синдрома (обычно на 1–2-е сутки заболевания): интенсивная разлитая головная боль, повторная и многократная рвота, нередко без предшествующей тошноты. Менингеальные знаки обычно выражены умеренно, нередко диссоциированы. Наиболее постоянно определяется умеренная (часто — сомнительная) ригидность затылочных мышц. Значительно реже определяются симптом Кернига, верхний и нижний симптомы Брудзинского. У детей до 1 года может определяться симптом Лесажа (подвешивания): при поднимании ребенка за подмышки он подтягивает ножки к животу, производя сгибание в тазобедренных и коленных суставах. Весьма часто единственным симптомом серозного менингита, особенно у детей, является упорная головная боль различной интенсивности и повторная рвота. Ввиду этого при наличии указанной симптоматики (интенсивная головная боль, рвота) даже при отсутствии (или недостоверном наличии) менингеальных знаков показана люмбальная пункция с целью исключения серозного менингита. СМЖ прозрачна, бесцветна, вытекает под давлением, частыми каплями. Непосредственно после пункции больной обычно отмечает исчезновение или значительное уменьшение головной боли, исчезает тошнота, прекращается рвота. В ликворе определяется умеренно выраженный лимфоцитарный плеоцитоз (обычно несколько сотен клеток в 1 мкл жидкости, из них 95–100 % — лимфоциты). Осадочные пробы обычно отрицательны или слабоположительны, уровень белка в ликворе незначительно повышен, ввиду чего наблюдается отчетливая клеточно-белковая диссоциация, в общем типичная для инфекционных менингоэнцефалитов. Содержание глюкозы и электролитов в ликворе при серозных менингитах энтеровирусной этиологии не изменяется.

В отдельных случаях, особенно в начале и на пике крупных вспышек и эпидемий энтеровирусных серозных менингитов, в первые 1–2 сут заболевания цитоз в ликворе может быть довольно значительным (до 3000 клеток в 1 мкл), причем он носит смешанный характер (или даже с незначительным преобладанием нейтрофилов, удельный вес которых может достигать 50–55 %). В этих случаях дифференциальная диагностика с гнойным менингитом иной этиологии представляется затруднительной, во всех сомнительных случаях показано назначение антибиотиков в адекватных для гнойного менингита дозах. Обычно при энтеровирусных менингитах через 3–4 сут от начала заболевания ликворологическая картина становится типичной для серозных менингитов, поэтому антибиотики можно будет отменить.

Часто серозный менингит возникает на фоне наличия признаков других клинических форм энтеровирусной инфекции — герпангины, экзантемы, миалгии, катара верхних дыхательных путей.

Энцефалит. На фоне синдрома общей интоксикации различной выраженности проявляется общемозговая (головная боль, сонливость или инверсия сна, в более тяжелых случаях — судороги и более или менее выраженные нарушения сознания) и очаговая (различной локализации параличи и парезы) симптоматика. Степень выраженности расстройств сознания варьирует от полного их отсутствия до мозговой комы. Парезы и параличи различных черепно-мозговых нервов проявляются остро возникшим косоглазием, нарушением отведения взгляда и/или конвергенции (парез/паралич глазодвигательных нервов), нистагмом, анизокорией, асимметрией лица (односторонний птоз, лагофтальм, односторонняя сглаженность носогубной складки, опущение какого-либо угла рта, усиливающееся при попытке улыбнуться или при просьбе оскалить зубы, девиация (отклонение) языка в сторону, противоположную парезу) за счет пареза

или паралича лицевого нерва с какой-либо стороны. При развитии пареза либо паралича подъязычного и/или языкоглоточного нервов нарушается глотание (дисфагия), а также фонация (дисфония) и артикуляция (дизартрия), что клинически проявляется невозможностью проглатывания пищи (при попытке глотания пищевой комок срыгивается, при этом жидкая пища может выливаться через нос), отсутствием фонации мягкого нёба, осиплостью и/или гнусавостью голоса, вплоть до афонии. Поражение черепно-мозговых ядер, ответственных за иннервацию скелетной мускулатуры, проявляется центральными (спастическими) парезами либо параличами мышц туловища и конечностей (монопарезы встречаются сравнительно редко, чаще наблюдаются одно-сторонние параспарезы/плегии).

Часто энтеровирусный энцефалит сопровождается более или менее выраженными симптомами менингита, а также характерными для серозного менингита изменениями в ликворе. В таком случае говорят об энтеровирусном менингоэнцефалите.

Миелит. Проявляется полиомиелитоподобной симптоматикой: на фоне умеренно выраженного общеинтоксикационного синдрома и катара верхних дыхательных путей появляются периферические (вялые) парезы или параличи разнообразной (в зависимости от топики пораженных нервных стволов) локализации. В отличие от полиомиелита энтеровирусный миелит протекает более благоприятно (хотя имеются и смертельные случаи при развитии параличей дыхательной мускулатуры); как правило, в период реконвалесценции происходит полная отстройка функции пораженных мышц без остаточных явлений. Клинические проявления миелита часто сопровождаются симптомами энцефалита и серозного менингита.

Энтеровирусный перикардит, миокардит. Проявляются характерной клиникой соответствующих заболеваний: постоянная, неиррадирующая боль в области сердца умеренной интенсивности, глухость сердечных тонов и функциональный (негрубый) систолический шум на верхушке, расширение границ сердца (в частности, расширение области абсолютной сердечной тупости), общая слабость, тахикардия, субфебрильная или фебрильная лихорадка, тенденция к артериальной гипотензии. На УЗИ выявляется выпот в полости перикарда (при выпотном перикардите), при аускультации — шум трения перикарда (при фибринозном перикардите). На ЭКГ в случае миокардита определяется снижение вольтажа зубцов во всех отведениях, нередко — желудочковые и суправентрикулярные экстрасистолы, в т. ч. частые (более 5 в минуту) и политопные, замедление проводимости по атриовентрикулярному соединению или ветвям пучка Гиса (полные либо неполные блокады проводящей системы сердца на различных уровнях). При выпотном перикардите, кроме того, наблюдается подъем интервала $S-T$ во всех отведениях характерной корытообразной формы без дискордантных изменений зубца T . Течение миокардитов и перикардитов энтеровирусной этиологии благоприятное.

Энцефаломиокардит новорожденных. Наиболее тяжелая форма энтеровирусной инфекции. Проявляется у новорожденных и детей первого полугодия жизни. Описаны небольшие вспышки. Основные признаки: высокая лихорадка, сонливость, расширение границ сердца, глухость сердечных тонов, аритмии, нарушения центральной гемодинамики с развитием цианоза, желтуха, петехиальная сыпь, увеличение печени и селезенки, послабление стула, расстройства питания, нередко — судорожный синдром. Летальность очень высока — 60–80 %.

Диагностика. Многие формы энтеровирусной инфекции клинически невозможно отифференцировать от заболеваний иной этиологии, имеющих сходную кли-

ническую картину (острый катар верхних дыхательных путей, энтеровирусная диарея, серозный менингит, миокардиты и перикардиты, коре-, краснухо- и скарлатиноподобная экзантема), особенно при диагностике sporadических случаев. Тем не менее ряд клинических форм имеет характерные признаки, позволяющие диагностировать эти формы на основании клинических данных (герпангина, эпидемическая миалгия, эпидемический геморрагический конъюнктивит).

Лабораторное подтверждение диагноза базируется на вирусологических исследованиях, а также обнаружении вируса в биологическом материале иммунофлюоресцентным методом.

Для выделения вируса используют смывы из носоглотки, кал (не менее 3–5 проб кала подряд), ликвор. Применяют также серологические методы. Для серологической диагностики у больного берут парные сыворотки: первую пробу крови на 4–5-й день заболевания, вторую — после 14-го дня. Диагностическим является нарастание титров антител к какому-либо из серотипов энтеровирусов в 4 раза и более. Используют РСК, РТГА, реакцию преципитации в геле и т. д. Серологические исследования имеют в основном анамнестическое значение для подтверждения диагноза.

Лечение. Этиотропной терапии энтеровирусных заболеваний не разработано. При большинстве клинических форм назначают симптоматические и общеукрепляющие средства.

При эпидемической миалгии показаны ненаркотические анальгетики, седативные и нестероидные противовоспалительные средства, применяют глюкокортикостероидные гормоны коротким курсом (преднизолон 30–40 мг/сут, 5–7 дней).

При серозных менингитах люмбальная пункция является как диагностическим, так и лечебным мероприятием, т. к. после ее выполнения самочувствие больных значительно улучшается, головная боль, тошнота и рвота уменьшаются или исчезают. Связано это как с эвакуацией избытка СМЖ и нормализацией внутричерепного давления, так и со стимуляцией выработки эндогенных эндорфинов, имеющей место при проколе твердой мозговой оболочки.

Кроме того, применяются витамины B_1 и B_6 короткими курсами, ноотропные средства (ноотропил, пирацетам, глутаминовая кислота), а также средства, улучшающие кровообращение в ЦНС (кавинтон, трентал, курантил, инстенон, актовегин). Длительность приема колеблется от 2 до 4 нед. в зависимости от тяжести симптоматики. Показано также назначение диакарба (фонурита), который обладает весьма умеренным мочегонным эффектом, но способен уменьшать гиперпродукцию ликвора сосудистыми сплетениями головного мозга. Продолжительность лечения при серозных менингитах не менее 21 сут, до полной санации ликвора (что требует выполнения как минимум одной повторной люмбальной пункции для контроля эффективности терапии). В первую неделю заболевания больным показан строгий постельный режим; в дальнейшем, при улучшении самочувствия, режим несколько расширяется (у реконвалесцентов — до палатного).

При энцефалитах назначают глюкокортикостероидные гормоны в дозе от 1–2 до 10–15 мг/кг в сутки в пересчете на преднизолон. При наличии отека мозга дексаметазон предпочтительнее преднизолона. Введение парентеральное, суточную дозу делят на 4–6 равных введений, за исключением возникновения экстренных ситуаций, например транслокации мозга. Проводится дегидратационная терапия. С этой целью используют осмодиуретики: маннитол (0,5–1,5 г/кг в виде 15–30% раствора внутривенно капельно быстро); салуретики: лазикс (по 1–3 мг/кг 2–3 раза в сутки внутримышечно,

внутривенно); онкотически и осмотически активные вещества (10% раствор альбумина, концентрированная плазма 10 мл/кг внутривенно капельно, глицерин до 1 г/кг перорально); эуфиллин (по 2–3 мг/кг внутривенно 2–3 раза в сутки). При отеке мозга водный баланс в течение первых 2–3 дней должен быть отрицательный — на 20–25 мл/кг меньше потерь, в дальнейшем при стабилизации ситуации — нулевой. Большинство пациентов с энтеровирусным энцефалитом нуждаются в дезинтоксикационной терапии. Применяют внутривенные введения 5–10% раствора глюкозы, 5–10% раствора альбумина, солевых кристаллоидов, исходя из потребности в электролитах. В случае сохранения сознания показано дополнительное назначение жидкости перорально.

Противосудорожная терапия включает антиконвульсанты: 0,5% раствор седуксена 0,3–0,5 мг/кг (до 1 мг/кг) внутривенно медленно в разведении или внутримышечно; ГОМК 80–100 мг/кг (до 120–150 мг/кг) внутривенно медленно в разведении или внутримышечно (в случае одновременного использования других противосудорожных средств дозу уменьшают до 50–75 мг/кг); дроперидол 0,05–0,1 мл/кг 0,25% раствора внутримышечно, внутривенно; фенobarбитал детям до 1 года — 5 мг/кг, после 1 года — 3 мг/кг 25% раствора магния сульфата и др. Для купирования миоклонических приступов используют антелепсин, нитрозепам, седуксен. При фокальных височных припадках применяют финлепсин (карбамазепин, тегретол). В случае развития эпилептического статуса и неэффективности перечисленных средств используют тиопенталовый либо гексеналовый наркоз и миорелаксанты.

Всем больным с энтеровирусным поражением ЦНС назначаются ноотропные средства: в острый период — пирацетам 30 мг/кг в сутки в виде 20% раствора внутривенно, внутримышечно; в восстановительный период — липоевая кислота 1–2 мг/кг в сутки внутривенно, внутримышечно; аминалон 0,5–3 г в сутки в 3 приема; пантогам по 0,25–0,5 г 4–6 раз в сутки. С целью профилактики бактериальных инфекций больным назначают антибиотики в обычных возрастных дозах (чаще цефалоспорины III поколения). Наряду с перечисленными лечебными мероприятиями больным с энцефалитом показаны те же средства, что и при терапии серозных менингитов, а также строгий постельный режим.

Терапия миокардитов и эндокардитов проводится по стандартным схемам, принятым в общесоматических и кардиологических стационарах.

Неотъемлемой частью терапии острых паралитических миелитов энтеровирусной этиологии служит создание абсолютного покоя больному, соблюдение ортопедического режима и купирование болевого синдрома. Патогенетическая терапия включает раннее и непрерывное применение вазоактивных нейрометаболитов (инстенон или актовегин, трентал и др.). При среднетяжелых и тяжелых формах заболевания обосновано назначение дегидратационных средств (диакарб), нестероидных противовоспалительных препаратов (индометацин, бруфен, пироксикам и др.). Важным является последовательное проведение физиотерапевтических методов лечения (УВЧ, электрофорез, озокеритовые аппликации, электростимуляция мышц), массажа, ЛФК, игло-рефлексотерапии.

Прогноз в большинстве случаев благоприятный, при энцефалитах и миелитах — серьезный, при энцефаломиокардитах новорожденных — неблагоприятный.

Профилактика. *Неспецифическая профилактика* — как при инфекционных заболеваниях с респираторным и фекально-оральными механизмами передачи.

Для детей, контактировавших с заболевшими, устанавливается карантин на 14 дней после прекращения контакта и разобщения.

Специфическая профилактика — не разработана.

3.11.2. Полиомиелит

Определение. Полиомиелит — острое энтеровирусное заболевание, паралитическая форма которого сопровождается развитием вялых параличей и парезов различной локализации, от минимальной выраженности до приводящих к тяжелым нарушениям витальных функций. В отдаленный период заболевания сохраняются стойкие остаточные явления: асимметричные вялые параличи, парезы и органические контрактуры. Полиомиелит известен также под названием детский церебральный паралич (ДЦП).

Этиология. Возбудитель заболевания — *Poliovirus hominis*, относится к семейству *Picornaviridae*, роду *Enterovirus*, к которому относятся также Коксаки и ЕСНО-вирусы, а также возбудители эпидемического геморрагического конъюнктивита и вирусного гепатита А.

Вирус содержит РНК, достаточно устойчив во внешней среде: в фекалиях больного, пищевых продуктах и воде сохраняется не менее 2–4 мес., хорошо переносит высушивание и замораживание. Как и большинство вирусов, быстро погибает при УФО, воздействии обычных дезинфектантов, нагревании: практически мгновенно погибает при кипячении.

Известно три серологических типа вируса (I, II, III) и два штамма вируса: дикий, первично циркулирующий в человеческой популяции, и вакцинный, являющийся действующим компонентом живой аттенуированной вакцины Сейбина (Sabin), созданной в 1955 г. Показано, что вирус Сейбина может в процессе пассажа по организму лиц со специфическим иммунитетом и без него иногда спонтанно восстанавливать патогенные свойства (частота феномена — 1:1,3–1:10 млн вакцинированных). При этом полиовирус вакцинного штамма приобретает все свойства дикого штамма и может вызывать паралитические формы полиомиелита. Разработана убитая полиомиелитная вакцина; в настоящее время практическое применение находит ее усиленная форма (1977). Именно усиленной вакциной Солка проводится иммунизация детей в США. В Республике Беларусь и России используется живая вакцина Сейбина.

Эпидемиология. Для заболевания характерна четкая летне-осенняя сезонность (с августа по октябрь). Поражаются преимущественно дети до 10 лет (80 % заболевших — дети до 4 лет); тем не менее регистрируются случаи заболевания и у взрослых без специфического иммунитета.

Механизмы передачи: фекально-оральный (преобладает), реализуемый преимущественно алиментарным путем, аэрогенный, реализующийся воздушно-капельным путем. Значительная устойчивость вируса позволяет ему длительное время сохраняться в пищевых продуктах и питьевой воде.

Заболевание — строгий антропоноз; источник инфекции — больной любой клинической формой заболевания, реконвалесцент, в исключительных случаях — лицо, вакцинированное живой вакциной Сейбина. Выделение вируса начинается за 3–4 дня до появления клинических симптомов заболевания и продолжается до 15–40 дней с момента начала заболевания. У вакцинированных живой вакциной вакцинный штамм вируса может выделяться из организма до 7 лет.

Патогенез. Вирус первично фиксируется в лимфоидных образованиях глоточного кольца и кишечника; там он размножается, лимфогенно заносится в шейные и

мезентериальные лимфатические узлы, где размножение продолжается. Из лимфатических узлов вирус прорывается в кровь, попадает в печень, селезенку, костный мозг, где его концентрация достигает значительных величин. После этого вирус вторично прорывается в кровь, в 1 % случаев преодолевает ГЭБ и поражает ЦНС. Нарушения, вызываемые полиовирусом, преимущественно локализуются в сером веществе передних рогов спинного мозга, где наблюдается гибель нейронов с последующим замещением рубцами из нейроглии. При гибели приблизительно 25 % мотонейронов развивается парез соответствующих мышц, при гибели 35 % — плегия (паралич). Поражения локализуются также в ядрах ствола головного мозга, варолиева моста, подкорковых ядрах полушарий головного мозга, а также в сером веществе коры. Снизу вверх выраженность поражений последовательно уменьшается. Вирус может интегрировать в геном клетки, вызывая развитие хронической, латентной либо прогрессирующей инфекции. Латентная инфекция клинически не проявляется; однако воздействие каких-либо неблагоприятных факторов в отдаленный период после инфицирования приводит к активации инфекции и развитию параличей и парезов.

После перенесенного полиомиелита формируется стойкий (вероятно, пожизненный) типоспецифический иммунитет.

Клиника. Инкубационный период полиомиелита, вызываемого диким штаммом, составляет 2–35 дней (в среднем 5–12 дней).

Инкубационный период полиомиелита, вызванного вакцинным штаммом, — не менее 4, но не более 30 дней с момента вакцинации живой вакциной Сейбина (у привитого), не более 60 дней с момента контакта с привитым (у контактного).

Следует отметить, что полиомиелит, вызванный вакцинным штаммом вируса, редко наблюдается непосредственно у привитых; чаще он бывает у лиц, контактировавших с привитыми.

У 90 % инфицированных полиомиелитная инфекция клинически никак не проявляется (бессимптомная форма). В 8 % случаев заболевание протекает в виде легкой непаралитической формы. В 1,5 % случаев развивается благоприятно протекающий серозный менингит без развития параличей. И только у 0,5 % заболевших развиваются паралитические формы заболевания: спинальная, бульбарная, понтинная, энцефалическая, полирадикулоневритическая, смешанная.

Заболевание имеет четкую цикличность:

- инкубационный период (5–12 дней);
- продромальный период (1–5 дней, в среднем 3 дня);
- препаралитический период (1–6 дней);
- паралитический период (с 10–12-го дня заболевания, продолжается около 2 нед.);
- восстановительный период (с момента прекращения развития новых параличей и появления первых признаков восстановления функции пораженных мышц; до 2 лет с начала заболевания);
- резидуальный период (период остаточных явлений) — вся оставшаяся жизнь.

Непаралитическая форма полиомиелита развивается у подавляющего большинства заболевших; специфической клинической картины она не имеет, представляя собой сочетание общеинтоксикационного, катарального и кишечного синдромов в разных соотношениях. У больных появляется лихорадка (от субфебрильных до высоких цифр, иногда — двухволновая с повторным подъемом на 5–7-е сутки), отмечается першение в горле, гиперемия зева, насморк, сухой кашель. Одновременно появляется боль

в животе (обычно разлитая, приступообразная, спастического характера, умеренной интенсивности) и жидкий стул энтеритного характера; возможна тошнота и рвота. У маленьких детей клиника кишечных расстройств может преобладать.

Для больных всеми клиническими формами полиомиелита характерны более или менее выраженные вегетативные нарушения: повышенная потливость (гипергидроз), красный дермографизм, вегетососудистая дистония по гипертоническому типу.

Серозный менингит полиовирусной этиологии имеет типичную для серозных менингитов клинику: головная боль различной (чаще — значительной) интенсивности, явления гиперчувствительности, тошнота, повторная или многократная рвота, положительные менингеальные знаки (наиболее часто — умеренно выраженная ригидность затылочных мышц, менее часто — положительные симптомы Кернига, Брудзинского, у детей до 1 года — подвешивания (Лесажа)). В ликворе отмечается умеренно выраженный (до нескольких сотен форменных элементов в 1 мкл) лимфоцитарный плеоцитоз, уровень белка нормальный или незначительно повышен, содержание глюкозы в норме.

Течение серозного менингита доброкачественное, на 2–3-й неделе обычно происходит нормализация ликворологических показателей.

Паралитическая форма развивается реже всех остальных, но именно она определяет частоту инвалидизации и смертности, ассоциированные с полиомиелитом. Наиболее часто встречается спинальная разновидность паралитической формы, описанная ниже. Клиника продромального периода соответствует клинике непаралитической формы: первая волна лихорадки (иногда до 39–40 °С), слабость, гипергидроз, красный дермографизм, гиперемия зева, насморк, кашель, часто — послабление стула, боль в животе различной интенсивности. Продолжительность первой волны лихорадки 1–3 дня. Во время препаралитического периода появляются боль по ходу нервных стволов, парестезии, симптом скованности позвоночника. Возможно умеренно выраженное снижение мышечной силы в конечностях, паралич которых в дальнейшем разовьется; субъективно отмечается слабость соответствующих конечностей. Паралитический период знаменуется развитием парезов и параличей. Обычно параличу непосредственно предшествует вторая волна лихорадки (у некоторых больных температура тела не нормализуется вовсе, вследствие чего двухволновое течение отсутствует).

Как правило, параличи и парезы появляются внезапно для больных и полностью развиваются за несколько часов. Чаще поражаются проксимальные отделы конечностей, но может коснуться любых мышц, в т. ч. дистальных отделов конечностей, шеи, межреберных мышц, диафрагмы. Характерна выраженная асимметрия параличей и парезов, приводящая к деформации конечностей и позвоночника силой тяги здоровых мышц и развитию стойких (органических) контрактур. Чаще поражаются четырехглавые мышцы бедра, дельтовидные мышцы, трехглавые мышцы плеча. Мышцы ног поражаются чаще, чем мышцы рук. Паралич приводящих мышц бедра обуславливает типичную для больных ДЦП детей позу с разведенными в стороны бедрами.

Параличи при полиомиелите периферические (вялые): отсутствует или резко снижается мышечный тонус, отсутствуют или резко снижены сухожильные рефлексы, активные сокращения пораженных мышц невозможны. Чувствительная сфера, как правило, не страдает. В процесс могут вовлекаться все новые мышцы; обычно формирование параличей завершается к 7–10-му дню паралитического периода. С 10–14-го дня паралитического периода определяется атрофия пораженных мышц: конечности постепенно утончаются, кожа их становится бледной, холодной (иногда — синюшной). Тяга неповрежденных мышц приводит к изменению формы конечностей и позвоноч-

ника, их деформации, вначале — обратимой, в дальнейшем — стойкой, и развитию органических контрактур.

С момента прекращения появления новых параличей начинается восстановительный период. Он продолжается до 2 лет, однако наиболее активно протекает в первые 1—2 мес. В это время полностью либо частично восстанавливается функция части пораженных мышц.

В резидуальный период (период остаточных явлений) больной вступает после полного прекращения процесса восстановления функций поврежденных мышц. Остаточные явления (стойкие вялые параличи и парезы мышц туловища, шеи и конечностей, деформации конечностей и позвоночника, органические контрактуры) сопровождают переболевшего всю его жизнь. В некоторых случаях возможна хирургическая коррекция (обычно путем пересадки (транспозиции) точек прикрепления работающих мышц).

Для паралитической формы характерны типичные изменения ликвора: вначале ликворологическая картина обычна для серозных менингитов (умеренно выраженный лимфоцитарный плеоцитоз, незначительное повышение уровня белка), т. е. имеет место клеточно-белковая диссоциация. С 10—12-го дня заболевания (т. е. с момента появления параличей) ликворологическая картина меняется: цитологические показатели ликвора снижаются и постепенно приходят в норму, а уровень белка постепенно нарастает. На 2—3-й неделе заболевания клеточно-белковая диссоциация сменяется на белково-клеточную (цитологические показатели в норме, белок повышен до 1 г/л или более), что типично для паралитической формы полиомиелита.

При бульбарной разновидности паралитической формы вследствие поражения ядер черепно-мозговых нервов, отвечающих за регуляцию глотания, дыхания и сердечной деятельности, течение заболевания обычно бурное и очень тяжелое. Болезнь нередко развивается без продрома и препаралитического периода: на фоне высокой лихорадки появляется гнусавость голоса или афония (паралич мышц голосовых складок, мягкого нёба), дисфагия, причем жидкие пищевые массы могут выливаться через нос (парез мышц пищевода, мягкого нёба); возможны острое расширение желудка с желудочно-кишечным кровотечением, аспирация пищевых масс или слюны с последующей асфиксией вследствие пареза мышц, опускающих надгортанник. Исчезает кашель, возникает икота. Возможно острое нарушение сердечной деятельности и дыхания, что обычно является причиной смерти. Вся паралитическая симптоматика при бульбарной форме развивается на 1—2-е сутки заболевания.

При **понтинной** форме наблюдается изолированное поражение ядра лицевого нерва, вследствие чего у больного развиваются параличи и парезы лицевой мускулатуры на стороне поражения без сопутствующих чувствительных расстройств. Нарушаются мимические движения; расстройств чувствительности и болевых ощущений не бывает.

При редкой **энцефалитической** форме в клинике заболевания преобладает общемозговая симптоматика: более или менее выраженные расстройства восприятия и сознания, беспокойство, галлюцинации, бред, агрессия, эйфория либо дисфория и т. д. Кроме того, отмечается гиперчувствительность, часто — судорожный синдром различной локализации и выраженности. В дальнейшем могут появиться типичные для энцефалитов иной этиологии очаговые неврологические расстройства.

Прогноз при непаралитических формах — благоприятный, при паралитической (особенно при бульбарной ее разновидности) — серьезный.

Диагностика. При наличии развернутого симптомокомплекса диагностика паралитической формы несложна, хотя может потребоваться дифференциальная диа-

гностика с миелитами иной этиологии, ботулизмом, травматическими невритами, миопатиями, КЭ.

При подозрении на острый вялый паралич полиомиелитной этиологии необходимо отправить на вирусологическое исследование пробу фекалий, а также сыворотку крови больного в день установления первичного диагноза, а также повторно на 2–3-й день (фекалии) и на 2–3-й неделе (сыворотка крови).

Кровь больного также направляется на серологическое исследование (ИФА, РПГА) в день постановки первичного диагноза и повторно через 3–4 нед. для выявления нарастания в динамике титра специфических антител (диагностическое нарастание в 4 раза и более).

Специфических изменений в общеклинических анализах при полиомиелите не отмечается.

Лечение. Лечение должно проводиться в стационаре. В период появления и развития параличей — строгий постельный режим (абсолютный покой больного). Показано, что такое ограничение режима оказывает четкое положительное влияние на исход заболевания.

Ноги больного фиксируются в физиологически правильном (вытянутом) положении для предотвращения контрактур.

Обеспечивается также полный психологический покой.

Применяют ненаркотические анальгетики для уменьшения выраженности болевого синдрома; кроме того, показан 3–4-недельный курс терапии кортикостероидами в относительно невысоких дозах (1,5–2 мг/кг равными дозами перорально в 5–6 приемов). При наличии бульбарных расстройств и нарушения сознания доза преднизолона увеличивается в 4–5 раз и вводится парентерально (внутривенно).

Лечение включает также дегидратацию (применение петлевых диуретиков, осмодиуретиков на фоне инфузионной терапии, объем которой составляет примерно 75–80 % от рассчитанной физиологической потребности).

При судорожном синдроме назначают противосудорожные средства (фенобарбитал, реланиум, дифенин, гексамидин); при психомоторном возбуждении — нейролептики (дроперидол).

При наличии дыхательных расстройств показана интубация с последующим переводом больного на ИВЛ; кормление в таких случаях осуществляется по назогастральному зонду.

В восстановительный период с самых ранних сроков — ЛФК (активные и пассивные движения в пораженных конечностях), массаж, физиопроцедуры, в отдаленный период — иппотерапия (лечебные занятия верховой ездой). Кроме того, при сохранении болевого синдрома продолжается прием анальгетиков; применяют также средства, улучшающие нервно-мышечное проведение импульса (например, антихолинэстеразное средство прозерин), витамины С и группы В, средства, улучшающие трофику нервной ткани (пирацетам, ноотропил, глутаминовая кислота, а также сермион, трентал, кавинтон, стугерон, октавегин, никотиновая кислота внутривенно, курсами).

В отдаленный период может быть рассмотрен вопрос о хирургической коррекции контрактур посредством пересадки точек прикрепления работающих мышц на новые места.

Рекомендуется также курортное лечение (не должно быть преждевременным, т. к. в некоторых случаях может привести к рецидиву заболевания).

Больные выписываются из стационара не позднее 40-го дня от начала заболевания; после выписки на переболевших накладывается 12-дневный карантин.

Профилактика. *Неспецифическая профилактика:* больных изолируют в стационарных условиях. Выписка их возможна при полной ликвидации острых явлений заболевания, но не ранее 40 дней со момента появления признаков заболевания.

Специфическая профилактика в Республике Беларусь и Российской Федерации проводится в плановом порядке живой оральной полиомиелитной вакциной Сейбина (ОПВ). Эта вакцина содержит аттенуированные штаммы полиовирусов типов I, II и III. Вакцинацию проводят детям начиная с 3 мес. 3 раза с интервалом между прививками 1 мес. Препарат закапывают в рот стерильной пипеткой за час до еды; если ребенок срыгнул, вакцину дают повторно. Одна доза вакцины составляет 2 капли (если во флаконе объемом 5 мл содержится 50 доз вакцины) или 4 капли (если 25 доз). Ревакцинацию проводят трехкратно в возрасте 18 мес., 24 мес. и 7 лет (вакцину вводят 1 раз при каждой ревакцинации). Таким образом, к моменту поступления в школу (6 лет) ребенку должно быть сделано 5 прививок ОПВ.

В США вакцинация проводится инактивированной усиленной вакциной Солка (ИПВ), что более безопасно, поскольку исключает случаи вакцино-ассоциированного полиомиелита. В Республике Беларусь и Российской Федерации вакцинация ИПВ проводится детям с первичными либо приобретенными иммунодефицитами (например, с ВИЧ-инфекцией), а также детям, проживающим в семье, где есть больные с иммунодефицитами (поскольку они могут быть инфицированы вакцинным штаммом ОПВ при контакте с вакцинированным ребенком). ИПВ вводится в те же сроки, что и ОПВ. При исчезновении иммунодефицита вакцинация, начатая ИПВ, может быть продолжена ОПВ.

Планы ВОЗ предусматривали полную ликвидацию полиомиелита к 2000 г. В 1991 г. американский континент был объявлен свободной от полиомиелита территорией. В настоящее время большая часть случаев острого вялого паралича, регистрируемого в странах Европы, ассоциирована с мутировавшим вакцинным штаммом вируса.

3.12. Папилломавирусная инфекция

Этиология. Вирус папилломы человека (ВПЧ) — высокоспецифичный в отношении человека вирус, член семейства паповавирусов, обладающий способностью инфицировать и трансформировать эпителиальные клетки.

К настоящему времени идентифицировано более 140 различных типов ВПЧ, 75 из них молекулярно клонированы. Типирование ВПЧ основано на ДНК-гомологии. Они классифицируются в соответствии с последовательностью нуклеотидов в ДНК, где каждый тип более чем на 10 % отличается от ближайшего генетического родственника. Типы ВПЧ пронумерованы в порядке идентификации. В пределах каждого типа имеются подтипы, которые отличаются на 2–10 %, и варианты, отличающиеся только на 1–2 %.

Обладая высокой специфичностью, различные типы ВПЧ вызывают различные поражения кожи и слизистых оболочек (табл. 3.35).

На основании вероятности вызывать предраковые изменения и инвазивный рак типы ВПЧ сгруппированы следующим образом:

- низкого онкологического риска: 6, 11, 40, 42–44, 61;
- среднего риска: 30, 33, 35, 39, 45, 52, 53, 56, 58;
- высокого риска: 16, 18, 31, 51, 52, 59 и 68.

Таблица 3.35

**Типы ВПЧ, обнаруживаемые
при различных поражениях кожи и слизистых оболочек**

Клинические проявления	Тип ВПЧ
<i>Кожные поражения</i>	
Подошвенные бородавки	1, 2, 4
Обычные бородавки	1, 2, 3, 4, 7, 26, 27, 29, 41, 48, 57, 60, 63, 65, 75, 78
Плоские бородавки	3, 10, 28, 49
Бородавки Батчера	7
Бородавчатая эпидермодисплазия	5, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 36, 39, 40, 47
Небородавчатые кожные поражения	37, 38
Фокальная гиперплазия эпителия (болезнь Хека)	13, 32
Карцинома	5, 8, 14, 17, 20, 47
<i>Поражения слизистых оболочек гениталий</i>	
Остроконечные кондиломы	6, 11, 42, 43, 44, 54, 74
Некондиломатозные поражения	43, 51, 52, 55, 56, 57, 58, 59, 61, 64, 67, 68, 69, 70
Карцинома	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 54, 56, 66, 68
<i>Поражения слизистых оболочек экстрагенитальной локализации</i>	
Папиллома гортани	6, 11, 30
Карцинома миндалин	16, 33

Патогенез. ВПЧ — вирус, существующий как в свободной episomal форме, так и интегрированной.

Если вирусная ДНК становится включенной в ядерный материал клетки хозяина, говорят об интеграции в клетку хозяина. Когда ВПЧ ДНК интегрирован, вирусные частицы не производятся, это непродуктивная ВПЧ инфекция. Только интегрированная форма ВПЧ способна к злокачественной трансформации, т. к. вирусная ДНК берет контроль над клеточным генетическим материалом для производства ВПЧ-кодированных белков. Неинтегрированная инфекция является продуктивной инфекцией, при этом производятся неповрежденные вирусные частицы.

Парадоксально, но продуктивная инфекция заканчивается остроконечной кондиломой и имеет низкую вероятность развития в предрак или рак, а непродуктивные плоские кондиломы, которые обычно не видны невооруженным глазом, — намного более опасное поражение.

Предполагается, что ВПЧ инфицирует базальные клетки эпителия и слизистых оболочек при микротравмах или других (например, бактериальных) микропоражениях и мацерации кожных покровов или на границе различных типов эпителия, где пролиферирующие клетки находятся близко к поверхности. Этим можно объяснить высокую частоту распространения ВПЧ в шейке матки и наружной трети влагалища.

Клетки базального слоя эпидермиса высокочувствительны к инфекции. Достаточно попадания единичных вирусных частиц, чтобы вызывать инфекционный процесс. Экспрессия генов и репликация ДНК ВПЧ тесно связаны с дифференцировкой эпителиальных клеток. После инфицирования ВПЧ проходит ограниченный цикл репликации в чувствительных клетках, после которого число копий генома ВПЧ увеличивается до 20–100 на клетку. Это число поддерживается соответствующим количеством раундов репликации, которые осуществляются сопряженно и синхронно с клеточным делением. После инфицирования ВПЧ в клетках нарушается нормальный процесс дифференцировки, который контролируется ДНК ВПЧ. На конечной стадии дифференцировки в ороговевающем слое происходит активная сборка зрелых вирусных частиц, их выделение из клеток и формирование папилломатозных разрастаний. Эти участки кожи инфекционно опасны в отношении контактного заражения. Морфологическая характеристика ВПЧ-инфекции представляется достаточно важной, т. к. благодаря ей становится понятным механизм развития папилломатоза. Кроме того, существенным обстоятельством является выяснение интратканевой локализации репликативного процесса. Из этого следует, что методы лечения, направленные на удаление поверхностного слоя эпидермиса без санации клеток базального слоя, неэффективны и сопровождаются рецидивом заболевания.

Клиника. Различные типы ВПЧ связаны с различными видами поражений.

Инкубационный период длится от нескольких недель до нескольких месяцев. В месте внедрения вируса развивается продуктивное воспаление с последующим формированием патологического очага (бородавка, кондилома и т. д.). Кожные проявления ВПЧ-инфекции достаточно многообразны. Выделяют ряд клинико-морфологических форм.

Обычные бородавки могут появляться в любом возрасте, но чаще возникают у детей. Бородавки обыкновенные, как правило, локализуются на тыльной и ладонной поверхностях кистей и пальцев, на коже стоп, в т. ч. и на подошвенной поверхности, на соприкасающихся поверхностях пальцев стоп, на лице. Они представляют собой возвышающиеся над кожей плотные узелки величиной от размера спичечной головки до горошины. Поверхность крупных узелков уплощенная, сосочковая либо шероховатая, ороговевающая. Субъективных ощущений бородавки обыкновенные не вызывают; только травмированные и воспаленные бородавки могут давать болезненность, жжение.

Плоские, или юношеские, бородавки встречаются также преимущественно у детей, юношей и девушек и представляют собой множественные безболезненные слабо возвышающиеся над поверхностью кожи плотноватые бледно-телесные, бледно-розовые, иногда светло-коричневые узелки величиной с просыное зерно, спичечную головку, реже — более крупные. Они локализуются на коже лица, шеи, тыльных поверхностях кистей. Субъективных ощущений не вызывают.

Подошвенные бородавки локализуются на подошвенной поверхности стопы в области пятки или по линии плюснефаланговых суставов (участки наибольшего давления). Они имеют вид желтоватых или грязно-серых очень плотных, шероховатых или гладких слегка возвышающихся над кожей роговых образований величиной от размера зерна чечевицы до 3-копеечной монеты (гигантские подошвенные бородавки). Эти бородавки вызывают сильную болезненность, что часто мешает при ходьбе.

Подногтевые бородавки локализуются под свободным краем ногтевых пластинок пальцев кистей, реже стоп, в связи с чем свободный край ногтя приподнимается.

Болезнь Боуэна — форма плоскоклеточной карциномы *in situ*. Наблюдается у пожилых лиц обоего пола. При развитии заболевания на любом участке кожи, реже на

слизистых оболочках образуется одна или несколько четко отграниченных бляшек блекло-розового или темно-красного цвета с приподнятым краем. Поверхность их шероховатая, покрыта корочками, реже гладкая. Иногда образуются папилломатозные разрастания, появляется пигментация, наступает изъязвление. Отдельные бляшки могут сливаться, в результате формируется серпингинозный очаг неопределенной формы. Заболевание иногда сочетается с опухолями внутренних органов.

Верруциформная эпидермодисплазия Левандовского—Лютца проявляется в раннем детском и юношеском возрасте. Характеризуется множественными густо расположенными мелкими округлыми или полигональными папулами, образующими сетевидный рисунок. На отдельных участках кожи элементы сливаются в бляшки. Поверхность бляшек плоская или шероховатая за счет чешуек (белесоватые тонкие или толстые желтоватые слоистые); цвет бляшек от бледно-розового до синевато-красного, локализация — туловище, конечности (преимущественно разгибательные поверхности), лицо.

Генитальные типы ВПЧ могут инфицировать любую часть полового тракта, включая шейку матки, влагалище, вульву и перианальную область. Когда поражение обнаружено в одном месте, оно часто присутствует и в других областях нижнего отдела полового тракта. Поражения могут регрессировать, персистировать или прогрессировать. У женщин с латентной инфекцией, отсутствием симптомов и негативными мазками при присоединении соответствующих кофакторов (иммуносупрессия, беременность, ВИЧ и др.) эта инфекция может в любой момент стать активной и очень контагиозной.

ВПЧ-инфекция может протекать в клинической, субклинической и латентной формах (табл. 3.36).

Таблица 3.36

**Аногенитальная ВПЧ-инфекция и ассоциированные заболевания
(Е. М. De Villiers, 1998; А. J. Roberison, 1989; А. Schneider, 1990)**

Форма течения	Клинические проявления
<i>Клиническая форма</i> (видимая вооруженным глазом или невидимая, но при наличии соответствующей симптоматики)	Бородавки (кондиломатоз, плоские кондиломы, вульгарные бородавки) Симптоматические внутриэпителиальные неоплазии на ранних стадиях, койлоцитоз, дискератоз в отсутствие дисплазии (плоские кондиломы)
<i>Субклиническая форма</i> (невидимая невооруженным глазом и бессимптомная; выявляется только при кольпоскопии или цитологическом или гистологическом обследовании)	Асимптоматические внутриэпителиальные неоплазии на ранних стадиях, койлоцитоз, дискератоз в отсутствие дисплазии (плоские кондиломы)
<i>Латентная форма</i> (отсутствие морфологических или гистологических отклонений при обнаружении ДНК ВПЧ методом молекулярной гибридизации)	

Поражения, вызываемые ВПЧ, морфологически весьма различны. Выделяют несколько клинико-морфологических типов проявлений ВПЧ-инфекции в аногенитальной области:

- остроконечные кондиломы;
- папиллярные разновидности кондилом (с экзофитным ростом);
- плоские кондиломы (с эндофитным ростом);
- гигантская кондилома Бушке—Левенштейна.

Кондиломы, поражающие шейку матки, обычно бывают плоскими или интраэпителиальными (атипичные кондиломы). Инвертированные (или эндофитные) кондиломы во многих отношениях идентичны плоским кондиломам, однако они обладают способностью псевдоинвазивного проникновения в подлежащую строму или отверстия желез. Эндофитные кондиломы обладают многими морфологическими признаками, напоминающими карциному *in situ*, с которой они могут быть связаны.

Остроконечные кондиломы (папилломы) представляют собой маленькие бородавчатые новообразования, которые расположены на короткой ножке и по форме напоминают цветную капусту или петушиный гребень. Основание кондилом мягкое и свободное, не сращено с окружающими тканями. Кроме обширных слившихся скоплений всегда имеются отдельно сидящие мелкие, изолированные папилломатозные выступы в виде небольших групп. Кондиломы могут быть телесного, бледно-розового или интенсивно-красного цвета.

У мужчин остроконечные кондиломы чаще располагаются в области уздечки или венечной бороздки, а также на коже полового члена, реже — в наружном отверстии мочеиспускательного канала. Перианальные остроконечные кондиломы, как правило, встречаются у мужчин-гомосексуалистов, но также могут быть у гетеросексуальных мужчин. Остроконечные кондиломы, расположенные по краю крайней плоти, бывают болезненными, особенно при механических повреждениях.

У женщин остроконечные кондиломы расположены чаще всего в области вульвы, у входа во влагалище, на больших и малых половых губах, реже на шейке матки, а также на промежности вокруг ануса. Нередко они покрывают всю поверхность половых губ и кожу наружных половых органов до заднепроходного отверстия, лобка и паховых складок. На сводах влагалища и на влагалищной части шейки матки остроконечные кондиломы обнаруживают в основном у беременных. На шейке матки кондиломы, сливаясь, образуют бляшки светло-желтого или белого цвета и занимают всю поверхность отверстия матки. Гигантские остроконечные кондиломы могут значительно разрушать ткани. Обширные кондиломы симметрично располагаются на больших и малых половых губах, закрывая всю половую щель, и переходят на бедренно-паховые складки.

Течение заболевания хроническое, т. к. кондиломы не склонны к самопроизвольному исчезновению. Симптомы заболевания в период образования кондилом часто отсутствуют. Во время быстрого роста кондилом отмечаются выделения с мацерацией и мокнутием. В зависимости от локализации остроконечных кондилом больные могут жаловаться на боль при мочеиспускании, половом сношении, дефекации.

Гигантская кондилома Бушке—Левенштейна. Клинически гигантская остроконечная кондилома в начале развития характеризуется появлением мелких бородавчатоподобных узелков или элементов типа папиллом, остроконечных кондилом. Элементы быстро растут, сливаются между собой, образуя очаг поражения с широким основанием, поверхность которого представлена вегетациями, ворсинчатоподобными разрастаниями, между которыми выражены бороздки. По мере роста опухоли вегетации становятся более выраженными, поверхность их покрывается роговыми чешуйками, мацерируется и в межпапиллярных бороздах скапливается отделяемое с неприятным запахом, которое быстро инфицируется.

Опухоль локализуется, как правило, в области венечной борозды, на теле полового члена или на внутреннем листке крайней плоти, но описаны также случаи ее возникновения в перинеальной, аноректальной областях, на наружных половых органах женщин, в паховых складках, на слизистых оболочках мочевого пузыря, мочеиспускательного канала, полости рта, а также в области век, подмышечных складок или на коже щек, вокруг рта, в области носа.

Характерной клинической особенностью гигантской остроконечной кондиломы Бушке—Левенштейна является ее прогрессирующий рост, вследствие чего опухоль может разрушить крайнюю плоть, внедриться в кавернозные тела, прорасти в подлежащие ткани. Отмечается выраженная тенденция к рецидивам даже после широкого иссечения опухоли. Наряду с инвазивным наблюдается преимущественно экзофитный рост папилломатозных очагов, в результате слияния которых формируются опухолевидные образования наподобие цветной капусты.

При субклинической и латентной инфекции измененных тканей не видно, однако иммунохимическими и молекулярно-биологическими методами выявляется наличие антигенов ВПЧ или их ДНК.

При опухолевой трансформации, например при цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN I, CIN II, CIN III), видно атипичное созревание клеток, койлоцитоз обнаруживается в верхней трети эпителия, нередко с очаговым его распространением. Имеет место полиморфизм ядер, увеличенное количество митозов и атипичные митозы.

Необходимо отметить, что видимые остроконечные кондиломы встречаются относительно нечасто (2–4 % всех инфицированных ВПЧ) и представляют собой лишь «верхушку айсберга», тогда как значительно большая часть приходится на субклиническую и латентную форму.

Особой формой ВПЧ-инфекции является рецидивирующий папилломатоз респираторного тракта. Он представляет собой доброкачественное опухолевидное заболевание — разрастание папиллом по всему респираторному тракту — от полости носа до периферии легких, наиболее часто поражается гортань.

Выделяют две формы респираторного рецидивирующего папилломатоза: юношеский с началом заболевания либо в младенческом возрасте, либо в возрасте 11–12 лет, и взрослый респираторный папилломатоз, возникающий в возрасте 30–40 лет и старше 60 лет.

В этиологии респираторного рецидивирующего папилломатоза наиболее часто участвуют типы ВПЧ 6 и 11, которые известны как возбудители генитального кондиломатоза. Если новорожденным детям ВПЧ передается в родах от инфицированной матери, то респираторный рецидивирующий папилломатоз у взрослых считают результатом сексуальной передачи.

Диагностика. В лабораторной диагностике ВПЧ-инфекции применяют почти исключительно ДНК-методы. Существует три основных категории лабораторных методов определения ДНК ВПЧ: неамплификационные, амплификационные и сигнальные амплификационные (табл. 3.37).

Неамплификационные методы определения ДНК ВПЧ в настоящее время с диагностической целью не используются. Применяются в научно-исследовательских лабораториях.

Среди амплификационных методов наибольшее распространение получила ПЦР, благодаря которой были получены ценные сведения о типах ДНК. Среди сигнальных

амплификационных методов перспективна система двойной генной гибридной ловушки (Digene Hybrid Capture System II), которая обеспечивает:

- количественный анализ;
- компьютерную интерпретацию результатов, что исключает субъективизм в оценке;
- воспроизводимость и достоверность результатов;
- полный цикл исследования в течение одного рабочего дня;
- абсолютную специфичность.

Таблица 3.37

Методы обнаружения ДНК вирусов папилломы человека

Категория метода	Названия метода
Неамплификационные	Дот-блоттинг, саузерн-блоттинг гибридизация, гибридизация <i>in situ</i> на фильтре и в ткани
Амплификационные	ПЦР, лигазная цепная реакция — ЛЦР
Сигнальные амплификационные	Система двойной генной гибридной ловушки — Digene Hybrid Capture System II

Лечение. Лечение ВПЧ-инфекции представляет значительные трудности, требует много времени и применения комплексной терапии. Терапевтические подходы к лечению многообразны. Достаточно часто применяется химическая цитодеструкция (табл. 3.38).

Таблица 3.38

Химическая цитодеструкция папиллом

Препарат	Механизм действия
Подofilлин (подofilлотоксин)	Средство с прижигающим и мумифицирующим действием. Смола, полученная из растения подофилла, обладающая цитотоксическим свойством, при местном применении вызывает некроз остроконечных кондилом. Применяется 10–25% раствор наружно 2 раза в сутки до исчезновения кондиломы, но не более 5 нед.
Резоцин (резорцинол)	Производное фенола, обладает кератолитическими свойствами. Применяется 5–10% мазь для смазывания кондилом
Ферезол	Комбинированный препарат: смесь 60% фенола и 40% трикрезола. Оказывает прижигающее и мумифицирующее действие
Солкодерм	Водный раствор, активной составляющей которого выступают продукты взаимодействия органических кислот (уксусной, щавелевой и молочной) и ионов металлов с концентрированной азотной кислотой. Комбинированный препарат для наружного применения

Хирургическое вмешательство. Методы эксцизии включают в себя иссечение атипически измененного эпителия шейки матки, выполняемое хирургическим, лазерным или УЗ-скальпелем, диатермической петлей, электрорадиоволновым прибором. Обязательным условием проведения любого варианта иссечения является исключение ин-

вазивной карциномы при клиническом обследовании, кольпоскопии, цитологическом и морфологическом исследованиях.

Криодеструкция. В качестве хладагента используют жидкие газы: азот (температура -196°C), закись азота (-89°C) и углекислый газ (-78°C). Применяют криозонды с наконечниками различной формы, которые подбирают в соответствии с размером патологического участка, что позволяет индивидуализировать воздействие по площади поражения и глубине замораживания. Рекомендуется использовать наконечник, рабочая поверхность которого на 2,0–2,5 мм превышает площадь очага поражения. Время замораживания определяется давлением хладагента в системе. Глубина некроза составляет 5 мм.

Лазеротерапия. В гинекологической практике используют CO_2 -лазер. Энергия лазерного излучения распространяется со скоростью света и вызывает в тканях выраженные деструктивные изменения вследствие резкого нагревания до 394°C и абсорбции путем выпаривания внутри- и межклеточной жидкости. Выпаривание проводят под контролем операционного кольпоскопа. На влаглищную часть шейки матки обычно используют энергию 500–1000 Вт/см², мощность излучения 20–25 Вт. Величина некроза определяется мощностью лазера, диаметром луча и длительностью воздействия. Рекомендуемая глубина деструкции не менее 7 мм, что соответствует локализации наиболее глубоких желез, в которых, как правило, диспластические изменения наиболее выражены. Перед манипуляцией с помощью кольпоскопии и окраски раствором Люголя определяют локализацию поражения. Патологический участок выпаривают, захватывая 3–5 мм нормальной ткани. Через 4–5 нед. наступает полная эпителизация. Оптимальное время для проведения процедуры — первая фаза менструального цикла (для исключения возможной беременности). Эффективность метода при лечении CIN, по данным разных авторов, варьирует от 60 до 90 %. К преимуществам лазерной абляции относят возможность точного определения площади и глубины патологического участка, минимальное воздействие на окружающую здоровую ткань, отсутствие смещения зоны трансформации в цервикальный канал. Частота осложнений составляет 3 %, они представлены воспалением и кровотечением.

Диатермоэлектрокоагуляция (ДЭК) основана на использовании высокочастотного тока, который вызывает термическое расплавление тканей, при этом в электрическую цепь включается организм человека и генерация тепла происходит в самой шейки матки. Электрический ток течет с образованием тепла, на поглощении термической энергии основаны испарение межтканевой жидкости и коагуляция тканей. Для профилактики эндометриоза ДЭК следует проводить за 5–7 дней до менструации. Рекомендуемая глубина деструкции — не менее 6–7 мм для достижения участков неоплазии в цервикальных железах и криптах. На раневой поверхности после коагуляции образуется струп, который представляет собой очаг коагуляционного некроза и отторгается через 5–7 дней. Эпителизация начинается с периферии и заканчивается через 6–8 нед. Абсолютным противопоказанием к ДЭК является наличие кардиостимулятора и нарушение сердечного ритма органического происхождения. Эффективность ДЭК — 55–85–97 %. Осложнения: имплантационный субэпителиальный эндометриоз (46–55 %), кровотечения (15 %), стриктуры цервикального канала (40 %), синдром коагулированной шейки матки (нарушения менструального цикла, болевой синдром, длительное течение репаративных процессов, образование экстравазатов, телеангиэктазий и субэпителиальных гематом).

Фотодинамическая терапия. Псорален (5-, 8-метоксипсорален) обладает высокой чувствительностью к длинноволновым УФ-лучам, под влиянием последних в его моле-

кулах образуются свободные радикалы, которые вступают в стабильную ковалентную связь с азотистыми основаниями ДНК клеток и таким образом тормозят их митозы.

В последнее время стала широко применяться антивирусная и иммуномодулирующая химиотерапия (табл. 3.39).

Таблица 3.39

Антивирусная и иммуномодулирующая химиотерапия

Циклоферон	Стимулирует образование ИФН-α, -β, -γ. Препарат влияет на показатели Т-клеточного иммунитета и макрофагально-фагоцитарную систему
Ронколейкин	Генно-инженерный аналог эндогенного цитокина — ИЛ-2 человека
Амиксин	Индуктор эндогенного ИФН, стимулирует образование ИФН-α, -β, -γ
Имиквимод	Индуктирует синтез ИФН-α и других цитокинов
Иммуномакс	Иммуномодулятор. Активирует секрецию цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-1β)
Виферон	Комбинированный препарат, действие обусловлено эффектами входящих в его состав человеческого рекомбинантного ИФН-2b, токоферола ацетата и аскорбиновой кислоты. Усиливает активность естественных киллеров, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, фагоцитарную активность, интенсивность дифференцировки В-лимфоцитов. Ингибирует репликацию и транскрипцию вирусов, а также зараженных ими клеток

Лечение папилломатоза половых органов зависит от клинических проявлений, частоты рецидивов, площади поражения.

В некоторых случаях достаточно хирургического вмешательства или непродолжительного цикла цитодеструктивной терапии.

В случае запущенного заболевания необходимо оптимальное сочетание местной и общей терапии. После удаления папилломатозных разрастаний необходима местная терапия противовирусными препаратами и ИФН.

Латентная стадия жизненного цикла ВПЧ протекает в клетках базального слоя эпидермиса. Поэтому физическими методами довольно трудно удалить или уничтожить полностью инфицированные базальные клетки. Рецидивы развиваются иногда немедленно после регенерации эпидермиса в локусе первичного поражения. Для предотвращения развития рецидивов необходимо местное применение препаратов на основе ИФН-α2, антивирусных препаратов и иммуномодуляторов.

При наличии в анамнезе рецидивов папилломатоза половых органов и гортани показана общая терапия антивирусными препаратами и иммуномодуляторами.

При множественном папилломатозе на площади более 2 см² общая иммуномодулирующая и антивирусная терапия проводятся в течение 1–6 мес.

Эффективность монотерапии деструктивными методами экзофитных кондилом составляет 50–94 %, уровень рецидивирования исчисляется 25 % случаев в течение 3 мес. после лечения. Рецидивы преимущественно связаны с реактивацией, а не реинфекцией.

При отсутствии лечения генитальные кондиломы могут разрушаться сами собой, оставаться без изменения или прогрессировать. Возможно персистирование инфекции без каких-либо клинических проявлений.

При латентной инфекции ВПЧ высокого онкогенного риска целесообразна иммуномодулирующая и антивирусная терапия. Постлечебный мониторинг не стандарти-

зован. Показан регулярный контроль с проведением кольпоскопии и цитологического исследования.

Выбор метода лечения CIN основывается на сопоставлении результатов клинических, эндоскопических и морфологических исследований и зависит от сущности выявленного патологического процесса, его распространенности в пределах шейки матки, степени клеточной атипии, возраста пациентки, состояния менструальной и репродуктивной функций. Лечебные мероприятия у больных молодого возраста носят преимущественно органосохраняющий характер. Однако основным критерием в определении уровня радикальности вмешательства является степень тяжести CIN.

При CIN I проводят локальную деструкцию. Возможно динамическое наблюдение в течение 3 мес. с проведением в течение этого времени консервативного лечения. При отсутствии регрессии патологических изменений показано вмешательство, направленное на деструкцию измененного участка эктоцервикса.

При CIN II у больных в возрасте до 40 лет может быть проведена ДЭК, криодеструкция или лазеровапоризация патологически измененных участков шейки матки. Пациенткам с деформацией шейки матки в возрасте старше 40 лет показана ножевая ампутация, диатермо- или лазерная конизация шейки матки с обязательным гистологическим исследованием удаленной части органа. При наличии сопутствующей гинекологической патологии объем операции может быть увеличен до экстирпации матки.

При CIN III проводится конусовидная эксцизия с резекцией не менее $\frac{2}{3}$ цервикального канала с последующим гистологическим исследованием материала. Экстирпация матки служит операцией выбора при наличии другой патологии половых органов, требующей хирургического лечения, а также при неполном удалении пораженной ткани методами иссечения и при сомнении в достоверности гистологического исследования образца ткани.

Постлечебный мониторинг пациенток с CIN не стандартизован. После успешно проведенных лечебных мероприятий показан регулярный контроль с проведением кольпоскопии и цитологического исследования.

При лечении генитальных кондилом рекомендуется осмотр половых партнеров. Партнеров с экзофитными аногенитальными кондиломами следует предупредить, что они являются контагиозными по отношению к неинфицированным партнерам и нуждаются в лечении. Подавляющее большинство партнеров инфицированы вирусом в субклинической форме.

Во время беременности видимые кондиломы часто рецидивируют, имеют тенденцию к разрастанию и становятся рыхлыми.

Лечение беременных желательно проводить на ранних сроках беременности, соблюдая особую осторожность. Рекомендуется применять только физические деструктивные методы (криотерапию, CO_2 -лазер). Цитологические препараты (подофиллин, подофиллотоксин и 5-фторурацил) противопоказаны для лечения беременных.

Аналогичные подходы должны соблюдаться и при выборе метода лечения детей. ВПЧ типов 6 и 11 могут вызывать ларингеальный папилломатоз у детей. Путь передачи инфекции (трансплацентарный, при прохождении плода по родовому каналу или посленатальный) в каждом конкретном случае трудно или невозможно установить. Описаны случаи ларингеального папилломатоза у детей, рожденных путем кесарева сечения, поэтому эта операция не должна выполняться с единственной целью — предупредить заражение ВПЧ новорожденного, хотя установлено 5-кратное снижение инфицирования новорожденных после кесарева сечения.

В лечении респираторного рецидивирующего папилломатоза применяют эндоскопические оперативные методы лечения.

У больных с ВПЧ-инфекцией часто наблюдается нарушение микробиоценоза влагалища: резкий дефицит лактобацилл, избыток условно-патогенной микрофлоры. Отмечается значительная обсемененность дрожжеподобными грибами. В большом числе случаев имеет место инфицированность микроорганизмами, передающимися половым путем, — хламидиями, микоплазмами, ВПГ 2-го типа. Необходима этиотропная терапия, а также коррекция микробиоценоза влагалища с помощью биопрепаратов — эубиотиков.

В лечении респираторного рецидивирующего папилломатоза применяют эндоскопические оперативные методы лечения, которые, к сожалению, приходится повторять при очередном рецидиве заболевания.

3.13. Эпидемический паротит

Определение. Эпидемический паротит — острое антропонозное инфекционное заболевание вирусной природы, характеризуется поражением железистых органов, имеющих общее эмбриональное происхождение, интоксикацией, а иногда и поражением нервной системы.

Этиология. Возбудителем эпидемического паротита является РНК-содержащий вирус, относящийся к роду *Paramyxovirus*. Нуклеокапсид содержит восемь структурных белков, три из которых обладают гемагглютинирующей, нейраминидазной и гемолизирующей активностью.

К антигенам вируса образуются комплементсвязывающие, нейтрализующие и антигемагглютинирующие антитела. Учитывая, что антигенная структура вируса стабильна, после перенесенного заболевания остается стойкий иммунитет.

В лабораторных условиях вирус культивируется в культуре тканей и на 7–8-дневных эмбрионах. Вирус относительно устойчив во внешней среде; так, при низких температурах он может сохраняться до 6 мес., а при 18–20 °С — несколько дней. Однако он быстро погибает под воздействием 2% формалина, 1% лизола, УФО.

Эпидемиология. Источником инфекции является больной человек (как с манифестными, так и стертыми формами заболевания), который становится заразным за 1–2 дня до появления клинических симптомов и в первые 9 дней болезни. Механизм передачи — аэрогенный, в основном реализующийся воздушно-капельным путем. Возможен фекально-оральный механизм передачи через инфицированные предметы обихода, игрушки.

Дети первого года жизни практически не болеют эпидемическим паротитом, т. к. получают от матери трансплацентарно IgG против данного вируса. Наибольшая заболеваемость наблюдается в возрастной группе детей от 3 до 6 лет. Индекс контагиозности составляет 0,5–0,8.

Патогенез. Входными воротами вируса является слизистая оболочка верхних дыхательных путей и полости рта, конъюнктивы. Именно здесь и происходит первичная репродукция вируса. Затем из мест первичного размножения вирус гематогенно разносится по организму. В слюнных железах он находит оптимальные условия для размножения. При этом развивается классическая железистая форма заболевания

с поражением околоушных и подчелюстных слюнных желез. Вовлечение других железистых органов и нервной системы происходит спустя 5–10 сут после воспаления околоушных и/или подчелюстных желез и связано с повторной массивной вирусемией.

Патоморфологические изменения возникают в интерстициальной ткани слюнных желез. При этом вокруг слюнных протоков в соединительной ткани наблюдается лимфогистиоцитарная инфильтрация, а также очаги кровоизлияния. В то же время при орхите воспалительные изменения могут быть более выраженными и очаги некроза могут возникать в железистой ткани, при этом наблюдается закупорка канальцев фибрином, клеточными субстанциями и в дальнейшем развивается атрофия яичка.

При поражении поджелудочной железы развивается некротический панкреатит с поражением экзо- и эндокринной тканей железы с последующей возможной атрофией.

Поражения нервной системы не имеют специфического характера.

Клиника. Инкубационный период колеблется от 11 до 23 дней. Общепринятой классификации клинических форм эпидемического паротита нет. А. П. Казанцев предлагает следующую классификацию клинических форм.

А. Манифестные формы.

1. Неосложненные: поражение только слюнных желез, одной или нескольких.
2. Осложненные: поражение слюнных желез и других органов (менингит, менингоэнцефалит, панкреатит, орхит, мастит, миокардит, артриты, нефрит).

По тяжести течения:

- легкие (в т. ч. стертые и атипичные);
- среднетяжелые;
- тяжелые.

Б. Инаппарантная форма инфекции.

Резидуальные явления эпидемического паротита: атрофия яичек, глухота, диабет, бесплодие, нарушение функций ЦНС.

Для эпидемического паротита, протекающего типично, характерно острое начало с повышения температуры тела до 38–40 °С, головной и мышечной болью, слабостью. Лихорадка достигает максимальной выраженности на 2-й день болезни и продолжается 4–7 дней. На фоне лихорадки в 35 % случаев увеличиваются околоушные слюнные железы. Обычно процесс начинается с одной околоушной железы, а затем поражается вторая железа (60 % случаев). Причем железы увеличены в размере, болезненны при пальпации (симптом Филатова), мягковато-тестоватой консистенции, кожный покров над ними не изменен. Если железа увеличивается значительно, то ушная раковина оттопыривается, а мочка уха поднимается кверху. Воспаление околоушной слюнной железы проявляется отеком мягких тканей. Отек может распространяться в трех направлениях: спереди — на щеку, вниз и назад — на шею и вверх — на область сосцевидного отростка. При этом лицо больного принимает характерный вид, в связи с чем и возникло бытовое название заболевания «свинка». Отечность особенно заметна при осмотре больного сзади. Отек может распространиться на подключичную область, глотку, гортань.

При осмотре больного на внутренней поверхности щеки можно обнаружить гиперемию и отек устья выводного протока околоушной слюнной железы — симптом Мурсу. Данный симптом не является специфичным только для паротитной инфекции, но в комплексе с другими клиническими симптомами позволяет поставить диагноз.

Орхит развивается у лиц мужского пола старше 11–12 лет. Как правило, симптомы поражения появляются на 5–8-й день заболевания. У пациентов появляется чувство тяжести в мошонке и боль в яичке, усиливающаяся при ходьбе и мочеиспускании. Эти

симптомы ассоциированы с новым подъемом температуры тела до 38–39 °С. Чаще всего поражается правое яичко, но у некоторых больных процесс может быть двусторонним.

Панкреатиты обычно развиваются остро на 5–9-й день заболевания. При этом наблюдается ухудшение общего состояния, новый подъем температуры тела, тошнота, рвота, боль в животе, иррадирующая в спину, правое подреберье. При осмотре могут выявляться положительные симптомы Мейо-Робсона, Воскресенского.

Поражение нервной системы чаще всего протекает в виде серозного менингита (около 80 % всех случаев серозных менингитов у детей), энцефалита, менингоэнцефалита. Данные патологии чаще развиваются на 3–5-й день от момента поражения слюнных желез и характеризуются повторной рвотой, выраженной головной болью, очаговой неврологической симптоматикой.

Диагностика. Несмотря на то что вирус может быть выделен из биологических жидкостей организма, культуральный метод в связи со сложностью диагностики практически не используется. Для серологической диагностики используется РСК, РТГА с парными сыворотками с интервалом 10–14 дней. Диагностическим считается нарастание титра антител в 4 раза. Наиболее перспективным методом диагностики является ИФА. Специфические IgM обнаруживаются в острый период заболевания, а IgG указывают на латентный период и период реконвалесценции.

Лечение. Пациентам с воспалением слюнных желез необходим постельный режим, молочно-растительная диета, поливитамины, сухое тепло на пораженную железу, полоскание полости рта после каждого приема пищи. Из этиотропных средств используются индукторы ИФН (неовир, циклоферон, амиксин) и/или виферон. Виферон применяется ректально по 2 свечи в день с 12-часовым интервалом. Продолжительность терапии колеблется от 5 до 10 сут в зависимости от тяжести течения. При развитии орхита обязательно назначение глюкокортикостероидов (преднизолон 60–80 мг в сутки), ношение суспензория около 2–3 нед.

При менингитах, менингоэнцефалитах, энцефалитах проводят стандартную терапию, направленную на борьбу с отеком головного мозга.

При панкреатитах используют общепринятую тактику лечения.

Профилактика. *Неспецифическая профилактика:* больных эпидемическим паротитом изолируют из коллектива до 9-го дня заболевания. Из контактных лиц разобщению подлежат дети до 10 лет, которые не были вакцинированы паротитной вакциной и ранее не болели паротитной инфекцией, сроком на 21 день. Заключительную дезинфекцию в очаге не проводят.

Специфическая профилактика: проводится в плановом порядке комплексной вакциной тримовакс (либо тривакциной, КПК), содержащей живые аттенуированные штаммы вирусов кори, краснухи и эпидемического паротита. Первую вакцинацию проводят в 12–15 мес. жизни ребенка, вторую — в 6 лет; если вакцинация не проводилась либо по каким-то причинам была отложена, то ее проводят той же вакциной в 11–12 лет. В Российской Федерации с этой же целью может использоваться вакцина Д. Т. Вакс (первая вакцинация — в 5 мес., вторая — в 6 лет).

3.14. Коронавирусная инфекция

Определение. Коронавирусная инфекция — острое антропонозное инфекционное заболевание вирусной природы, характеризующееся слабовыраженной интоксикацией, поражением слизистой оболочки носа, а иногда и ЖКТ.

Этиология. Возбудителем коронавирусной инфекции является РНК-содержащий вирус. Вирион содержит одну однонитчатую молекулу РНК, которая наиболее стабильна из всех известных вирусных РНК. Вирусы хорошо переносят высушивание и низкие температуры, но при температуре 56 °С погибают за 10–15 мин, к тому же быстро инактивируются под действием хлороформа, эфира, детергентов.

Эпидемиология. Источником инфекции является больной человек. Механизм передачи — аэрогенный, в основном реализующийся воздушно-капельным путем. Учитывая, что коронавирусы могут выделяться из кишечника, возможен и фекально-оральный механизм передачи. Пик заболеваемости приходится на зимне-весенний период.

Патогенез. В основе патогенеза лежит преимущественно цитопатическое действие вирусов в месте входных ворот.

Клиника. Заболевание, как правило, начинается остро. Основным клиническим симптомом является ринит с большим количеством серозного отделяемого. Наряду с ринитом могут наблюдаться сухие хрипы в легких и сухой кашель. У детей раннего возраста может развиваться синдром бронхиальной обструкции. Общеинтоксикационный синдром выражен слабо или вовсе отсутствует. Описаны вспышки коронавирусной инфекции, проявляющейся в виде острого гастроэнтерита с кратковременной секреторной диареей. Имеются сообщения о выделении коронавирусов из мозга больных рассеянным склерозом.

Диагностика. Для диагностики коронавирусной инфекции может использоваться электронная микроскопия, обнаружение антигена вируса в эпителиальных клетках слизистой оболочки носа с помощью РИФ. Из серологических реакций используют ИФА и РСК в парных сыворотках.

Лечение. Лечение данной группы пациентов преимущественно должно осуществляться в амбулаторных условиях. Базисная терапия включает постельный или полупостельный режим, достаточное количество жидкости, молочно-растительную диету, богатую витаминами. Симптоматическая терапия включает противокашлевые средства (кодеина фосфат, либексин, глаувент и др.) и средства для купирования ринита (називин, виброцил и др.). При диарее проводится общепринятая регидратационная терапия.

Профилактика. *Неспецифическая профилактика* — как при инфекционных заболеваниях с респираторным и фекально-оральными механизмами передачи (аналогично энтеровирусной инфекции).

Специфическая профилактика — не разработана.

3.15. Ящур

Определение. Ящур (aphthae epizooticae, «рыльно-копытная болезнь») — острая инфекционная болезнь из группы вирусных зоонозов, иногда передающаяся человеку при контакте с больными животными или употреблении в пищу зараженных продуктов животного происхождения. Заболевание характеризуется лихорадкой, интоксикацией,

слинотечением, появлением везикул и болезненных язв (афт) на слизистых оболочках и на коже между пальцами рук.

Этиология. Вирус ящура относится к семейству *Picornaviridae*, роду *Picornavirus*, виду *Picornavirus aphthae*. По антигенным свойствам подразделяется на 7 серологических типов (А, О, С, САТ-1, САТ-2, САТ-3, Азия-1). На европейской территории СНГ в основном регистрируют ящур, вызванный вирусами серотипов О и А. Каждый серотип имеет варианты (подтипы), всего их более 60. Вирус ящура характеризуется высокой изменчивостью как в лабораторных, так и в естественных условиях, однако проявления болезни, обусловленные различными типами и вариантами вируса, существенно не различаются. Вирус относительно устойчив во внешней среде. В молоке вирус сохраняется 25–30 ч (в холодильнике — до 10 дней), в масле — до 2 мес., в солонине и колбасах — до 50 дней, в отрубях — от 2 до 5 мес., в высушенной слюне (на шерсти животных, на одежде) — от 1 до 3 мес. В замороженных тушах вирус сохраняется до 687 дней. Кипячение в течение 5 мин и УФ-лучи (солнечные лучи) инактивируют вирус. Тем не менее к воздействию спирта и эфира вирус чувствителен слабо.

Эпидемиология. Источником и резервуаром инфекции являются больные животные, в основном крупный рогатый скот, свиньи, овцы, козы, реже другие виды. Отмечается восприимчивость к ящуру и диких животных (лоси, косули, северные олени, сайгаки и др.). Человек заражается ящуром чаще при употреблении сырого молока (больше 60 % всех случаев инфицирования) и при контакте с больными животными (около 30 % случаев). От человека к человеку инфекция не передается. В настоящее время заболеваемость людей ящуром носит преимущественно спорадический характер, хотя возможно и массовое поражение в местах вспышки заболевания у животных (эпизоотии). Восприимчивость человека к ящуру сравнительно невелика. Возможен механический перенос вируса ящура обслуживающим и ветеринарно-техническим персоналом (на обуви, одежде, на руках) с последующим инфицированием здоровых животных.

Заболевания животных наблюдаются во всех странах, в основном в виде вспышек, поражая как отдельные стада в хозяйствах, так и целые регионы. Вспышки болезни наблюдаются преимущественно летом и осенью. Различают доброкачественную и злокачественную формы ящура. При доброкачественной форме у животных отмечаются повышение температуры тела до 40,5–41,5 °С, отсутствие жвачки, обильное слюноотделение. На 2–3-й день после начала лихорадки на слизистой оболочке ротовой полости, языке, крыльях носа появляются характерные афты (пузыри, заполненные вначале прозрачной, затем мутной жидкостью). Афты могут развиваться на сосках вымени, на коже копытного венчика (животные хромают). В дальнейшем на месте лопнувших афт образуются эрозии, заживающие через 6–8 сут. Процесс часто осложняется вторичной бактериальной инфекцией. Взрослые животные выздоравливают, но на 20–30 % теряют хозяйственную ценность, молодняк часто погибает. При злокачественной форме преобладают нарушения сердечной деятельности, поражения кровеносных сосудов, миокарда и мышц, летальность составляет до 80–90 %. Переболевшие животные приобретают иммунитет: взрослые животные — на несколько лет, молодняк — на несколько месяцев.

Крупные вспышки этого заболевания в России отмечались в прошлом веке в 1941–1943, 1952–1953 и в 1965 г. Постоянно неблагоприятными странами по ящуру являются Иран, Турция, Афганистан. В настоящее время возник очаг заболевания в Англии. Учитывая возможность одновременного заболевания большого количества животных, эта болезнь представляет достаточно большую проблему для стран с развитым животноводством, т. к. основные меры борьбы с этой инфекцией среди животных — истреби-

тельно-ограничительные. Хозяйство подвергают карантину, больных животных изолируют, запрещают вывоз и ввоз животных, вывоз необезвреженного молока, мяса при вынужденном убое.

Патогенез. Вирус проникает в организм людей через слизистые оболочки полости рта и ЖКТ, а также трещины и царапины кожи. В лабораторных условиях возможно инфицирование человека воздушно-капельным путем. В месте внедрения возбудителя (входные ворота) развиваются изменения в виде язвочки — первичная афта, или первичный аффе́кт. Из места первичного поражения (кожа, слизистая оболочка) вирус после своего накопления проникает в кровь и распространяется по всему организму, причем основным местом поражения являются слизистые оболочки полости рта, языка, носа, уретры и кожи кистей рук, особенно около ногтей и в межпальцевых складках. Образуются так называемые вторичные афты и поражения кожи в виде пузырьков — везикул. Массивное размножение вируса и его распространение по органам сопровождается резким повышением температуры тела (до 39–40 °С) и симптомами общей интоксикацией.

Клиника. Инкубационный период — от 2 до 12 сут (в среднем 3–8 дней). Заболевание начинается внезапно. Появляется сильный озноб, боль в мышцах, температура тела повышается и уже в 1–2-е сутки достигает максимума — 38–40 °С. На таком уровне лихорадка сохраняется в течение 5–6 дней. Спустя 1–2 дня после первых клинических симптомов болезни развивается стоматит: появляются воспалительные изменения слизистой оболочки ротовой полости (губ, десен, гортани, щек), отек языка, больного беспокоит жжение во рту. В это же время наблюдается конъюнктивит (часто односторонний), а также рези при мочеиспускании (ввиду развития уретрита). Через 1–2 дня после этого происходит высыпание везикул величиной от просыаного зерна до крупной горошины по краю языка, на деснах, нёбе и губах. Спустя 2–3 дня везикулы вскрываются, образуя эрозии или язвы (афты). Речь и глотание у больных затруднены, резко повышается слюноотделение, губы и язык покрываются налетом и корками. Афты располагаются на языке, деснах, нёбе, иногда на слизистых оболочках носа, влагища, уретры, на конъюнктивах. У детей ящур может сопровождаться острым гастроэнтеритом. У некоторых больных высыпания появляются на коже, особенно на кистях, стопах, голених, вокруг рта. Характерно поражение кожи в межпальцевых складках и около ногтей. Период высыпания длится около 1 нед. Могут быть подсыпания, затягивающие заболевание до нескольких месяцев (затяжные формы). Общая длительность заболевания обычно составляет 10–14 дней.

Помимо клинически выраженных форм ящура наблюдаются стертые и инаппарантные формы инфекции без клинических проявлений. Стертые формы проявляются недомоганием, умеренной головной болью и появлением в межпальцевых складках характерных везикул, которые через 1–2 дня вскрываются и быстро заживают. Бессимптомные формы протекают без каких-либо клинических симптомов.

В целом ящур у людей протекает благоприятно, осложнений обычно не наблюдается (очень редко из-за присоединения вторичной бактериальной флоры может быть пневмония и даже сепсис). Однако вирусоносительство при ящуре может продолжаться до 120–150 дней после перенесенного заболевания, представляя угрозу возникновения новой вспышки среди животных. При этом следует иметь в виду, что здоровые животные могут заражаться от людей, больных любой клинической формой ящура, в т. ч. стертой или инаппарантной. Кроме того, возможен механический перенос инфекции на одежде или вещах ветеринарных работников, доярок и т. д.

Диагностика. При подозрении на заболевание ящуром следует придерживаться совокупности опорных диагностических признаков этой болезни, т. к. некоторые проявления данной инфекции могут наблюдаться и при других заболеваниях. Следует дифференцировать ящур с везикулезным стоматитом, ветряной оспой, опоясывающим лишаем (herpes zoster), НФМК-синдромом (энтеровирусная везикулярная болезнь), геморрагической лихорадкой Ласса, болезнью Бехчета.

Диагноз ящура основывается на эпидемиологических данных, характерной клинической симптоматике и данных лабораторных исследований.

Эпидемиологический анамнез имеет целью выявить непосредственный контакт больного с больными ящуром животными либо факт употребления продуктов животноводства (молоко, сметана, сливки, творог, масло), приготовленных из сырого молока больных животных.

Основными клиническими критериями диагноза ящура являются характерные изменения слизистой оболочки ротовой полости, которым предшествует выраженная лихорадка. Дополнительными критериями служат изменения кожи в межпальцевых складках, которые наблюдаются у некоторых больных.

Для лабораторного подтверждения диагноза ящура используются вирусологические и серологические методы. Используется также биопроба: морских свинок заражают методом скарификации или путем внутрикожного введения исследуемого материала в подошвенную поверхность задних лапок. При наличии вируса через 24–36 ч на месте заражения образуются первичные везикулы, которые вскрываются и превращаются в эрозии. Спустя еще 1–3 дня развиваются вторичные везикулы на языке и на подошвах передних лапок.

Лечение. Ввиду длительного периода выделения возбудителя из организма больные ящуром независимо от тяжести заболевания должны лечиться в условиях стационара, где они находятся до полного клинического выздоровления (заживление язв на слизистых оболочках и кожных покровах).

Антибиотики при этом заболевании неэффективны. Их можно назначать лишь при наложении вторичной бактериальной инфекции на развившиеся изменения кожи и слизистых оболочек. Некоторый эффект получен при использовании препаратов и индукторов ИФН, обладающих противовирусной активностью. Большое значение имеет уход за больным и организация питания. При выраженных поражениях слизистой оболочки ротовой полости пища должна быть жидкой или полужидкой (молоко, сливки, кефир, жидкие каши, слизистые супы и др.). Кормить больного нужно малыми дозами, 6–7 раз в сутки. Если больной не может активно принимать пищу, приходится прибегать к зондовому питанию. За 20–30 мин до приема пищи для уменьшения болевых ощущений от афт в ротовой полости можно давать больному 0,1 г анестезина в порошке. Для уменьшения боли используют также мази, содержащие анестезин и новокаин. При поражении глаз применяют 30% раствор альбумида. Афты можно обрабатывать также растворами нитрата серебра, перманганата калия, перекиси водорода и др.

Профилактика. Основные меры предупреждения заболевания людей — борьба с ящуром домашних животных. Для этого устанавливаются строгие карантинные мероприятия (ограждение, дезинфекция транспорта, выезжающего за пределы очага и др.). Проводится вакцинация животных (в некоторых случаях — полное уничтожение стада). Наряду с этими специфическими мероприятиями проводят и мероприятия по улучшению общего санитарного состояния территории: уничтожение грызунов, дезинфекция и дезинсекция в очагах. Оборудуется помещение для обеззараживания молока,

его переработки и временного хранения. Закрепляется и ограничивается круг лиц для работы в очагах ящура. Соблюдаются меры предосторожности при уходе за больными животными (работа в санитарно-защитной одежде, запрещение пить воду, принимать пищу и курить в очаге ящура и др.). Не допускаются к работе в неблагополучных по ящуру хозяйствах беременные женщины, подростки и лица с микротравмами рук.

Специфическая профилактика у людей — не разработана.

3.16. Коровья оспа

Определение. Коровья оспа (cowpox, variola vaccina; вакцина) — инфекционная болезнь, вызываемая вирусом коровьей оспы, генетически близким возбудителю натуральной оспы, который передается человеку контактным путем от крупного рогатого скота; характеризуется легким течением с образованием везикул и пустул на коже рук и лица.

Этиология, эпидемиология. Оспа у коров представляет собою доброкачественную местную болезнь, проявляющуюся исключительно на вымени. Обычно она появляется весной у молодых дойных или недавно отелившихся животных.

У людей это заболевание встречается в настоящее время очень редко и поражает почти исключительно доярок, которые в процессе дойки непосредственно контактируют с коровьим выменем, раздавливая имеющиеся на нем оспины и механически втирая их содержимое в кожу. Соответственно путь передачи инфекции — контактный. От человека человеку коровья оспа не передается.

Клиника. Инкубационный период — 8–12 дней. По истечении его на коже пальцев рук и ладоней у лиц, контактировавших с больными животными, образуются везикулы до 20–30 мм в диаметре с типичным для натуральной оспы пупкообразным вдавлением в центре. Число элементов относительно невелико (не более десятка). Элемент претерпевает эволюцию, типичную для настоящих оспин: к 7–8-му дню заболевания везикулы вскрываются, их содержимое подсыхает и образует корочку, которая отпадает еще через 1–2 нед. Пустулы не образуются, рубцов на коже не остается. Появление везикул обычно не сопровождается общей интоксикацией; температура тела остается нормальной. У некоторых больных наблюдается незначительно выраженная интоксикация, отмечается субфебрилитет, легкое недомогание.

Ввиду локализации везикул на руках они часто повреждаются, нередко инфицируются, нагнаиваются, при этом везикулы превращаются в пустулы. Пустулы нередко болезненны, заживают медленнее и с образованием рубцов.

Переболевший коровьей оспой приобретает стойкий пожизненный иммунитет, защищающий его от повторного инфицирования, а также от инфицирования натуральной оспой, что было замечено еще в средние века: лица, переболевшие коровьей оспой, не болели оспой натуральной. Это было замечено Эдуардом Дженнером, который разработал методику оспопрививания и впервые применил ее 14 мая 1796 г. Именно тогда были заложены научные и практические основы иммунопрофилактики инфекционных болезней, приведшей, в частности, к ликвидации натуральной оспы в 1977 г. В настоящее время всякий препарат, используемый для создания искусственного активного иммунитета, называется вакцина, что в переводе с латыни и означает коровья.

Диагностика. Типичная клиническая картина, профессиональный анамнез (доение коров) и наличие в хозяйстве коров, больных коровьей оспой, позволяют безоспешно поставить диагноз.

Дифференцировать иногда приходится с ложной коровьей оспой (*variola vaccinae* *falsa*; син.: красная вакцина, паравакцина, узелки доильщиц) — инфекционной болезнью, вызываемой вирусом паравакцины, передающимся человеку контактным путем от крупного рогатого скота, овец и коз. Паравакцина характеризуется образованием безболезненных красных папул на коже рук. Везикулезная сыпь для ложной коровьей оспы нехарактерна.

Лечение. Этиотропной терапии не разработано. Применяется симптоматическая терапия — обработка везикул бриллиантовым зеленым либо метиленовым синим.

При нагноении везикул применяют антибиотики, активные против гноеродной флоры: полусинтетические пенициллины, цефалоспорины, макролиды парентерально либо внутрь.

Течение заболевания всегда нетяжелое и доброкачественное.

Прогноз благоприятный.

Профилактика. *Неспецифическая профилактика:* использование перчаток доярками при дойке коров, больных коровьей оспой; мытье рук и обработка их дезинфицирующими растворами после дойки. Изоляция и лечение больных коров.

Специфическая профилактика — не разработана.

3.17. Норуолк-вирусная инфекция

Определение. Норуолк-вирусная инфекция — острое инфекционное заболевание, вызываемое вирусом Норуолк и родственными ему вирусами, характеризуется умеренно выраженной интоксикацией и преимущественным поражением органов пищеварения с развитием симптомов гастроэнтерита.

Этиология. Возбудители заболевания — вирус Норуолк (Norwalk) и родственные ему вирусы (Hawaii, Snow Mountain, Taunton). Они отличаются округлой формой, небольшими размерами (20–35 нм), имеют общие свойства. Способы культивирования этих вирусов пока не разработаны.

Эпидемиология. Этиология этих болезней чаще всего остается нерасшифрованной, т. к. они отличаются кратковременностью и доброкачественностью течения. Об этой группе заболеваний можно думать, если исключена бактериальная (шигеллез, эшерихиоз, сальмонеллез, кампилобактериоз), ротавирусная и паразитарная (лямблиоз) природа возбудителей, особенно если речь идет о групповых заболеваниях в детских коллективах.

Заболевание широко распространено во всех странах мира. Например, у 58–70 % взрослых людей, проживающих как в развивающихся, так и в развитых странах, в сыворотке крови имеются антитела к вирусу Норуолк. В развитых странах с этим вирусом связано около 30 % всех эпидемий небактериальных гастроэнтеритов. Распространение сходных с ним вирусов (гавайский вирус, вирус Снежных гор и др.) изучено недостаточно.

Заражение происходит алиментарным путем, при употреблении в пищу контаминированных продуктов, не подвергающихся термической обработке, — салата, мороженого и т. п.

Патогенез. Вирус Норуолк и подобные ему вирусы оказывают прямое цитопатическое действие на энтероциты; энтероциты при этом гибнут и слущиваются с поверхности кишечных ворсинок. Нарушается пристеночное пищеварение и всасывание переваренных пищевых масс, в результате в просвете кишечника накапливаются моно- и олигомеры (моно- и олигосахариды, короткие пептиды, жирные кислоты и т. п.), что приводит к нарастанию онкотического давления и секреции жидкости в просвет кишечника. Диарея, развивающаяся по подобному механизму, называется осмотической.

В желудке и толстом кишечнике морфологических изменений не возникает. Отмечается умеренная стеаторея, нарушение всасывания углеводов, снижение активности некоторых ферментов. Изменений аденилатциклазной активности не выявлялось.

Перенесенная в детстве инфекция (клинически выраженная или инаппарантная) приводит к развитию стойкого типоспецифического иммунитета.

Клиника. Инкубационный период в большинстве случаев длится от 18 до 72 ч. Заболевание может протекать в виде гастроэнтерита и энтерита. Заболевание начинается остро, с боли в животе, тошноты, затем появляется рвота и понос или только диарея без расстройства функции желудка. Температура тела повышается примерно у 50 % больных, инфицированных вирусом Норуолк, лихорадка обычно субфебрильная и сохраняется в течение 1–2 дней. Стул жидкий, водянистый, без патологических примесей; дегидратация более 5 % массы тела наблюдается редко (не более чем у 5 % больных).

Диагностика. Лабораторные методы подтверждения диагноза пока не вошли в практику.

Лечение. Основу лечения составляет патогенетическая регидратационная терапия.

Прогноз всегда благоприятный.

Профилактика. *Неспецифическая профилактика:* личная профилактика и мероприятия в очаге такие же, как и при других острых кишечных заболеваниях.

Специфическая профилактика — не разработана.

Грибковые инфекции

Микозы вызываются грибами, относящимися к классу низших растений, образующих нити мицелия и споры. Среди микроскопических форм грибов выделяют патогенные, токсигенные и сапрофитные виды. Все формы грибов не содержат хлорофилла, а поэтому не могут сами синтезировать органические вещества из углерода воздуха и должны получать их в готовом виде. Патогенные грибы используют живые ткани растений и животных, а сапрофиты питаются остатками растительного или животного происхождения. Несмотря на обилие видов, число патогенных для человека и животных видов грибов не превышает 500.

Размеры и форма клетки у разных видов грибов различны. Так, диаметр дрожжевой клетки может не превышать 1 мкм, а протяженность клетки муковок (плесневых) грибов нередко достигает сотни микронов. Наиболее тонкий мицелий у актиномицетов (лучистые формы грибов), а самый широкий — у муковок грибов. Клетка гриба имеет оболочку, протоплазму, ядро и ряд включений. В отличие от бактерий она содержит структурное ядро, а от низших грибов миксомицетов (архимизетов) ее отличает наличие клеточной стенки, в состав которой входит целлюлоза и/или хитин. Непосредственно к целлюлозной части стенки прилегает двухконтурная цитоплазматическая мембрана, с которой находится в тесном контакте эндоплазматический ретикулум, часто гранулярный, составляющий основную часть цитоплазмы. В ней расположено одно или несколько ядер округлой, овальной или неправильной формы, имеющих свою оболочку с порами, и ядрышко, содержащее в составе хромосом ДНК. В цитоплазме есть центральная вакуоль, а также митохондрии, микросомы, лизосомы, рибосомы, содержащие РНК, глико-, липо-, хромопротеиды, пластыды, пластинчатый комплекс, секреторные гранулы, миелоидные образования, эргоплазма и другие структуры и включения. Кроме того, в клетках могут накапливаться различные продукты метаболизма грибов: антибиотики, ферменты, витамины, токсины и др. Протоплазма молодых клеток грибов прозрачная, зрелых — обычно зернистая. Вегетативное размножение может осуществляться регенерацией поврежденных частей мицелия, почкованием

и его фрагментацией. При этом образуются конидии (макро- и микроконидии), артро-споры, бластоспоры, хламидоспоры, диктиоспоры.

Патогенные грибы широко распространены в окружающей среде, отличаются значительной контагиозностью, передаются от человека человеку, человеку от животных и при контакте с предметами, содержащими элементы грибов. Резервуар: больной человек (антропонозные микозы), больные животные (зооантропонозные микозы), почва (геофильные микозы). Грибы вызывают у человека поражения кожи, ее придатков, а иногда и внутренних органов (табл. 4.1).

Таблица 4.1

Международная классификация микозов

Группа	Заболевания
Дерматофития	Инфекции, вызываемые грибами рода <i>Epidermophyton</i> , <i>Microsporum</i> , <i>Trichophyton</i> Фавус любого типа Микоз бороды и головы Микоз ногтей Микоз кистей Микоз стоп Микоз туловища Черепицеобразный микоз Эпидермофития паховая Эпидермофитии неуточненные
Поверхностные микозы	Разноцветный лишай Черный микоз Белая пьедра Черная пьедра Поверхностный микоз неуточненный
Кандидоз (кандидамикоз, монилиаз)	Кандидозный стоматит Легочный кандидоз Кандидоз кожи и ногтей Кандидоз вульвы и вагины Кандидоз других урогенитальных локализаций Кандидозный менингит Кандидозный эндокардит Кандидозная септицемия Кандидоз других локализаций Кандидоз неуточненный
Кокцидиоидоз (кокцидиоидомикоз)	Острый легочный кокцидиоидоз Хронический легочный кокцидиоидоз Легочный кокцидиоидоз неуточненный Кожный кокцидиоидоз Кокцидиоидозный менингит Диссеминированный кокцидиоидоз Другие виды кокцидиоидоза Кокцидиоидоз неуточненный

Продолжение

Таблица 4.1. Продолжение

Группа	Заболевания
Гистоплазмоз	Острая легочная инфекция, вызванная <i>Histoplasma capsulatum</i> Хроническая легочная инфекция, вызванная <i>Histoplasma capsulatum</i> Легочный гистоплазмоз неуточненный Диссеминированный гистоплазмоз Инфекция, вызванная <i>Histoplasma duboisii</i> Гистоплазмоз неуточненный
Бластомикоз	Острый легочный бластомикоз Хронический легочный бластомикоз Легочный бластомикоз неуточненный Кожный бластомикоз Диссеминированный бластомикоз Другие виды бластомикоза Бластомикоз неуточненный
Паракокцидиоидоз (паракокцидиоидомикоз)	Бразильский бластомикоз Болезнь Лютца Легочный паракокцидиоидоз Диссеминированный паракокцидиоидоз Другие виды паракокцидиоидоз Паракокцидиоидоз неуточненный
Споротрихоз	Легочный споротрихоз Кожно-лимфатический споротрихоз Диссеминированный споротрихоз Другие виды споротрихоза Споротрихоз неуточненный
Хромомикоз и феомикотический абсцесс	Кожный хромомикоз Феомикотический абсцесс мозга Подкожный феомикотический абсцесс и киста Другие виды хромомикоза Хромомикоз неуточненный
Аспергиллез	Аспергиллома Инвазивный легочный аспергиллез Другие формы легочного аспергиллеза Тонзиллярный аспергиллез Диссеминированный аспергиллез Другие виды аспергиллеза Аспергиллез неуточненный
Криптококкоз	Легочный криптококкоз Церебральный криптококкоз Кожный криптококкоз Костный криптококкоз Диссеминированный криптококкоз Другие виды криптококкоза Криптококкоз неуточненный

Группа	Заболевания
Зигомикоз	Легочный мукороз Риноцеребральный мукороз Гастроинтестинальный мукороз Кожный мукороз Диссеминированный мукороз Диссеминированный мукороз Другие зигомикозы Зигомикоз неуточненный
Мицетомы	Истинная мицетомы Актиномицетомы Мицетомы неуточненные
Другие микозы	Лобомикоз Риноспоридиоз Аллешерииоз Геотрихоз Пенициллез Оппортунистические микозы

В структуре кожной заболеваемости европейского региона дерматофитии и кандидозы занимают третье место (после пиодермий и дерматитов).

В значительной мере развитию микозов способствует состояние макроорганизма (наличие предрасполагающих заболеваний, санитарно-гигиенический режим труда и отдыха). Широкое применение антибиотиков, кортикостероидов и других видов иммунодепрессивной терапии, тенденция к снижению общей иммунореактивности у населения способствуют учащению случаев и торпидному течению эпидермомикозов, кандидоза, в т. ч. их генерализованных форм.

Особую актуальность в настоящее время приобретают грибковые поражения стоп, ногтей стоп и кистей, иногда распространяющиеся на другие участки кожного покрова. Преобладающим возбудителем микозов стоп (70–95 %) во многих регионах мира признается красный трихофитон (*Trichophyton rubrum*). Следующим по частоте (7–34 %) этиологическим фактором микотических поражений стоп (эпидермофитии) является *Trichophyton mentagrophytes (interdigitale)*. Реже микотическое поражение стоп (до 1,5 %) вызывает *Epidermophyton inguinale (floccosum, cruris)*.

У значительной части лиц (до 64 %) со стоп выделяются грибы рода *Candida*, которые вызывают поражение подошв, межпальцевых и крупных складок, ногтей. Распространение инфекции на другие участки кожи и внутренние органы связывают с длительным применением антибиотиков, кортикостероидов, наличием системных инфекций (туберкулез, сифилис, ВИЧ), других иммунодепрессивных состояний.

Часто поражение стоп и ногтей у жителей жарких стран (Африка, Индия, прилегающие регионы) вызывают плесневые грибы (условные патогены), которые являются геофилами. Эти поражения стоп весьма сходны с дерматофитиями и могут встречаться в зонах с умеренным климатом.

Trichophyton rubrum активизирует ДНК- и РНК-содержащие вирусы (ВПЧ, ВПГ), углубляет снижение интерфероногенеза, что способствует развитию кератом, бородавок, невузов, появлению генерализованных и глубоких форм рубромикоза, в некоторых

случаях — поражению слуховых ходов, слезно-носового канала, предстательной железы, а также метастазированию гриба в легкие, сердце, мозг, лимфатическую систему.

Изменения кожи, вызываемые *Trichophyton rubrum*, могут маскироваться под ряд дерматозов (красная волчанка, экземы, кератодермии, дерматиты, эритродермии, розовые угри, кольцевидная гранулема и др.).

В настоящее время лечение пациентов с различными формами грибковых поражений представляет определенные трудности. Многообразие их клинических форм и необходимость проведения длительной терапии, нередко на фоне сниженной иммунобиологической активности организма пациентов, определяют сложность и значимость данной проблемы.

Большинство современных антимикотиков действуют на цитоплазматические мембраны клеточных стенок грибов, подавляя синтез их основных компонентов и их производных на разных уровнях, вмешиваясь в превращение ацетатов в эргостерол (рис. 4.1). В отношении возбудителей микозов противогрибковые препараты проявляют различную активность (табл. 4.2). В зависимости от типа действия антимикотики подразделяют на фунгицидные и фунгистатические, а по источнику получения — на синтетические и природные. Некоторые противогрибковые препараты активны в отношении только определенного вида грибов. Например, гризеофульвин действует только на дерматофиты; нистатин, леворин, микогептин, амфоглюкамин активны в отношении грибов рода *Candida*, но не действуют на дерматофиты. Азольные, аллиламиновые, морфолиновые соединения, а также препараты смешанной группы активны в отношении широкого спектра грибов. В настоящее время возросла частота смешанной грибковой флоры, в связи с этим при микозах предпочтительно назначать антимикотики широкого спектра действия.



Рис. 4.1. Механизм действия противогрибковых препаратов

Таблица 4.2

Степень активности антигрибковых препаратов

Вид грибов	Препарат				
	Гризео-фульвин	Кетоко-назол	Флуко-назол	Итрако-назол	Терби-нафин
Дерматофиты	ОВА	ВА	АП	ОВА	ОВА
Грибы рода <i>Candida</i>	НА	ВА	ВА	ВА	ВА
Плесневые	НА	АП	АП	ВА	АП, НА
Возбудители глубоких микозов	НА	АП	АП	АП	АП, НА

Примечание: ОВА — очень высокоактивный; ВА — высокоактивный; АП — активен при повышенных дозах; НА — не активен.

К противогрибковым препаратам для перорального и парентерального применения относится целый ряд соединений (табл. 4.3).

Таблица 4.3

Классификация противогрибковых препаратов для перорального и парентерального применения

Группа	Представители
Полиеновые антибиотики	Нистатин, леворин, амфотерицин В, амфоглюкамин, микогептин
Синтетические препараты группы имидазола	Кетоконазол, флуконазол
Препараты разных групп: производные триазола производные аллиламинов антибиотик, продуцируемый <i>Penicillium nigricans</i>	Итраконазол Тербинафин Гризеофульвин

Полиеновые антибиотики обладают фунгистатическим, а в высоких дозах и фунгицидным свойством, особенно в отношении грибов рода *Candida*. Необходимо отметить активность амфотерицина В, который эффективен при ряде грибковых заболеваний, не поддающихся лечению другими противогрибковыми средствами: бластомикоз, криптококкоз, кокцидиоидоз, гистоплазмоз, плесневые микозы, а также при хронических и гранулематозных диссеминированных формах кандидоза. При приеме внутрь полиеновые антибиотики практически не всасываются и выделяются с калом, поэтому в ЖКТ создаются концентрации, достаточные для подавления чувствительной к ним флоры в течение долгого времени. Механизм действия полиеновых антибиотиков заключается в образовании комплексов со стеринами клеточной мембраны грибов, что ведет к повышению проницаемости цитоплазматической мембраны и потере клеткой низкомолекулярных водорастворимых соединений (K^+ , NH_4^+ , фосфаты, аминокислоты) и подавлению жизнедеятельности микроорганизмов. Полиеновые антибиотики могут успешно применяться у тяжелых, ослабленных больных и у пациентов со сниженным иммунитетом.

Важным достоинством полиеновых антибиотиков является возможность их применения при хронических и тяжелых формах заболеваний.

Полиеновые антибиотики хорошо переносятся больными. Основные побочные явления наблюдаются со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея. Возможны озноб, температурная реакция, головная боль, при местном применении — аллергические реакции. Чаще осложнения наблюдаются при парентеральном введении препаратов: возможен нефротоксический эффект, у некоторых больных — развитие анемии и изменение ЭКГ. Препараты противопоказаны при нарушении функции почек, печени, острых заболеваниях ЖКТ негрибковой этиологии, индивидуальной непереносимости.

Синтетические препараты группы имидазола обладают широким спектром антигрибкового действия. Так, средства для системного применения кетоконазол и флуконазол эффективны при поверхностных и системных микозах: дерматомикозы и онихомикозы, вызванные бластомицетами; микоз волосистой части головы; влагалищный микоз, бластомицетоз полости рта и ЖКТ, мочеполовых органов и другие микозы внутренних органов.

Характерной особенностью кетоконазола является его эффективность при приеме внутрь как при поверхностных, так и системных микозах. **Низорал** подавляет 14- α -диметилазу не только грибковых клеток, но и данный фермент, участвующий в синтезе холестерина, простагландинов, гормонов яичников, надпочечников и ферментов человека. Это неизбежно ведет к нарушениям, прежде всего, эндокринного статуса у 11,1 % больных. Снижение продукции тестостерона и компенсаторное повышение секреции лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов приводит к снижению потенции, либидо, гинекомастии. Уменьшение уровня кортизола и компенсаторное увеличение минералокортикоидных гормонов обуславливают артралгию, миалгию, гипертензию. Усиление явлений остеопороза вплоть до патологических переломов связывают со снижением концентрации витамина D. Наиболее эффективно применение низорала, если его таблетированную форму запивать кислым соком или раствором соляной кислоты с пепсином. Кроме того, для нейтрализации негативного действия препарата на организм назначают пищевые добавки. Достаточно частые осложнения при пероральном назначении низорала (до 25 %), его гепатотоксическое и антиандрогенное действие способствовали созданию новых и более безопасных препаратов (итраконазол, флуконазол и др.).

Флуконазол обладает активностью кетоконазола, однако менее токсичен и эффективен при приеме внутрь и парентеральном введении. При приеме внутрь препараты флуконазола хорошо всасываются и медленно выводятся из организма с желчью. Механизм их действия связан с нарушением нормального синтеза эргостерола в плазматических мембранах грибковых клеток путем ингибирования стадии 14- α -деметилирования ланостерола, что обеспечивает фунгистатическое, а при продолжительном использовании и фунгицидное действие. Флуконазол высоко активен в отношении возбудителей многих системных микозов. Клинический эффект наблюдается при всех формах диссеминированных и тяжело протекающих кандидозов, в т. ч. у новорожденных. Препарат с успехом применяют у больных бластомикозом, кокцидиоидозом, гистоплазмозом. Препараты флуконазола хорошо переносятся больными. Иногда могут наблюдаться тошнота, рвота, понос, головная боль, кожный зуд, головокружение, сонливость, артралгия, снижение либидо, алопеция. Противопоказаниями к системному применению препаратов группы имидазола являются беременность, кормление грудью, нарушение функции печени и почек, индивидуальная непереносимость

Производное триазола **итраконазол** (орунгал) активен в отношении дерматофитных грибов (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*), дрожжеподобных грибов, а также *Aspergillus spp.*, *Histoplasma spp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea spp.*, *Cladosporium spp.*, *Blastomyces dermatitidis* и др.

Препарат эффективен при вульвовагинальном кандидозе, отрубевидном лишае, дерматомикозах, грибковом кератите, оральном кандидозе, системном аспергиллезе и кандидозе, криптококкозе, гистоплазмозе, споротрихозе, паракокцидиоидозе, бластомикозе. Механизм противогрибкового действия связан с ингибированием синтеза эргостерола, являющегося важным компонентом клеточной мембраны. При приеме внутрь итраконазол полностью абсорбируется, его максимальная концентрация определяется в плазме через 3–4 ч. Накапливается в коже и ее придатках, подкожной клетчатке, легких, почках, печени, костях, желудке, селезенке и мышцах.

Хороший клинический эффект дает орунгал.

Орунгал быстро метаболизируется в печени, распадаясь на большое число метаболитов, многие из которых обладают противогрибковой активностью. Высокая антифунгальная активность, например, гидроксиитраконазола обеспечивает противогрибковый эффект препарата на плазменном уровне. Выводится препарат в виде неактивных метаболитов, в основном с испражнениями и мочой. Уже через 2–4 ч после приема орунгала начинается его накопление в тканях и постепенное исчезновение из плазмы крови. Если через 2–4 ч после приема 100 мг препарата концентрация его в плазме крови составляет 0,1–0,2 г, а через неделю не определяется совсем, то в коже и в кожном сале она становится в 4–5 раз выше, чем в плазме, и остается на этом уровне в течение 1 нед. Среди побочных эффектов чаще встречаются дисфункции ЖКТ, реже сыпь и головокружение, сонливость, снижение либидо, артериальная гипертензия. Противопоказанием к применению является повышенная чувствительность к препарату, беременность, кормление грудью.

Производное аллиламина **тербинафин** (ламизил) обладает широким спектром противогрибкового действия. Эффективен в отношении дерматофитов, плесневых и некоторых диморфных грибов. Применяется при микозах, вызванных *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*, а также *Microsporum canis*, *Epidermophyton floccosum*, дрожжеподобными грибами рода *Candida albicans* и *Pityrosporum orbiculare*. При пероральном применении препарат накапливается в коже и ногтевых пластинках в концентрациях, обеспечивающих фунгицидное действие; выводится с мочой. Механизм действия тербинафина связан с подавлением раннего этапа биосинтеза стерина в клетке гриба, что приводит к дефициту эргостерина и внутриклеточному накоплению сквалена и вызывает его гибель. Кроме того, он подавляет активность скваленэпоксидазы клеточной мембраны гриба.

Ламизил хорошо адсорбируется в пищеварительном тракте, связываясь в основном с белками крови. На всасывание ламизила незначительно влияет кислотность желудочного сока и характер пищи, в частности насыщенность пищи липидами. Рогового слоя кожи он достигает путем экскреции сальными железами и, в меньшей степени, путем пассивной диффузии. Ламизил не действует негативно на эндокринные органы даже при длительном применении, практически не связывается с цитохромом P450 и поэтому не влияет на метаболизм различных медикаментозных средств. Препарат не обладает эмбриотоксичностью, тератогенным и мутагенным свойствами. Ламизил не действует отрицательно на метаболическую активность лейкоцитов, хемотаксис, фагоцитоз. Его метаболиты, в частности карбоксибутил- и диметилкарбоксибутилтерби-

нафин, также обладают выраженной противогрибковой активностью. К особенностям распределения ламизила в организме относится его транспорт лимфатической системой благодаря липофильности препарата и связыванию с хиломикронами.

Антибиотик, продуцируемый *Penicillium nigricans*, **гризеофульвин** — противогрибковое средство, оказывающее фунгистатическое действие на дерматомицеты (трихофитоны, микроспорумы, эпидермофитоны). При кандидозе неэффективен. Назначают при лечении больных фавусом, трихофитией, микроспорией волосистой части головы и гладкой кожи. Механизм действия связан с образованием комплексов с растворимой РНК, последующим угнетением синтеза белка, нарушением структуры клеточной стенки гриба.

4.1. Дерматофитии

Возбудителями дерматофитий являются нитчатые грибы, которые поражают эпидермис, придатки кожи, вызывают воспалительную реакцию дермы (табл. 4.4), отличаются высокой контагиозностью; распространены повсеместно.

Таблица 4.4

Возбудители и источники инфекции при различных формах дерматофитий

Клинические формы	Вид грибов	Источник заражения
Эпидермофития паховая	<i>Epidermophyton floccosum</i>	Человек
Эпидермофития стоп	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	Человек
Фавус	<i>Trichophyton schoenleinii</i>	Человек
Руброфития	<i>Trichophyton rubrum</i>	Человек
Трихофития (антропонозная)	<i>Trichophyton tonsurans</i>	Человек
Трихофития (зоонозная)	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	Телята, мышевидные грызуны
Микроспория (антропонозная)	<i>Microsporum audouinii</i>	Человек
Микроспория (зоонозная)	<i>Microsporum canis</i>	Кошки, собаки

4.1.1. Эпидермофития

Этиология. Эпидермофития вызывается грибами *Epidermophyton*, поражающими крупные складки, стопы, ногти стоп.

Эпидемиология. *Epidermophyton* является этиологическим фактором 5–10 % микозов стоп у жителей городов и у 40–50 % жителей сельской местности. Факторами риска при развитии различных клинических форм эпидермофитии являются: повышенное потоотделение, нарушения углеводного обмена, повышенная температура и влажность окружающей среды, непосредственный контакт с больным и предметами его обихода, отсутствие дезинфекционных мероприятий, гипергидроз стоп, плоскостопие, плохой уход за ногтями, тесная и резиновая обувь, опрелости, микротравмы,

потертости, нарушения тонуса сосудов нижних конечностей, дисфункция нервной, эндокринной, иммунной системы.

- Клинические разновидности:
- эпидермофития паховая (*Tinea cruris, corporis*);
- эпидермофития стоп (*Tinea pedis*):
 - стертая,
 - интертригинозная,
 - дисгидротическая;
- эпидермофития ногтей.

Эпидермофития паховая

Излюбленная локализация: кожа паховых складок, межъягодичная область, под молочными железами, подкрыльцовые ямки. Субъективные ощущения: зуд. Клинические симптомы: островоспалительные ограниченные пятна, округлой формы, со сплошным периферическим валиком, пузырьками, мелкими пустулами, эрозиями, корочками, чешуйками. Осложнения: экзематизация, импетигинизация.

Лечение. Антигистаминные, десенсибилизирующие средства. Местно: примочки с 0,25% нитратом серебра, 1% резорцином в течение 1–3 дней; затем 1% раствор йода, 3–5% серно-дегтярная или серно-салициловая мази, официальные антимикотики в течение 2 нед. (табл. 4.5).

Таблица 4.5

Антигрибковая терапия при дерматофитиях

Клиническая форма заболевания (возбудитель)	Препарат и схема применения
Онихомикоз кистей (<i>Trichophyton rubrum, T. tonsurans</i>)	Системные препараты (монотерапия одним из препаратов) Ламизил (тербинафин) детям: 3–5 мг/кг 1 раз в сутки; взрослым: по 125 мг 2 раза в сутки или 250 мг 1 раз в сутки; курс лечения 6 нед. Итраконазол взрослым: 200 мг в день в течение 2 мес. пульс-терапия: 400 мг/сут в течение 1 нед., 2–3 цикла Низорал (кетоконазол) взрослым: 200 мг 1 раз в сутки в течение 2–4 мес. Местное лечение (монотерапия одним из препаратов) Миконазол (жидкость для наружного применения) Лоцерил (амолорфин) лак для ногтей Крем, спрей ламизил Экзодерил (крем) Батрафен (лак для ногтей) Микоспор (1-й этап: удаление пораженных ногтей с помощью бифоназол-мочевинового крема; 2-й этап: лечение ногтевого ложа 1% микоспором — кремом, раствором или гелем)

Таблица 4.5. Продолжение

Клиническая форма заболевания (возбудитель)	Препарат и схема применения
Онихомикоз стоп (<i>Trichophyton rubrum</i> , <i>Trichophyton tonsurans</i>)	<u>Системные препараты (пероральный прием)</u> Ламизил (тербинафин) <i>детям</i>: 3–5 мг/кг 1 раз в сутки; <i>взрослым</i>: по 125 мг 2 раза в сутки или 250 мг 1 раз в сутки; курс лечения 12 нед. Низорал (кетоконазол) <i>взрослым</i>: 200 мг 1 раз в сутки 3–12 мес. до клинического и микологического выздоровления Итраконазол (орунгал) <i>взрослым</i>: 200 мг в сутки в течение 4 мес. пульс-терапия: <i>взрослым</i> 400 мг в сутки 1 нед. в месяц в течение 4 мес. <u>Местные препараты</u> Экзодерил, батрафен, микоспор и др.
Хронические торпидные дерматофитии кистей, стоп и складок (<i>Epidermophyton floccosum</i> , <i>Trichophyton mentagrophytes</i> , <i>Trichophyton rubrum</i>)	<u>Системные препараты</u> Ламизил (тербинафин) <i>детям</i>: 3–5 мг/кг 1 раз в сутки; <i>взрослым</i>: по 125 мг 2 раза в сутки или 250 мг 1 раз в сутки в течение 2 нед. Итраконазол (орунгал) <i>взрослым</i>: 200 мг/сут в течение 2 нед. Низорал (кетоконазол) <i>взрослым</i>: 200 мг 1 раз в сутки в течение 2–8 нед. <u>Местные препараты</u> Ламизил (крем) Травоген (крем) Травокорт (крем) Цинкундан, ундецин, микосептин, октицил (мази) Хинофунгин (присыпка) Нитрофунгин (раствор) Батрафен (пудра, крем, раствор) Микоспор (аэрозоль, раствор) Клотримазол (крем, раствор)

Эпидермофития стоп

Стертая эпидермофития стоп. Излюбленная локализация: III–IV межпальцевая складка. Клинические симптомы: шелушение. Субъективные ощущения: возможен легкий зуд. Дифференциальный диагноз: руброфития, кандидоз складок, опрелость, эритразма, пиодермии. Лечение: 2% йод; нитрофунгин, ундецин, микосептин и другие местные антимикотики.

Интертригинозная эпидермофития стоп. Излюбленная локализация: III–IV межпальцевая складка. Клинические симптомы: мацерация, отслойка рогового слоя. Субъективные ощущения: зуд. Осложнения: эпидермофитиды (микиды), рожа, лимфангоит, лимфаденит. Дифференциальный диагноз: руброфития, кандидоз складок,

опрелость, эритразма, пиодермии. Лечение: 2% йод; нитрофунгин, ундецин, микоспор, клотримазол, ламизил, итраконазол. При осложнениях: системные антибактериальные препараты в течение 5–7 дней.

Дисгидротическая эпидермофития стоп. Излюбленная локализация: свод стоп. Клинические симптомы: пузырьки, пузыри с плотной покрывкой («саговые зерна»), эрозии. Субъективные ощущения: зуд. Осложнения: эпидермофитиды (микиды), рожа, лимфангоит, лимфаденит. Лечение: гипосенсибилизирующая терапия; примочки или пасты, затем отслаивающие мази, лаки; фунгицидные средства. При хронических упорных формах эпидермофитии стоп, складок назначают курс пероральных противогрибковых антибиотиков в течение 2 нед. (см. табл. 4.5).

Эпидермофития ногтей (онихомикоз)

Излюбленная локализация: I и V пальцы стоп. Клинические симптомы: грязно-желтый цвет, подногтевой гиперкератоз. Субъективные ощущения: некоторая болезненность. Осложнения: эпидермофитиды (микиды), рожа, лимфангоит, лимфаденит. Лечение: внутрь тербинафин (ламизил), итраконазол (орунгал), кетоконазол (низорал) (см. табл. 4.5). Параллельно проводят медикаментозное или хирургическое удаление пораженных ногтей, лечение ногтевого ложа кератолитическими и фунгицидными средствами.

Диагностика. При микроскопии чешуек, покрывок пузырей, соскобов ногтей выявляют септированный или артросторовый мицелий. Материал для обследования предварительно обрабатывают 10–20% раствором КОН. Проводят культуральную диагностику (посев на среду Сабуро).

При гистологическом исследовании при сквамозной форме эпидермофитии выявляется акантоз, гиперкератоз, а при дисгидротической форме — выраженный акантоз, гиперкератоз, очаговый паракератоз, межклеточный отек в мальпигиевом слое, пузырьки, экзоцитоз; в дерме обнаруживается отек, околососудистая инфильтрация лимфоцитами, гистиоцитами, фибробластами, нейтрофилами.

4.1.2. Руброфития

Этиология. Руброфитию вызывает *Trichophyton rubrum*, который является наиболее частой причиной микозов стоп (до 90 %).

Эпидемиология. Встречается повсеместно. Путь передачи — контактно-бытовой. Факторами риска являются повышенная потливость или сухость кожи стоп, недостаточная гигиена стоп и их травматизация обувью, эндокринопатии, иммунодефициты, ВИЧ-инфекция, обменные нарушения, применение кортикостероидов, цитостатиков, антибиотиков.

Клиника. Поражает стопы, гладкую кожу (туловище, конечности, лицо, шея, волосистая часть головы), ногти стоп и кистей, пушковые волосы. Протекает хронически с обострениями, может принимать генерализованный характер и напоминать проявления различных дерматозов. Инкубационный период не установлен. Осложнения: лимфангиты, лимфадениты, аллергии (микиды), экзематизация, генерализация.

Рубромикоз на фоне ВИЧ-инфекции характеризуется поражением ладоней и подошв по типу кератодермии, наблюдаются склонность к генерализации, появление

плоских папул на гладкой коже, частые паронихии, торпидность к терапии. Заболевание у таких пациентов протекает по типу себорейного дерматита, многоформной экссудативной эритемы, розацеа, кожных форм красной волчанки.

Клинические разновидности:

- руброфития стоп и кистей (сквамозно-гиперкератотическая, интертригинозная, дисгидротическая);
- руброфития гладкой кожи и складок;
- руброфития ногтей (онихомикоз).

Руброфития стоп и кистей. Клинические симптомы: сквамозно-гиперкератотическая форма — муковидное шелушение, диффузная застойная гиперемия, сухость и утолщение кожи; интертригинозная форма — межпальцевые трещинки, застойная гиперемия, небольшая инфильтрация, узелки, пузырьки; дисгидротическая форма — пузырьки, эрозии, мокнутие. Субъективные ощущения: периодический зуд в участках поражения. Местное лечение: отслойка и удаление рогового слоя, фунгицидные средства.

Руброфития гладкой кожи и складок. Излюбленная локализация: голени, крупные складки. Клинические симптомы: эритематозно-сквамозные крупные фестончатые пятна бурой окраски с периферическим красновато-синюшным валиком из мелких пузырьков и корочек, выражено шелушение. На ягодицах и голених поражение напоминает узловатую или индуративную эритему, папулонекротический туберкулез, на лице — красную волчанку, другие дерматозы. Субъективные ощущения: зуд. Обычно проводят местное лечение (кератолитические и фунгицидные средства); при его неэффективности назначают системные антимикотики (см. табл. 4.5).

Руброфития ногтей (онихомикоз). Излюбленная локализация: кисти, стопы. Клинические симптомы: желтый или грязно-серый цвет, утолщение ногтевых пластинок, их отслоение и ломкость; легко крошатся с явлениями онихолизиса. Разрушение пластинки может происходить до ногтевого валика. Часто поражается большинство ногтевых пластинок. Субъективные ощущения: некоторая болезненность. Назначаются системные антимикотики в течение 2—4 мес. и местное лечение: удаление ногтей, подчистки и фунгицидная терапия ногтевого ложа. Особенности лечебной тактики приведены в разд. 4.1.6.

Диагностика. Лабораторная диагностика заключается в обнаружении септированных нитей мицелия и артростор гриба при микроскопии чешуек, соскобов ногтей. Проводится культуральная диагностика. При гистопатологическом исследовании обнаруживаются явления акантоза в эпидермисе, гиперкератоз, умеренная периваскулярная инфильтрация дермы лимфоидными клетками, фибробластами, гистиоцитами.

Лечение. При торпидных и распространенных формах руброфитии проводят системное лечение противогрибковыми антибиотиками (см. табл. 4.5) в течение 2—3 нед. Назначаются иммуностропные (декарис, метилурацил, пентоксил и др.) и биостимулирующие средства, пирогенные препараты, аутогемотерапия, витамины А, Е. При поражении стоп применяют сосудорасширяющие средства (препараты никотиновой кислоты, теоникол).

4.1.3. Трихофития

Этиология. Трихофития вызывается различными видами грибов *Trichophyton*, которые поражают волосистую часть головы, гладкую кожу, ногти (хроническая трихофития).

Эпидемиология. Встречается повсеместно. Путь передачи — контактно-бытовой. В настоящее время встречается преимущественно у детей в виде поверхностной формы (весьма контагиозна) и у лиц, ухаживающих за животными (инфильтративно-нагноительная форма). Факторами риска являются травмы рогового слоя, повышение температуры тела, повышенная влажность окружающей среды, эндокринопатии, снижение общей иммунной реактивности организма.

Клиника. Разновидности клинических форм: поверхностная, хроническая взрослых, инфильтративно-нагноительная.

Трихофития поверхностная. Виды грибов-возбудителей: *Trichophyton tonsurans* (*endothrix*). Источник заражения: больной человек, инфицированные предметы. Локализация и клинические симптомы: волосистая часть головы — мелкие круглые очаги шелушения, волосы обломаны на высоте 1–2 мм. Удаленные волосы имеют вид крючков, запятых. Гладкая кожа — кольцевидные эритематозно-сквамозные очаги с пузырьками и корками. Возможный исход: самоизлечение к периоду полового созревания, рост волос восстанавливается. Данные микроскопии патологического материала: цепочки спор в волосе. Для лечения больных поверхностной трихофитией волосистой части головы назначают пероральный прием гризеофульвина, ламизила, орунгала. Кроме того, проводят местное лечение: бритье волос в очагах через 4–5 дней, фунгицидные средства; при онихомикозе — кератолитические пластыри, подчистки пораженных ногтей и фунгицидная терапия ногтевого ложа (хроническая трихофития).

Трихофития хроническая взрослых. Виды грибов-возбудителей: *Trichophyton tonsurans* (*endothrix*). Источники заражения: больной человек, инфицированные предметы. Локализация и клинические симптомы: волосистая часть головы — «черные точки», чешуйки, атрофические рубчики. Гладкая кожа — эритематозно-сквамозные пятна. Ногти — серо-белый цвет, подногтевой гиперкератоз, ломкость. Субъективные ощущения: небольшой зуд. Возможный исход: длительное течение, возникновение глубоких форм заболевания с лимфаденитами. Описаны случаи поражения опорно-двигательного аппарата, трихофитийной мицетомы стопы. Девочки и женщины являются источниками поверхностной трихофитии. Данные микроскопии патологического материала: цепочки спор в волосе. Назначаются системные антимикотики (см. табл. 4.5) и местное лечение: бритье волос, фунгицидные средства; при поражении ногтей — их удаление (медикоментозное или хирургическое) и фунгицидная терапия ногтевого ложа.

Трихофития инфильтративно-нагноительная. Виды грибов-возбудителей: *Trichophyton mentagrophytes* (*ectothrix*). Источник заражения человека: крупный рогатый скот, мышевидные грызуны, редко — человек. Локализация и клинические симптомы: волосистая часть головы — болезненно-опухолевидное образование (кериян Цельса), при надавливании на которое из волосяных фолликулов выделяется гной (синдром «медовых сот»); процесс заканчивается рубцеванием. Волосистая часть лица — паразитарный сикоз, рубцовые изменения. Гладкая кожа — фурункулоподобный инфильтрат, нагноение, рубец. Субъективные ощущения: боль. Возможный исход: частичная гибель волосяных фолликулов, самоизлечение в течение 2–3 мес. с образованием рубца. Данные микроскопии патологического материала: цепочки спор снаружи волоса. Местное лечение: ихтиоловая мазь, линимент Вишневского, 3–5% йод, фунгицидные средства. Показаны системные антимикотики: гризеофульвин, кетоконазол, итраконазол, тербинафин. При температурной реакции, развитии лимфангита и регионарного лимфаденита назначают системные антибактериальные препараты широкого спектра активности.

Диагностика. Гистопатологические исследования при поверхностных формах позволяют выявить спонгиоз, явления гиперкератоза, микроабсцессы в эпидермисе с элементами гриба, реже в дерме. При инфильтративно-нагноительной форме — внутрифолликулярные абсцессы и перифолликулиты из нейтрофилов и эозинофильных гранулоцитов, встречаются гигантские клетки; наблюдается выполнение абсцессов грануляционной тканью с эпителиоидными гигантскими клетками. Выявляются грибы в эпидермисе и гранулемах. Проводится посев материала на среду Сабуро и выделение культуры возбудителя.

Лечение. При антропонозной и зооантропонозной трихофитиях ламизил в ряде случаев превосходит эффект гризеофульвина. Результаты терапии больных поверхностными и инфильтративно-нагноительными формами трихофитии показали наибольшую эффективность препарата у больных с тяжелыми нагноительными формами. Назначение по 94 мг/сут при массе тела до 20 кг и по 187 мг/сут при массе тела 20–40 кг приводит к излечению микроспории с поражением длинных и пушковых волос у всех детей в срок от 4–8 до 12 нед. При терапии ламизилом в суточной дозе 250 мг за 2 нед. у 100 % больных исчезали микотические поражения кожи, у 92,6–94 % наблюдали излечение ногтей кистей за 6–8 нед., ногтей стоп — за 9–12 нед. Из побочных эффектов отмечаются: желудочно-кишечные расстройства (4,9 % больных), кожные реакции (2,7 %), скоропреходящие расстройства вкуса, нарушения функции печени и желчевыводящих путей (0,1 %), нейтропения, слабость, сонливость, повышенная утомляемость, головная боль, головокружения (1,3 %).

При местном применении иногда может возникнуть покраснение кожи, зуд или жжение.

4.1.4. Микроспория

Этиология. Микроспория наиболее распространенное грибковое заболевание у детей, обусловленное грибами рода *Microsporum*.

Эпидемиология. Встречается повсеместно. Путь передачи — контактно-бытовой. Протекает с поражением волосистой части головы и гладкой кожи; поражение ногтей встречается очень редко. Может принимать характер эпидемических вспышек. Факторы риска: гиповитаминозы, иммунные нарушения, микротравмы, повышенная влажность и температура окружающей среды, инфекция (хронический тонзиллит, ОРВИ, ОРЗ), несоблюдение правил общественной и личной гигиены.

В настоящее время встречается достаточно часто. Заражение происходит от кошек, собак, предметы, содержащие элементы гриба (зоонозная форма). Антропонозная форма, вызываемая ржавым микроспорием, встречается редко. Возможный исход: без лечения протекает длительно, к периоду полового созревания наступает самоизлечение, рост волос восстанавливается.

Клиника. Инкубационный период длится 4–6 нед. Клинические разновидности: зоонозная, антропонозная формы.

Микроспория зоонозная, локализующаяся на волосистой части головы, — выявляются резко ограниченные округлые шелушащиеся очаги, волосы в них обломаны на высоте 4–8 мм и покрыты «чехлами» из спор. Данная разновидность микроспории известна как стригущий лишай.

Микроспория зоонозная, локализирующаяся на гладкой коже, — кольцевидные эритематозно-сквамозные очаги с пузырьками и корочками.

Микроспория антропонозная, локализирующаяся на волосистой части головы, — очаги без резких границ, волосы обломаны на разной высоте, явления фолликулярного кератоза.

Д и а г н о с т и к а. Лабораторная диагностика: при микроскопии материала из очагов — споры в виде мозаики снаружи волоса, поражение волоса по типу *Microsporum ectothrix*, в чешуйках кожи обнаруживают мицелий; проводят культуральную диагностику (посев на среду Сабуро). Люминесцентная диагностика: выявляют зеленоватое свечение пораженных волос в лучах лампы Вуда (волосы перед исследованием должны быть вымыты). Гистопатология: лейкоцитарная инфильтрация волосяных фолликулов (волосистая часть головы). В очагах поражения гладкой кожи: акантоз, спонгиоз.

Л е ч е н и е. Противогрибковые антибиотики применяют внутрь у больных с поражением волосистой части головы и с множественными очагами на коже (более 3). Гризеофульвин, кетоконазол, итраконазол, ламизил внутрь (см. табл. 4.5). Поливитамины. Местно: фунгицидные средства, бритье волос через 4–5 дней.

Гризеофульвин обладает дермо- и онихотропностью, противовоспалительными и сосудоэширяющими свойствами, улучшает обменные процессы и кровоснабжение в коже и ее придатках, сальных и потовых желез. Препарат наиболее эффективен при приеме внутрь.

Активность гризеофульвина снижают барбитураты, психотропные средства и пероральные контрацептивы. Препарат усиливает действие антикоагулянтов, нитроглицерина, сустава, нитронга. Их прием на фоне терапии гризеофульфином вызывает гиперемия лица, головную боль, нитритные кризы. Гризеофульвин резко усиливает токсический эффект алкоголя, а также токсико-аллергические реакции на пенициллин и антибиотики пенициллинового ряда. В случае необходимости вместо этих антибиотиков назначают сульфаниламидные препараты, действие которых гризеофульвин усиливает. При гельминтозах ухудшается всасываемость гризеофульвина и удлиняется время санации от грибов (необходима дегельминтизация).

Наиболее частые осложнения терапии гризеофульвином: токсико-аллергические реакции, лекарственная непереносимость, фотосенсибилизация, редко — отек Квинке. Нередко беспокоит головная боль, диспепсия, боль в сердце, дисбактериоз, в некоторых случаях возможны обратимая лейкопения, снижение АД, усиление менструальных кровотечений.

Противопоказания: заболевания печени и почек, выраженная лейкопения, новообразования, беременность, кормление грудью, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, невриты, фотодерматозы, нарушения мозгового кровообращения, маточные и другие кровотечения. Эмбриотоксический и тератогенный эффекты сохраняются в течение года после прекращения терапии гризеофульвином. Не следует назначать препарат амбулаторно водителям транспорта, летчикам. При диатезе и сахарном диабете не назначают суспензию гризеофульвина, содержащую сахар.

Профилактика. Изоляция и лечение больных. Плановые осмотры в детских коллективах. При возникновении заболевания — карантин на 6 нед. Проведение дезинфекции. Общественная и личная гигиена. Санитарно-просветительная работа.

4.1.5. Фавус

Этиология. Фавус — хронический микоз кожи, волос, ногтей, иногда внутренних органов, вызываемый *T. schoenleinii*.

Эпидемиология. Источник заражения — больной человек, его одежда и головные уборы. Заболевание малоконтагиозно. Характерны семейно-бытовые очаги. Чаще болеют лица женского пола. Факторы риска: эндокринопатии, иммунодефициты, гиповитаминозы, хронические заболевания, интоксикации, низкий социально-бытовой уровень жизни.

Клиника. Инкубационный период — 2–3 нед. Кожные проявления сопровождаются образованием охряных корок и развитием в этих участках рубцовой атрофии.

Клинические формы: фавус волосистой части головы, гладкой кожи, ногтей, внутренних органов.

Кожные формы:

- типичная (скутулярная);
- атипичные: сквамозная, импетигиозная, инфильтративно-нагноительная, алопециевидная, гранулематозная.

Типичная (скутулярная) форма

На волосистой части головы и гладкой коже появляются эритематозно-сквамозные пятна, которые превращаются в инфильтрат с желтой пустулой в центре, увеличивающийся по периферии, с приподнятыми краями, имеющий вид перевернутого блюдца (щитка). Сливаясь, скутулы образуют грязно-серые, охряно-зеленоватые корки. Характерен мышиный (амбарный) запах. Волосы тускнеют, истончаются, напоминают пучки пакли (вид парика), не обламываются, а выпадают с образованием рубцовой атрофии и атрофии фолликулярного аппарата. Развивается стойкая алопеция волосистой части головы с сохранением краевой зоны волос.

Атипичные формы

Сквамозная форма — точечные скутулы с псориазиформными или мелкими чешуйками, образующие слоистые грязно-желтоватые корки, пронизанные тусклыми волосами. **Импетигиозная форма** — встречается у детей и сопровождается пиококковыми элементами. **Инфильтративно-нагноительная** — напоминает керион при зоонозной трихофитии (необходима культуральная диагностика). **Алопециевидная** — встречается редко, напоминает клинику гнездной плешивости. **Поражение ногтей** — явления подногтевого гиперкератоза, онихолизиса, разрушение пластинки. В толще ногтя обнаруживается желтоватое пятно (скутула), приобретающее грязноватый цвет.

Диагностика. При микроскопии корня волоса выявляются артроспоры, септированный мицелий, пузырьки воздуха.

Лечение. Назначают внутрь системные антимикотики (гризеофульвин, кетоконазол, итраконазол тербинафин). Проводят бритье волос, удаление скутул 2–3% салициловой мазью. Затем на волосистую часть головы наносят кремы, мази, лосьоны, содержащие антимикотики. Показана иммуностимулирующая терапия, поливитамины.

Профилактика. Проводят контроль за очагами фавозной инфекции ежемесячно (первый квартал), затем ежегодно в течение 5 лет. При отсутствии заболевших в очаге за этот период реконвалесценты снимаются с учета. Проводится текущая и заключительная дезинфекция в очаге.

4.1.6. Онихомикозы

Этиология. Дерматофиты считаются основными возбудителями онихомикоза. На их долю приходится до 90 % всех грибковых инфекций ногтей. Грибковое поражение ногтевых пластинок чаще всего вызывает *Trichophyton rubrum* (75–85 %), реже — *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale* (10–20 %) и *Epidermophyton floccosum* (1–2 %).

Дрожжеподобные грибы (*Candida* spp.) — вторые по частоте после дерматофитов возбудители онихомикозов стоп (5–10 %). Значительно чаще онихомикозы кистей вызывает эта группа возбудителей (40–60 %). Поражение ногтевых пластинок в основном вызывает *Candida albicans* (90 % случаев), реже — *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* и *C. guilliermondii*.

В странах с тропическим и субтропическим климатом основными возбудителями онихомикозов являются плесневые грибы, обитающие в почве. В Европе до 3 % случаев онихомикозов может вызывать плесневый гриб *Scopulariopsis brevicaulis*.

Эпидемиология. Встречается повсеместно. Путь передачи — контактно-бытовой. Предполагается, что инфицирование плесневыми грибами происходит вторично после поражения ногтевых пластинок дерматофитами, их травматизации и влияния других неинфекционных факторов. У детей онихомикозы встречаются редко, как правило у страдающих тяжелыми заболеваниями. Наиболее часто микотические поражения ногтевых пластинок выявляются у пожилых лиц.

Патогенез, клиника. Грибы вызывают заболевание, попадая в ногтевую пластинку, ее ложе, матрикс и проксимальный валик ногтя.

В зависимости от топографии поражения и клинической картины онихомикозы подразделяют на следующие формы:

- дистально-латеральная подногтевая (дистальная подногтевая);
- поверхностная белая;
- проксимальная подногтевая;
- тотальная дистрофическая.

Чаще инфицирование наблюдается со свободного (дистального) или латерального края ногтя — дистально-латеральная форма онихомикоза. Внедряясь под проксимальный валик, грибы инфицируют матрикс, проникают под ногтевую пластинку, ее ложе, вызывая при этом дистрофические изменения ногтя — проксимальная форма онихомикоза. Эта форма наиболее характерна для кандидоза ногтей, которая начинается с воспаления проксимального валика, поражения кутикулы и последующего инфицирования матрикса ногтя, ногтевой пластинки и ее ложа, появления онихолизиса.

При белом поверхностном онихомикозе первично поражается дорсальная поверхность ногтя перфорирующими гифами грибов. Процесс захватывает все слои ногтевой пластинки. Вызывается преимущественно *T. mentagrophytes*, а также грибами-недерматофитами (*Acremonium* spp., *Fusarium oxysporum*, некоторые виды *Aspergillus*).

Тотальная дистрофическая форма онихомикоза может возникнуть из указанных выше, однако чаще она развивается при дистальном типе поражения ногтей. Внедрение гриба приводит к повреждению ложа, пластинки и матрикса ногтя, развитию подногтевого гиперкератоза. Как правило, эта форма развивается у длительно болеющих онихомикозом, который вызывается *T. rubrum*, а также при гранулематозном кандидозе.

Особенности онихомикозов, вызванных различными грибами, представлены в табл. 4.6.

Таблица 4.6

Клинические проявления онихомикозов (Ю. В. Сергеев, А. Ю. Сергеев, 1998)

Форма (возбудитель)	Клинические проявления
Руброфития ногтей (<i>T. rubrum</i>)	Обычно дистально-латеральная подногтевая форма Выраженный подногтевой гиперкератоз Вовлечение в процесс ногтей сразу нескольких пальцев Поражение ногтей чаще на стопах Поражение ногтей на обеих стопах и на одной руке Умеренные проявления дерматофитоза стоп сквамозного сухого типа
Эпидермофития ногтей (<i>T. mentagropytes</i>)	Обычно поверхностная белая форма Поражен ноготь I, реже V пальца стоп Ногти на руках не затронуты Межпальцевой дерматофитоз стоп Заражение чаще происходит в душевых, бассейнах, спортзалах
Кандидоз ногтей (<i>C. albicans</i>)	Обычно проксимальная подногтевая форма Паронихия, кожа ногтя утрачена Волнообразное течение процесса Поражены ногти на руках, обычно на правой Как правило, наблюдается у женщин

Лечение. В ряде случаев при онихомикозах проводится местное лечение, однако при его неэффективности и при наличии соответствующих показаний назначают системную терапию (табл. 4.7).

Таблица 4.7

Принципы терапии при онихомикозах

Характер терапии	Показания
Системная	Дистально-латеральная (поздние стадии), проксимальная, тотальная формы онихомикоза Поражение более $\frac{1}{2}$ ногтя Вовлечение в процесс матрикса Выраженные изменения ногтя (гиперкератоз, онихолизис) Поражение более 2–3 ногтей Неэффективность местной терапии Сочетание онихомикоза с распространенным поражением кожи или волос
Местная	Дистально-латеральная (начальные стадии), поверхностная белая Поражение менее $\frac{1}{2}$ ногтя Вовлечение в процесс матрикса Умеренный подногтевой гиперкератоз Поражение одного или двух ногтей Противопоказания к системной терапии

Местное лечение

Этап первый — удаление пораженных частей ногтя:

- механическое удаление;

- удаление с помощью кератолитических пластырей;
- хирургическое удаление.

Второй этап — местные противогрибковые средства:

- антимикотики (лак для ногтей, местные противогрибковые препараты);
- противогрибковые антисептики;
- многокомпонентные препараты с противогрибковым средством.

В последнее время внедрен щадящий пульсовый режим назначения орунгала при онихомикозах стоп и кистей. В течение 1 нед. препарат применяют по 400 мг/сут, затем следует 3-недельный перерыв и новый 7-дневный аналогичный курс лечения. После 3–6 курсов такой терапии орунгалом излечение отмечается у 86 % больных с поражением большинства ногтевых пластинок стоп. В результате пульсового режима назначения препарата эндокринные осложнения (снижение либидо и потенции) наблюдается у 0,2 % пациентов.

4.2. Кератомикозы

4.2.1. Разноцветный (отрубевидный) лишай

Определение. Разноцветный (отрубевидный) лишай относится к группе поверхностных микозов (кератомикозов). Грибы поражают роговой слой эпидермиса и волосяные фолликулы; воспалительные явления в глубжележащих слоях кожи нехарактерны.

Этиология. Возбудитель — дрожжеподобные грибы (*Pityrosporum ovale seu orbiculare*, *Malassezia furfur*), условно-патогенные для человека липофильные микроорганизмы.

Эпидемиология. Встречается повсеместно. Путь передачи — контактно-бытовой. Заболевание малоконтагиозно и возникает при наличии различных предрасполагающих факторов. Факторы риска: пониженное питание, повышенная потливость, жирная себорея, патология внутренних органов (эндокринопатии, туберкулез, хронические инфекции, вегетоневроз), климат с высокой влажностью и повышенной температурой воздуха, гиповитаминозы, избыточная масса тела, световое голодание (в весенний период), ВИЧ-инфекция, длительное системное применение кортикостероидов, синдром Кушинга.

Патогенез. При размножении *Pityrosporum ovale seu orbiculare* или *Malassezia furfur* в кожном сале происходит образование дикарбоновых кислот, которые ингибируют активность тирозиназы меланоцитов, вызывая появление участков гипопигментации.

Клиника. Течение заболевания хроническое, склонное к рецидивам.

Излюбленная локализация: кожа шеи, плеч, груди, спины, живота, затылочная область (резервуар инфекции), крупные складки, иногда — лицо.

В указанных участках возникают невоспалительные розоватые пятна, быстро приобретающие коричневатую окраску и характерное отрубевидное шелушение. Пятна располагаются вокруг волосяных фолликулов (волосы не поражаются), склонны к периферическому росту, слиянию, напоминают эритематозно-сквамозные поражения, витилиго, лихеноидные высыпания. После воздействия УФО и лечения остается вторичная лейкодерма. У населения жарких стран (тропики, субтропики) могут поражаться лицо, паховые области, конечности. Зуд нехарактерен.

У ВИЧ-инфицированных выявляется инфильтрация и лихенизация кожи в очагах поражения, элементы носят характер нуммулярных (монетовидных) папул и бляшек, склонных к диссеминации по кожному покрову и торпидных к традиционной терапии.

Диагностика. Гистопатология: воспалительная реакция в дерме, как правило, не определяется. В роговом слое и устьях волосяных фолликулов обнаруживается короткий мицелий и скопления крупных двухконтурных спор. Проводят пробу Бальзера: участки поражения более активно воспринимают спиртовой раствор йода и другие красители; характерен феномен стружки (симптом Бенье): при поскабливании пятен обнаруживается их скрытое шелушение. В чешуйках из очагов, обработанных 10% щелочью, при микроскопии выявляются элементы грибов. В лучах Вуда (люминесцентная лампа) определяется желтовато-буроватое (зеленовато-синее) свечение очагов и невидимых ad osculus участков поражения. На среде Сабуро на 7–8-й день обнаруживается рост беловато-кремовой дрожжевой колонии с почкующимися клетками.

Лечение. Лечебные мероприятия заключаются в проведении основного курса противогрибковой терапии и последующей профилактики заболевания (табл. 4.8). Применяют лекарственные средства, обладающие противопаразитарным, отшелушивающим свойствами. Указанные средства необходимо применять последовательно: на область затылка, шеи, туловища, верхних конечностей, крупных складок (подмышечные, под молочными железами, паховые, межъягодичные), иногда на нижние конечности, включая межпальцевые складки стоп. При распространенных поражениях кожного покрова назначают системные антимикотики.

Таблица 4.8

Антигрибковые средства для лечения и профилактики отрубевидного лишая

Средство	Методика применения
<i>Местные препараты</i>	
20% эмульсия бензилбензоата	1 раз в сутки в течение 3 дней
5–10% серная мазь 5% салициловая мазь 4–5% салицилово-резорциновый спирт	1 раз в сутки в течение 3–5 дней
Эмульсия скабикар	3-кратная обработка через 24 ч
Кремы кетоконазол, итраконазол, тербинафин, миконазол, клотримазол	1–2 раза в сутки в течение 2 нед.
2,5% сульфид селена (лосьон, шампунь) 2 % кетоконазол (шампунь)	Наносят на 10–15 мин (затем смывают) ежедневно в течение 7 дней
50% пропиленгликоль (водный раствор)	2 раза в сутки в течение 14 дней
<i>Системные препараты</i>	
Кетоконазол	200 мг/сут внутрь в течение 7–14 дней или 400 мг внутрь однократно; прием повторяют через 1 нед.

Средство	Методика применения
Флуконазол	400 мг внутрь однократно; прием повторяют через 1 нед.
Итраконазол	По 200 мг внутрь 2 раза в 1-й день, затем по 200 мг/сут в течение 5 дней
<i>Профилактические препараты</i>	
2% кетоконазол (шампунь) 2,5% сульфид селена (лосьон, шампунь) Мыло с салициловой кислотой и серой Пиритион цинка (мыло или шампунь) 4% салицилово-резорциновый спирт	1–2 раза в нед.
50% пропиленгликоль (водный раствор)	1 раз в месяц

Профилактика. Устранение потливости, сопутствующих заболеваний. Обследование и лечение членов семьи больного или находящихся в тесном бытовом контакте. Дезинфекция одежды, нательного и постельного белья больного (для устранения суперинфекции). Применение местных профилактических препаратов (см. табл. 4.8). В весенний период назначают поливитаминные препараты и общее УФО.

4.2.2. Черепицеобразный микоз

Определение. Черепицеобразный микоз (хронический фигурный дерматомикоз, тропический ихтиоз, токело и др.) распространен в тропических странах с высокой влажностью.

Этиология. Возбудитель — *Trichophyton concentricum*.

Эпидемиология. Заражение происходит при контакте с больным и предметами его обихода. Болеют преимущественно взрослые.

Клиника. Обычно поражаются туловище, разгибательные поверхности конечностей, ягодицы и другие участки тела, за исключением лица, ладоней, подошв, крупных складок, ногтей, волос.

На теле обнаруживаются множественные светло-коричневые или белесоватые пятна с эксцентрическим ростом, шелушащиеся, затем обесцвечивающиеся в центре, с венчиком нависающих чешуек (колец шелушения), которые напоминают чешую рыбы или черепичную крышу. На высоте клинических проявлений кожа выглядит как бы разрисованной узорами, напоминающими песчаные барханы. Характерен зуд различной интенсивности; возможны импетиганизация, экзематизация, временные лимфангиты и лимфадениты. Микоз протекает упорно, годами.

Диагностика. Диагностика основывается на типичной клинической картине, обнаружении в чешуйках ветвящегося мицелия со спорами. При посеве вырастают колонии, напоминающие *Trichophyton faviforme*.

Лечение. Применяют системные и местные антимикотики, кератолитические жидкости и мази.

Профилактика. Для предотвращения рецидивов необходимы мероприятия по борьбе с повышенной потливостью, а также соблюдение личной гигиены.

4.2.3. Шимбери

Определение. Шимбери по клиническим проявлениям напоминает черепицеобразный микоз, однако с преимущественной локализацией кожного процесса в области лица, шеи, на верхних конечностях, реже — на туловище и нижних конечностях.

Этиология. Предполагаемый возбудитель: *Endodermophyton roquettei* Fonseca.

Эпидемиология. Болеют обычно взрослые, не соблюдающие гигиену тела, с повышенной потливостью и сопутствующими инфекционно-паразитарными заболеваниями.

Клиника. На участках кожных покровов появляются мелкие невоспалительные серовато-буроватые слегка шелушащиеся пятна, которые быстро увеличиваются по периферии и принимают вид овальных или округлых пятен с легкой гипопигментацией в центре, без образования концентрических кокард, свойственных черепицеобразному микозу. Возможны поражения ногтевых пластинок (тусклые, деформированные, легко обламываются).

Диагностика. Для постановки диагноза необходимо культуральное доказательство роста колоний, напоминающих возбудителя фавуса.

Лечение см. разд. 4.2.2.

4.2.4. Черный лишай

Определение. Черный лишай — поверхностное грибковое поражение кожи, характеризуется появлением обычно на ладонях и подошвах стоп нешелушащихся пятен темно-коричневого или черного цвета, не вызывающих субъективных ощущений.

Этиология. Возбудитель: плесневый гриб *Exophiala werneckii*.

Эпидемиология. Путь передачи — контактно-бытовой. Заболевание контагиозно. Предрасполагающие факторы: тропический климат.

Клиника. Инкубационный период длится от нескольких недель до нескольких лет. Поражается кожа ладоней и боковых поверхностей пальцев кистей, а также подошвы стоп.

В излюбленных участках появляются мелкие буроватые или черные пятна, постепенно увеличивающиеся по периферии и сливающиеся в более крупные очаги, которые имеют четкие полициклические очертания. Шелушение кожи в области пятен обычно обнаруживается при исследовании с помощью лупы.

Диагностика. Клиническая картина, микроскопическое и культуральное исследования.

Дифференциальный диагноз. Меланома, пигментные невусы, лентиго.

Лечение. Местные антимикотики.

Профилактика. Диспансерное наблюдение.

4.2.5. Тропический белый лишай

Определение. Тропический белый лишай характеризуется появлением преимущественно на конечностях симметричных полиморфных высыпаний, после регресса которых остаются участки достаточно стойкой депигментации неправильных или причудливых очертаний.

Этиология. Предполагаемый возбудитель — *Trichophyton albicans Nieuwenhuis*.

Эпидемиология. Путь передачи — контактно-бытовой. Предрасполагающие факторы: несоблюдение гигиены тела, повышенная потливость, мацерация кожи, повышенная влажность климата. Чаще болевают население Юго-Восточной Азии.

Клиника. На ладонях, подошвах стоп, голених, реже на предплечьях появляются зудящие эритематозно-папулезные высыпания, быстро превращающиеся в пузырьки с серозно-гнойным содержимым. Большая часть пустулезных элементов вскрывается, образуя эрозии с беловатым периферическим бордюром отслаивающегося эпидермиса. Элементы в таком виде могут существовать длительно (месяцы, годы). Процесс медленного регресса высыпаний сопровождается появлением мелких участков депигментации, которые сливаются и образуют очаги полициклических очертаний, имеющих пестрый вид на фоне темной кожи. Явления ксероза, гиперкератоза приводят к появлению на подошвах стоп длительно не заживающих трещин. Возможно поражение ногтевых пластинок.

Прогноз благоприятный; очаги ахромии носят стойкий характер.

Лечение. Применяют системные антимикотики; антибиотикотерапия при выраженной пустулизации; местно — аппликации растворов красителей.

4.2.6. Тропический желтый лишай

Определение. Тропический желтый лишай — поверхностный микоз, поражающий преимущественно кожу лица, шеи в виде пятнистых желтовато-коричневых зудящих элементов.

Этиология. Возбудитель — *Hormodendron fontoyonti*.

Эпидемиология. Путь передачи — контактно-бытовой. Встречается часто в Индокитае, на Цейлоне, в Бразилии, на Кубе, реже — на африканском континенте. Болеют взрослые и дети, проживающие в стесненных жилищных условиях. Контагиозен для детей.

Клиника. На лице, шее, иногда на груди появляются мелкие зудящие оранжево-желтого цвета пятна, которые сливаются в более крупные пятнистые элементы полициклических очертаний. Вокруг крупных пятен могут возникать дочерние элементы, которые, сливаясь с основными элементами, образуют более крупные очаги правильных очертаний в виде дисков. В результате эволюции пятнистых элементов остаются участки депигментации с желтовато-оранжевым оттенком.

Прогноз благоприятный.

Лечение и профилактика см. разд. 4.2.2.

4.2.7. Пьедра

Определение. Пьедра (трихоспория узловатая) — грибковое заболевание, характеризующееся появлением на поверхности волоса мелких очень плотных узелков.

Этиология. Возбудитель — плесневый гриб *Piedraia hortai* (черная пьедра), *Trichosporum giganteum*, *Trichosporum cerebriforme* (белая пьедра) и др..

Эпидемиология. Путь передачи — контактно-бытовой. Предрасполагающие факторы: тропический климат, несоблюдение гигиены волос, их загрязнение мучной и

сахарной пылью, смазывание волос растительным маслом, мытье головы кисломолочными продуктами, ношение тесных головных уборов, повязок, сдавливающих волосы, заколок, брошей и т. п.

Клиника. Без лечения может длиться месяцы и годы. Излюбленная локализация — преимущественно кожа волосистой части головы.

На волосах в области волосистой части головы, реже бороды и усов образуются множественные (по 30–50 и более) мелкие (до 0,1–0,2 мм) каменистой твердости узелки веретенообразной, овальной или неправильной формы, муфтообразно (3–5 мм и более) окружающие волос и плотно прикрепленные к его поверхности. Узелки лучше просматриваются при осмотре под лупой. Цвет узелков светло-коричневый, красновато-коричневый или черный. Субъективные ощущения обычно отсутствуют.

Диагностика. При микроскопии обнаруживаются элементы гриба в виде нитей мицелия и мозаично расположенные споры. На среде Сабуро рост колоний, напоминающих культуру *Achorion (Trichophyton) schonleinii*.

Дифференциальный диагноз проводится с ложной пьедрой и гнидами головных вшей. Ложная пьедра вызывается бактериями, для дифференциальной диагностики необходимо культурное исследование. Яйца головных вшей (гниды) имеют серовато-белый цвет и плотно приклеиваются к волосам. Заболевание сопровождается сильным зудом, появлением расчесов, осложняется вульгарным импетиго, фолликулитами, иногда фурункулами.

Лечение. Голову ежедневно моют горячим раствором сулемы (1:1000–1:2000), 0,01% сулемовым уксусом или 2% раствором салициловой кислоты с последующим тщательным вычесыванием из волос частым гребнем отслаивающихся узелков и повторным промыванием волос горячей водой с мылом; желательно сбривание волос. Применяют местные антимикотики в виде растворов, кремов, мазей, аэрозолей, шампуней.

Профилактика. Консультации дерматолога, косметолога по правильному уходу за волосами.

4.3. Кандидозы (монилиаз)

Candida spp. — представители нормальной микрофлоры человека. У 30–50 % здоровых лиц представителей рода *Candida* находят в полости рта и в ЖКТ (из них 60–80 % — *Candida albicans*). У 20 % здоровых женщин представителей рода *Candida* находят во влагалище (из них 80–90 % — *Candida albicans*). Усиленный рост *Candida spp.* наблюдается при нарушениях иммунитета (в т. ч. местного) и при антибиотикотерапии.

Возникновению кандидоза способствуют различные заболевания, снижающие иммунобиологическую реактивность. Чаще болеют дети и пожилые лица. Кандидоз входит в официальный перечень оппортунистических инфекций при СПИДе. *Candida spp.* могут быть причиной внутрибольничной инфекции.

Наиболее частый этиологический агент кандидоза — *Candida albicans*, реже — *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, *Candida lusitanae*, *Candida rugosa*. У некоторых больных при посеве обнаруживают их сочетание. У ВИЧ-инфицированных более 90 % всех кандидозных поражений вызывает *Candida albicans* серотипа В. Отмечается возрастание числа штаммов *Candida albicans*, устойчивых к флуконазолу.

Факторы риска: контакт с больными кандидозом, повышенная влажность и температура окружающей среды, контакт человека с гниющими овощами, фруктами, ягодами, хронические инфекции (пневмония, туберкулез и др.), неоплазмы, обменные нарушения, гиповитаминозы, вегетодистонии, применение антибиотиков, кортикостероидов, цитостатиков, лучевой терапии, эндокринопатии (сахарный диабет и др.), иммунодефицитные состояния, СПИД. Кандидоз на фоне ВИЧ-инфекции имеет особенности: наблюдается у лиц молодого возраста, особенно мужчин; выявляется преимущественное поражение слизистой оболочки полости рта, гениталий, перианальной области, склонность к слиянию очагов и их изъязвлению, торпидность к терапии.

В лабораторной диагностике применяют бактериоскопический и бактериологический методы. При микроскопии патологического материала из очагов поражения, обработанного 10–30% гидроксидом калия (окраска по Граму), обнаруживают почкующиеся дрожжевые клетки (скопления и ветвящиеся нити псевдомиделия). Культуральное исследование считается положительным в случае роста более 1000 колоний из 1 ед. взятого материала.

Гистопатология: при поверхностных формах обнаруживается межклеточный отек эпидермиса, экзоцитоз с выявлением возбудителя в роговом слое, в дерме — воспалительный инфильтрат. При гранулематозной форме — гранулема с гигантскими клетками, микроабсцессы из нейтрофилов.

4.3.1. Кандидоз слизистых оболочек

Определение. Кандидоз слизистых оболочек — острое или хроническое поражение слизистых оболочек ротовой полости, дыхательных путей, пищевода или влагалища, вызванное *Candida spp.* (табл. 4.9).

Таблица 4.9

Клинические формы и проявления кандидоза слизистых оболочек и кожи

Клиническая форма	Проявления
Кандидоз слизистых оболочек	
Кандидозный хейлит (заеда)	Эритема, инфильтрация и трещины в углах рта
Кандидоз рта и глотки (молочница) Псевдомембранный кандидоз Атрофический кандидоз Гиперпластический кандидоз (кандидозная лейкоплакия)	Стоматит, глоссит, фарингит Множественные белые мелкие бляшки на слизистой оболочке, различные по форме. После их удаления ватным тампоном обнажается гиперемированная или кровоточащая слизистая оболочка Гладкие красные очаги атрофии эпителия На слизистой оболочке выявляются белые плотно сидящие бляшки
Кандидозный эзофагит, трахеит, бронхит	Распространение кандидозной инфекции на слизистую оболочку пищевода, трахеи, бронхов с соответствующей симптоматикой

Таблица 4.9. Продолжение

Клиническая форма	Проявления
Кандидоз вульвы и влагалища	Вагинит, вульвовагинит; белые творожистые выделения из влагалища; отек, гиперемия и белые бляшки на слизистой оболочке влагалища и шейки матки. Обычно сочетается с кандидозом промежности, паховых складок
<i>Кандидоз кожи</i>	
Межпальцевая эрозия	Мацерация рогового слоя, эрозии темно-красно-го цвета с белесоватым бордюром по их периферии в межпальцевых промежутках кистей и стоп; зуд, жжение в участках поражения
Кандидоз крупных складок	Покраснение, зуд, мокнутие, эрозии с фестончатыми краями, наличием по их периферии мелких пустул в подмышечных впадинах, под молочными железами, в паховых и межъягодичной складках
Баланопостит, баланит	Раздражение головки полового члена и внутреннего листка крайней плоти с наличием пустул, эрозий, пятнисто-папулезных элементов, диффузной эритемы, белых бляшек; боль, жжение, выделения из препуциального мешка, отек, эритема, трещины на крайней плоти
«Повязочный» кандидоз	Зуд, покраснение, мокнутие под окклюзионной или гипсовой повязкой; у лежачих больных — на коже спины
Кандидозный фолликулит	Изолированные мелкие папулы в устьях волосных фолликулов
Пеленочный дерматит	Поражение кожи ягодиц, внутренней поверхности бедер, промежности в виде очагов эритемы, отека, папулезных, пустулезных, эрозивных элементов, мокнутия, окаймленных белым венчиком отслаивающегося эпидермиса
Паронихия	Покраснение и отек ногтевых валиков. При надавливании из-под ногтевых валиков выделяется сливкообразный гной. Пальпация болезненна
Онихия	Изменение цвета ногтей на желтый, зеленый или черный, появление онихогрифоза, онихолизиса
Хронический, генерализованный (гранулематозный) кандидоз	Появление на гладкой коже округлых или неправильных очертаний, гиперемированных и инфильтрированных шелушащихся пятен, которые превращаются в вегетирующие бляшки, покрытые корками, оставляющие рубцовую атрофию, а на волосистой части головы — стойкую алопецию
Кандидамикиды	Эритематозно-сквамозные отечные пятна, микровезикулы, уртикарии и пузыри, возникающие на теле в результате сенсibilизирующего действия дрожжеподобных грибов

Клиника. У больных с легкими нарушениями иммунитета поражается ротоглотка и влагалище, при тяжелом иммунодефиците — пищевод, трахея и бронхи. У больных с выраженной нейтропенией через поврежденную слизистую оболочку грибы проникают в кровь, вызывая фунгемию и сепсис. Кроме того, фунгемия и сепсис могут возникнуть при постоянных венозных катетерах.

Кандидозный стоматит, глоссит, фарингит. Некоторые больные предъявляют жалобы на жжение, снижение вкусовых ощущений, боль при глотании, наличие белого творожистого налета на языке. Кандидозным стоматитом страдают 50 % ВИЧ-инфицированных и 80–95 % больных СПИДом. У ВИЧ-инфицированных кандидоз рта и глотки указывает на прогрессирование заболевания; количество CD4-лимфоцитов в таких случаях снижается до 390 в 1 мкл. У большинства больных в течение ближайшего времени после лечения возникают рецидивы.

Кандидоз слизистых оболочек у ВИЧ-инфицированных. Кандидоз рта, глотки и пищевода встречается и на ранних стадиях ВИЧ-инфекции. На стадии СПИДа кандидоз рта и глотки наблюдается практически у всех больных, влагалища — у большинства, пищевода — у 10–20 %. После лечения возникают рецидивы. Когда число CD4-лимфоцитов падает ниже 100 в 1 мкл, кандидозный стоматит практически не излечивается, а постоянный прием противогрибковых средств приводит лишь к изменению состава микрофлоры полости рта. При лечении короткими курсами часто развивается устойчивость к противогрибковым средствам, поэтому рекомендуется ежедневное профилактическое лечение.

Кандидозный эзофагит. Кандидозным эзофагитом страдают 10–15 % больных СПИДом (количество CD4-лимфоцитов менее 200 в 1 мкл).

Симптомы: дисфагия и боль при глотании, отказ от пищи и истощение. Препаратом выбора в терапии кандидозного эзофагита является флуконазол (табл. 4.10).

Таблица 4.10

Особенности терапии при различных клинических формах кандидоза

Форма кандидозного поражения	Лекарственное средство
<i>Кандидоз слизистых оболочек</i>	
Кандидоз рта и глотки (стоматит, глоссит, фарингит)	Нистатин: пастилки (200 000 ед.), по 1 пастилке 4 раза в сутки (для рассасывания) или суспензия (100 000 ед./мл), по 1–2 ч. л. 4 раза в сутки, держать во рту в течение 5 мин, затем проглотить. Клотримазол: по 1 пастилке (10 мг) 5 раз в сутки (для рассасывания). Ламизил (тербинафин) <i>взрослым:</i> внутрь 0,25 г в день в течение 4 нед.
Кандидозный эзофагит, трахеит, бронхит	Флуконазол <i>взрослым:</i> 0,2 г внутрь в первые сутки, затем 0,1 г в сутки до улучшения (3–4 дня), далее 0,1 г 1 раз в неделю

Продолжение

Таблица 4.10. Продолжение

Форма кандидозного поражения	Лекарственное средство
Кандидозный вагинит, вульвовагинит	Бутоконазол: 2% крем по 5 г во влагалище перед сном в течение 3 сут. Клотримазол: 1% крем, по 5 г во влагалище перед сном в течение 7–14 сут, или влагалищные таблетки (100 мг), по 1 таб. в течение 7 сут, или влагалищные таблетки (100 мг), по 2 таб. в течение 3 сут, или влагалищные таблетки (500 мг), 1 таб. однократно. Миконазол: 2% крем, по 5 г во влагалище перед сном в течение 7 сут, или влагалищные свечи (200 мг), по 1 свече в течение 3 сут, или влагалищные свечи (100 мг), по 1 свече в течение 7 сут. Тиокконазол: 6,5% мазь, по 5 г во влагалище перед сном однократно. Терконазол: 0,4 % крем, по 5 г во влагалище перед сном в течение 7 сут, или 0,8 % крем, по 5 г во влагалище перед сном в течение 3 сут, или влагалищные свечи (80 мг), по 1 свече в течение 3 сут
Рецидивирующий кандидозный вульвовагинит	Флуконазол: 150 мг внутрь однократно, или Итраконазол: по 100 мг внутрь 2 раза в сутки. Клотримазол: влагалищные таблетки (500 мг), 1 таб. вводится однократно. Указанное лечение проводят 1 раз в неделю
Кандидоз слизистых оболочек у ВИЧ-инфицированных	Флуконазол: 200 мг внутрь однократно, затем по 100 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 2–3 нед. При неэффективности дозу повышают до 400–800 мг/сут. Применяют также в/в введение препарата. <u>Препараты резерва</u> Кетоконазол — 200 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 1–2 нед. Итраконазол — по 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 2 нед. При неэффективности дозу увеличивают
Кандидоз, устойчивый к флуконазолу	Итраконазол — по 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 2 нед. В тяжелых случаях применяют амфотерицин В (см. <i>Лечение хронического генерализованного гранулематозного кандидоза</i>)
<i>Кандидоз кожи</i>	
Кандидозный хейлит (заеда)	Местные средства, содержащие нистатин, леворин, клотримазол, тербинафин и другие антимикотики; разведенные жидкость Каstellлани и фулорцин
Межпальцевая эрозия	20% бура в глицерине; жидкость Каstellлани, фулорцин, тимоловый и резорциновый спирт; нистатиновая, левориновая, риодоксоловая мази; пимафуцин, пимафуорт, тридерм, дермозолон, лоринден С; кремы ламизил, канестен, низорал
Кандидоз крупных складок	Системные препараты Дифлюкан (флуконазол) капсулы <i>взрослым:</i> 0,05–0,1 г 1 раз в сутки в течение 7–14 дней. Местные препараты Мази, кремы, жидкости, содержащие нистатин, леворин; ламизил, экзодерил, хинофунгин, нитрофунгин, батрафен, канестен, жидкость Каstellлани, фулорцин. Для профилактики применяют регулярно обработку складок бензоилпероксидом (мыло, раствор), присыпки с миконазолом и хинофунгином

Форма кандидозного поражения	Лекарственное средство
Баланоопостит, баланит	Местно: жидкость Кастеллани, кремы с нистатином, производными имидазола (бифоназол, миконазол, изоконазол, кетоконазол, тиокконазол и др.) наносят 2 раза в сутки
Пеленочный дерматит	Цинковое масло, разбавленную жидкость Кастеллани, кремы с нистатином, производными имидазола наносят на очаги 2 раза в сутки. При рецидивах во внутрь назначают нистатин
Кандидозный фолликулит	Местные противокандидозные средства
«Повязочный» кандидоз	См. <i>Лечение пеленочного дерматита</i>
Паронихия, онихия	Местно: кремы с нистатином, леворином, флуконазолом, кетоконазолом 2 раза в сутки; жидкость Кастеллани, фукорцин. При неэффективности: Флуконазол 200 мг/сут внутрь 1 раз в неделю, или Итраконазол 200 мг/сут внутрь (препараты принимают до исчезновения признаков паронихии)
Хронический генерализованный гранулематозный кандидоз	Амфотерицин В <i>взрослым</i> : 0,6 мг/кг в сутки в/в в течение 7 дней, далее 0,8 мг/кг в/в через день до выраженного улучшения. Вводят в 400 мл 5% глюкозы капельно 1 раз в сутки в течение 4–6 ч. Амфоглюкамин <i>взрослым</i> : внутрь по 200 000 ЕД 2 раза в сутки, увеличить дозу до 500 000 ЕД 2 раза в сутки при недостаточном эффекте; <i>детям</i> : 2 раза в сутки (после еды) в возрасте до 2 лет 25 000 ЕД; от 2 до 6 лет — 100 000 ЕД; от 6 до 9 лет — 150 000 ЕД. Курс лечения 3–4 нед. Микогептин <i>взрослым</i> : внутрь по 0,25 г (250 000 ЕД) 2 раза в сутки, 10–14 дней. Нистатин <i>взрослым</i> : внутрь по 500 000 ЕД 3–4 раза в сутки или по 250 000 ЕД 6–8 раз в сутки; <i>детям</i> : до 1 года — 100 000–125 000 ЕД; от 1 до 3 лет — по 250 000 ЕД 3–4 раза в сутки; старше 13 лет — от 100 000 до 500 000 ЕД в сутки в 4 приема в течение 10–14 дней. Леворин <i>взрослым</i> : внутрь по 500 000 ЕД 2–4 раза в сутки; <i>детям</i> : 250 000 ЕД в виде суспензии; к содержимому флакона (2 или 4 млн ЕД) добавить кипяченую, охлажденную воду до метки на флаконе. 1 ч. л. (5 мл) содержит 100 000 ЕД
Кандидамикиды	Применение противокандидозных средств и гипосенсибилизирующей терапии

До 40–45 % женщин переносят **кандидозный вагинит, вульвовагинит** несколько раз, а у части из них (5 %) заболевание принимает рецидивирующий характер. Поражение влагалища часто сочетается с поражением вульвы. Кандидозный вагинит передается половым путем. Новорожденный может заразиться кандидозным стоматитом при про-

хождении через родовые пути. Вагинит, вульвовагинит обычно начинаются за неделю до менструации. Больных беспокоит зуд вульвы, жжение и боль, особенно при мочеиспускании, выделения из влагалища, боль во время полового акта.

Кандидоз, устойчивый к флуконазолу. Лечение флуконазолом в дозе 100 мг/сут внутрь в течение 7 дней не дает эффекта. Наблюдается у ВИЧ-инфицированных, лечившихся флуконазолом, у которых количество CD4-лимфоцитов падает ниже 50 в 1 мкл. Длительное лечение низкими дозами флуконазола (50 мг/сут) вызывает появление устойчивых к флуконазолу штаммов; 50 % из них чувствительны к итраконазолу. В тяжелых случаях применяют амфотерицин В (предпочтительно в липосомной форме). В связи с частыми рецидивами требуется поддерживающее лечение.

4.3.2. Кандидоз кожи

Межпальцевая эрозия. Излюбленная локализация: между III–IV пальцем кисти. Субъективные ощущения: зуд, боль. Клинические симптомы: мацерация рогового слоя, эрозия темно-красного цвета, набухший белесоватый эпидермис по периферии эрозии. Лечение см. табл. 4.10.

Кандидоз крупных складок. Излюбленная локализация: подмышечные, под молочными железами, паховые, межъягодичная складки. Клинические симптомы: мацерация рогового слоя, эрозия вишнево-красного цвета, бордюр белесоватого эпидермиса. Субъективные ощущения: зуд, боль.

Баланопостит, баланит. Излюбленная локализация: головка полового члена. Субъективные ощущения: боль, жжение. Клинические симптомы: на головке полового члена и внутреннем листке крайней плоти — пустулы, эрозии; пятнисто-папулезные высыпания, диффузная эритема; белые бляшки, отек, язвы и трещины на крайней плоти (обычно у больных сахарным диабетом); выделения из полости крайней плоти.

«Повязочный» кандидоз. Возникает под окклюзионными и гипсовыми повязками или на спине у лежащих больных. Субъективные ощущения: зуд, боль, мокнутие под окклюзионной или гипсовой повязкой.

Кандидозный фолликулит. Локализация такая же, как у «повязочного» кандидоза. Субъективные ощущения: зуд. Клинические симптомы: изолированные мелкие папулы в устьях волосяных фолликулов

Пеленочный дерматит. Дерматит промежности у грудных детей. Локализация: ягодичы, внутренняя поверхность бедер, промежность. Может быть как первичным, так и вторичным. Субъективные ощущения: беспокойство ребенка, особенно при мочеиспускании, дефекации, смене подгузника. Клинические симптомы: эритема, отек, папулы, пустулы, эрозии, мокнутие. Очаг поражения окаймлен белым венчиком отслаивающегося эпидермиса.

Паронихия. Онихия. Субъективные ощущения: зуд, боль. Клинические симптомы: инфильтрация, гиперемия ногтевого валика, при надавливании на ногтевой валик появляется капля гноя, отсутствует эпонихий. Для онихии характерны буро-серый цвет, ломкость, разрушение ногтевой пластинки. Обычно проводят местную терапию (см. табл. 4.10).

При рецидивирующих кандидозных онихиях и паронихиях назначают общее лечение: нистатин, леворин, флуконазол, кетоконазол, эубиотики, витамины группы В, поливитамины.

Хронический, генерализованный (гранулематозный) кандидоз развивается на фоне истощающих заболеваний, длительной иммунодепрессивной терапии. У больных появляются округлые неправильных очертаний гиперемированные и инфильтрированные шелушащиеся пятна, которые превращаются в вегетирующие бляшки, покрытые корками, оставляющие рубцовую атрофию, а на волосистой части головы — стойкую алопецию. Сопровождается заболеваниями дыхательной системы, расстройствами ЖКТ. Такие формы требуют длительной антигрибковой терапии с периодической сменой препаратов (см. табл. 4.10).

В ряде случаев при кандидозе в результате выраженной дрожжевой сенсibilизации появляются аллергические высыпания — **кандидамикиды**. У пациентов возникают эритематозно-сквамозные отечные пятна, микровезикулы, возможны уртикарии и пузыри. Такие состояния часто развиваются на фоне приема антибиотиков и иммунодепрессивной терапии.

Возможные причины неэффективности противогрибковых средств: несоблюдение предписаний врача, выраженный иммунодефицит, взаимодействие системных противокандидозных препаратов с другими лекарственными средствами.

Профилактика. Назначение системных антимикотиков (нистатин, кетоконазол, итраконазол, тербинафин) при лечении антибиотиками, цитостатиками, кортикостероидами. Лечение сопутствующих заболеваний. Дезинфекция белья и посуды. Механизация и автоматизация плодоовощных производств.

4.4. Глубокие микозы

Возбудители глубоких микозов вызывают поражения кожи и внутренних органов. Такие заболевания, как кокцидиоидоз и гистоплазмоз, являются весьма контагиозными и вызывают тяжелые поражения кожи, слизистых оболочек и внутренних органов. Аспергиллез, мукороз, пенициллиоз, споротрихоз не относят к контагиозным глубоким микозам. Они вызываются условно-патогенными грибами и развиваются у лиц со сниженной иммунобиологической реактивностью. Указанные ниже глубокие микозы встречаются преимущественно в странах с тропическим и субтропическим климатом. В зонах с умеренным климатом некоторые глубокие микозы (споротрихоз, хромомикоз) встречаются весьма редко или не регистрируются (кокцидиоидоз, гистоплазмоз). Некоторые глубокие микозы (споротрихоз, криптококкоз, гистоплазмоз, кокцидиоидоз) тяжело протекают у больных в клинической стадии СПИДа. Миграция населения в тропические и субтропические зоны, активация туризма не исключают появления глубоких микозов в европейских зонах.

4.4.1. Мицетома

Определение. Мицетома (эумицетома, мадурская стопа, мадуromикоз, фикомицетома) — хроническое, медленно прогрессирующее неконтагиозное грибковое заболевание, при котором поражается кожа, подкожная клетчатка, фасции, мышцы, кости нижних конечностей и кожа туловища. Характерны отечность тканей, опухолевидные разрастания, наличие множества свищевых ходов с гнойным отделяемым.

Этиология. Возбудители: настоящие грибы, чаще *Pseudallescheria boydii*, *Madurella grisea*, *Madurella mycetomatis*.

Эпидемиология. Болеют преимущественно жители села (сельскохозяйственные рабочие) в странах с тропическим и субтропическим климатом. Развитию заболевания способствуют несоблюдение личной гигиены, хождение босиком, травмы кожи, недоедание и истощение. Пути передачи: очаги поражения возникают на местах травм с последующим инфицированием почвенными геофилами.

Клиника. Течение: недели, месяцы, годы. Излюбленная локализация: одностороннее поражение голени, стопы, кисти; изредка — туловища, предплечья, головы, бедра, ягодицы.

Клиническая картина характеризуется легкой болью, болезненностью при надавливании, лихорадкой. Первичный очаг — папула или узел в месте внедрения возбудителя. Конечность постепенно опухает и увеличивается в размере. Узел изъязвляется, из него выделяется гной. Вокруг свищевого отверстия образуются опухолевидные разрастания. Процесс распространяется на подлежащие ткани — фасции, мышцы, кости. Возможно увеличение регионарных лимфатических узлов. Старая мицетома состоит из рубцов и гнойных свищей. Конечность деформируется. При надавливании из свищей выделяется гной. Старые очаги — кольцевидные, т. к. заживление происходит с центра.

Диагностика. В мазке гноя обнаруживают предполагаемого возбудителя микоза, посев позволяет идентифицировать возбудителя. Гистопатологические исследования позволяют выявить псевдоэпителиоматозную гиперплазию эпидермиса, острое или хроническое гнойное воспаление, грануляционную ткань и соединительнотканную капсулу. На рентгенограммах костей видны множественные остеолитические очаги (полости), признаки периостита.

Лечение. Расширенное иссечение небольших очагов; ампутации и экзартикуляции нежелательны; кетоконазол или итраконазол внутрь (табл. 4.11). У больных с глубокими оппортунистическими микозами итраконазол применяется в дозе 200–400 мг/сут. Он менее токсичен, чем амфотерицин В, и превосходит последний по эффективности. У 92 % больных с болезнями крови оппортунистические инфекции, вызванные грибами рода *Candida*, *Aspergillus* и *Penicillium*, купировались итраконазолом в суточной дозе 200–400 мг в течение 15–20 дней.

Таблица 4.11

Принципы и методы антигрибковой терапии при глубоких микозах

Клиническая форма заболевания (возбудитель)	Препарат и схема применения
Кокцидиоидоз (<i>Coccidioides immitis</i>)	Амфотерицин В: взрослым — 0,6 мг/кг в сутки в/в капельно в течение 7 дней, далее 0,8 мг/кг через день Кетоконазол (низорал): взрослым — 0,4 г в сутки в течение 3–5 мес. Хирургическое лечение
Гистоплазмоз (<i>Histoplasma capsulatum</i>)	Амфотерицин В: взрослым — 0,6 мг/кг в сутки в/в в течение 7 дней, далее 0,8 мг/кг в/в через день Итраконазол: взрослым — 0,2 г внутрь 1 раз в сутки во время завтрака в течение 9 мес. При угрожающей жизни инфекции — по 0,2 г внутрь 3 раза в сутки в течение 3 дней, далее по 0,2 г 2 раза в сутки до излечения

Клиническая форма заболевания (возбудитель)	Препарат и схема применения
Криптококкоз (<i>Cryptococcus neoformans</i>)	Амфотерицин В: взрослым — 0,5–0,8 мг/кг в сутки в/в; отменяют после достижения эффекта Флуконазол: взрослым — 0,4 г внутрь 1 раз в сутки в течение 8–10 нед. Назначают препараты йода, витамины, сульфаниламиды, средства симптоматической терапии; местно — фунгицидные средства
Бластомикоз североамериканский (<i>Blastomyces dermatitidis</i>)	Амфотерицин В, низорал, нистатин, леворин (см. <i>Кандидоз</i> , хронические и гранулематозные формы), иногда хирургическое лечение; местно — фунгицидные средства (см. выше)
Бластомикоз южноамериканский (<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>)	Лечение см. <i>Кокцидиоидоз и гистоплазмоз</i>
Бластомикоз келоидный (<i>Glenospora loboi</i>)	Лечение хирургическое
Хромомикоз (<i>Hormodendrum compactum</i>)	Амфотерицин В, низорал (см. <i>Кокцидиоидоз</i>) Мелкие очаги удаляют хирургическим путем
Споротрихоз (<i>Sporotrichum schenckii</i>)	Амфотерицин В, низорал, леворин, нистатин, препараты йода (см. выше) Итраконазол: взрослым — 0,2 г внутрь 1 раз в сутки во время завтрака в течение 6 мес.
Аспергиллез (<i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Aspergillus flavus</i>)	При аллергической бронхолегочной форме и аспергилломе эффективность противогрибковых препаратов не доказана. При инвазивной, легочной и внелегочной формах применяют амфотерицин В, нистатин, леворин, низорал, итраконазол; местно — микосептин, ундециленаты. Методики применения см. выше
Мукороз (<i>Rhizopus spp.</i>)	Амфотерицин В (см. выше)
Пенициллиоз (<i>Penicillium crustaceum</i> , <i>Penicillium glaucum</i>)	Лечение см. <i>Аспергиллез</i>
Цефалоспориоз (<i>Cephalosporium acremonium</i>)	Нистатин, леворин (см. <i>Кандидоз</i> , хронические и гранулематозные формы), низорал (см. <i>Кокцидиоидоз</i>), препараты йода. Местно: фунгицидные средства. Хирургическое иссечение очагов поражения
Кладоспориоз (<i>Cladosporium trichoides</i> , <i>Cladosporium mansonii</i>)	Лечение (см. <i>Хромомикоз</i>). При поражении мозга — хирургическое радикальное иссечение очагов
Риноспоридиоз (<i>Rhinosporidium seabori</i>)	Хирургическое удаление или электрокоагуляция полипозных разрастаний. В/в вливания 5% раствора солюсурьмина, содержащего 5-основную сурьму и глюконовую кислоту или в/м инъекции 2% раствора эметина (дигидрохлорид алкалоида эметина, содержащегося в корне ипекакуаны)
Мицетомы (<i>Madurella mycetomi</i> , <i>Leptosphaeria senegalensis</i>)	Лечение этиотропное: амфотерицин В, амфоглюкамин, низорал, актинолизат, сульфаниламиды. Иногда хирургическое вмешательство

Профилактика. Ношение обуви, защищающей стопу от колючек и заноз, в эндемичных зонах, повышение санитарной культуры населения.

4.4.2. Хромомикоз

Определение. Хромомикоз (болезнь Педрозо, черный бластомикоз) — хроническая инфекция кожи и подкожной клетчатки, проявляющаяся бородавчатыми разрастаниями на голених и стопах, нередко сочетающаяся с поражением внутренних органов и костей.

Этиология. Возбудитель заболевания — грибы семейства *Dematiaceae*, относящиеся к почвенным и растительным сапрофитам: *Fonsecaea pedrosoi*, *Fonsecaea compacta*, *Phialophora verrucosa*, *Cladosporium carrionii*, *Rhinochrysiella aquaspersa*, *Botryomyces caespitosus*. Продуцируют меланин; их гифы и конидии имеют темную окраску.

Эпидемиология. Заболевание встречается в регионах с теплым влажным климатом в течение года. Наиболее подвержены возникновению заболевания сельскохозяйственные рабочие; шахтеры; жители тропиков и субтропиков, не носящие обувь. Заболевание не передается от человека к человеку.

Патогенез. Возбудитель проникает в организм через поврежденную кожу и распространяется по лимфатическим сосудам с элементами аутоинокуляции.

Клиника. Течение заболевания длительное, медленный рост очагов отмечается в течение ряда лет. Наблюдается одностороннее поражение голени, стопы, иногда кисти и области грудной клетки. Различают бугорковую, папилломатозно-язвенную и узловатую формы хромомикоза. В месте внедрения возбудителя появляется небольшой шелушащийся узел (бугорок), вокруг которого (через месяцы или годы) возникают новые подобные элементы. Очаг поражения имеет вид растущих бляшек с бородавчатой поверхностью и участками здоровой кожи. Бляшки разрешаются с центра и имеют кольцевидную форму. На их поверхности могут быть опухолевидные разрастания в виде цветной капусты, сидящие на ножке, пустулы, язвочки, «черные точки», кровоточащие грануляции. Очаги могут охватывать всю голень или стопу с признаками слоновости пораженной конечности.

Диагностика. Гистопатологические исследования позволяют обнаружить хроническую инфекционную гранулему с субкорнеальными и интрадермальными микроабсцессами, с характерными сферическими тельцами возбудителя, окруженными лейкоцитами, эпителиоидными и гигантскими клетками. В мазках гноя (экссудате, корках) видны сферические тельца (темные крупинки), гифы грибов. На среде Сабуро в течение 4–6 нед. вырастают полусферические бархатистые колонии, имеющие цвет от зеленого до черного.

Лечение. При лечении больных мелкие очаги иссекают. Назначают длительный прием итраконазола в дозе 200–600 мг/сут (не менее года), кетоконазола 400–800 мг/сут (см. табл. 4.11). Применяется термотерапия, противогрибковые мази.

Профилактика. Профилактика заключается в предупреждении травматизации кожного покрова при земляных и сельскохозяйственных работах.

4.4.3. Споротрихоз

Этиология. Споротрихоз — подостро или хронически протекающий глубокий микоз, поражающий кожу, подкожную клетчатку, лимфатическую систему и слизистые оболочки. Возможно поражение печени, почек, легких. Заболевание чаще спорадическое, однако возможны эпидемии.

Этиология. Возбудитель заболевания — диморфный гриб *Sporothrix schenckii*, обитающий в почве, на растениях и др. В тканях существует в виде овальных или сигарообразных дрожжевых клеток «челноков» или в виде их скоплений — астероидных тел.

Эпидемиология. Заболевание встречается в регионах с тропическим климатом. Угрожаемый контингент: цветоводы, садовники, сельхозработчие, лесники и др. Часто встречается у больных сахарным диабетом, алкоголизмом, ВИЧ-инфицированных, больных со злокачественными новообразованиями, лиц, получающих иммуносупрессивную терапию. Заражение происходит при глубокой травматизации кожи (колючки, шипы, занозы, осколки стекла) или вдыхании, аспирации и пероральном попадании инфицированного материала (висцеральный споротрихоз). Источником инфекции могут быть болеющие споротрихозом домашние животные, а также броненосцы (после их царапин).

Клиника. Инкубационный период в среднем составляет 2–3 нед после травмы кожи. Болевые ощущения и лихорадка не наблюдаются. Наиболее частая локализация споротрихозного шанкра у взрослых — тыл кисти или пальца с наличием лимфангита предплечья, у детей — лицо. При диссеминированной споротрихозной сыпи (узлы и язвы) ладони и подошвы не поражаются. Самоизлечение не наступает. Возможны частые рецидивы после полноценных курсов лечения. Для ВИЧ-инфицированных характерна торпидность к терапии.

Различают несколько форм споротрихоза:

- поверхностный кожный;
- локализованный подкожный (споротрихозный шанкр);
- лимфатический споротрихоидный;
- диссеминированный;
- сочетанный;
- споротрихиды.

Для поверхностного кожного споротрихоза характерны фолликулиты, акне, папулы, бляшки, веррукозные, папилломатозные или псориазиформные высыпания, язвы, корки; иногда — эритематозно-язвенные и папилломатозные поражения слизистых оболочек рта, носа, зева, гортани. При локализованном подкожном споротрихозе (споротрихозный шанкр) в месте травмы через несколько недель появляется папула, пустула или узел, которые спаиваются с окружающими тканями и изъязвляются. Элемент окружен розовой эритемой. Формируется споротрихозный шанкр — болезненная язва на плотном основании с неровными подрывными краями. Выявляется увеличение и воспаление регионарных лимфатических узлов. Лимфатический споротрихоидный споротрихоз (60 % случаев) возникает вследствие распространения инфекции из первичного очага (споротрихозного шанкра) по лимфатическим сосудам. По ходу дренирующего лимфатического сосуда выявляется плотный толстый тяж с множественными узлами, узелками, которые впоследствии изъязвляются. Диссеминированный споротрихоз развивается вследствие распространения инфекции гематогенным путем. Поражаются кожа (множественные узлы, язвы, корки), суставы, глаза, мозговые обо-

лочки, различные внутренние органы. В ряде случаев споротрихоза наблюдаются споротрихиды в виде аллергических сыпей.

Диагностика. При микроскопии мазков материала из очагов поражения обнаруживаются сигарообразные клетки. При гистопатологическом исследовании обнаруживается гранулематозное воспаление. Сигарообразные клетки в материале из очагов поражения можно выявить только у больных с иммунодефицитами. Для посева используют биопсийный материал. В культуре (температура 24 °С) вырастает бархатистая белая, затем чернеющая колония с тонким мицелием и овальными конидиями; при температуре 37 °С грибы проходят дрожжевую фазу, образуя колонии мягкой консистенции, гладкие, желтоватые.

Лечение. При лечении пациентов применяют препараты йода внутрь (3–4 г/сут), итраконазол (200–600 мг/сут), флуконазол (200–400 мг/сут) или кетоконазол (400–800 мг/сут). Амфотерицин В назначают при диссеминированном споротрихозе и в случаях поражений легких (см. табл. 4.11).

Профилактика. Профилактика заключается в предупреждении травматизации кожного покрова.

4.4.4. Криптококкоз

Этиология. Криптококкоз — системный микоз, который начинается с поражения легких и последующей гематогенной диссеминации инфекции в мозг и мозговые оболочки, лимфатическую и костную системы, у некоторых больных — в кожу и слизистые оболочки. У ВИЧ-инфицированных криптококкоз (криптококковый менингит) — наиболее частый из глубоких микозов.

Этиология. Возбудитель заболевания — дрожжевой гриб *Cryptococcus neoformans*, являющийся сапрофитом, находится в почве и помете птиц. Болеют человек и домашние животные. Растет на средах, которые применяют для культуральной диагностики кандидозов и дерматофитий.

Эпидемиология. К предрасполагающим факторам заболевания относятся ВИЧ-инфекция, сахарный диабет, лимфосаркомы, лимфогранулематоз, саркоидоз, трансплантация органов, иммунодепрессивная терапия.

Основной путь передачи — воздушно-пылевой путь. Механическими переносчиками инфекции являются голуби, попугайчики, канарейки и др.

Клиника. Без лечения процесс принимает хроническое течение и может протекать годами. 50 % больных погибают от менингоэнцефалитов.

Излюбленная локализация: у ВИЧ-инфицированных поражаются преимущественно лицо и волосистая часть головы, у небольшой части больных наблюдаются узловато-язвенные поражения слизистой оболочки рта. Для клинической картины характерны различные элементы кожной сыпи: папулы, узлы, язвы, корки, под корками папилломатозное разрастания и мелкие пустулы; бляшки с серозно-гнойным отделяемым, в центре которых формируется мягкий рубец. Возможны угревидные элементы, герпетиформные и везикулезные высыпания, флегмоны. Кроме мозговых оболочек, легких и кожи могут поражаться костный мозг, слизистые оболочки мочевых путей и половых органов, предстательная железа. Выявляется гепатоспленомегалия. Поражения легких клинически и рентгенологически напоминают туберкулез, абсцедирующую пневмонию с перфорацией грудной клетки и образованием свищей.

Диагностика. При микроскопии мазков-отпечатков с биопсийного материала или соскоба из очага поражения, обработанных калия гидроксидом, определяется *Cryptococcus neoformans*. При гистопатологическом исследовании обнаруживают скопления возбудителей, окруженных желатиноподобной капсулой, или признаки гранулематозного воспаления с небольшим числом возбудителя. В легких — казеозный и гнойный распад очагов, некроз бронхиальных лимфатических узлов.

Для посева обычно используют СМЖ или биоптат кожи. В культуре возбудитель имеет дрожжевую или мицелиальную форму с круглыми, овальными или грушевидными конидиями. Исследуют также костный мозг, мокроту, мочу, секрет предстательной железы, кровь. В СМЖ выявляется лимфоцитоз, повышенный белок, сниженный уровень глюкозы. При микроскопии у значительной части больных обнаруживают инкапсулированные дрожжевые клетки. Определяют антигены *Cryptococcus neoformans* в СМЖ, сыворотке крови, моче для оценки прогноза и эффективности лечения.

Лечение. При развитии менингита назначают амфотерицин В в течение 2–6 нед. в зависимости от тяжести состояния или флуконазол. При кожных формах применяют флуконазол в дозе 200–400 мг/сут внутрь или итраконазол 400 мг/сут внутрь. ВИЧ-инфицированным назначают постоянный прием флуконазола в дозе 200–400 мг/сут или итраконазола 200–400 мг/сут внутрь (см. табл. 4.11).

4.4.5. Гистоплазмоз

Определение. Гистоплазмоз (ретикулоэндотелиальный цитомикоз) — глубокий системный микоз, который начинается с первичного инфицирования и поражения легких. При гематогенной диссеминации возбудитель попадает в слизистые оболочки, кожу, печень, селезенку и костный мозг. Заболевание относится к группе опасных глубоких микозов.

Этиология. Возбудитель заболевания — *Histoplasma capsulatum*, в Африке — *Histoplasma capsulatum var. duboisii*. Гриб диморфный; сапрофит красных подзолистых почв, богатых органическими веществами, содержится в помете птиц и летучих мышей.

Эпидемиология. Предрасполагающими факторами являются иммунодефицит (ВИЧ-инфекция, трансплантация органов, химиотерапия, гемобластозы), старческий возраст. Путь передачи — воздушно-пылевой; при вдыхании пыли, содержащей споры гриба.

Клиника. При легочном неосложненном гистоплазмозе выздоровление обычно наступает самостоятельно. При хронических формах кавернозного легочного и диссеминированного гистоплазмоза летальность у пациентов, не получающих лечения, достигает 80 %. В ряде случаев при тяжелых формах требуется постоянный прием системных антимикотиков. Излюбленная локализация: лицо, конечности, туловище, слизистые оболочки (узлы, вегетации, болезненные язвы, поражающие мягкое нёбо, ротоглотку, надгортанник, преддверие носа). Для острого легочного гистоплазмоза характерен гриппоподобный синдром, который может сопровождаться узловатой эритемой или многоформной экссудативной эритемой. При диссеминированном гистоплазмозе у ВИЧ-инфицированных может развиваться сепсис, недостаточность надпочечников, диарея, боль в животе.

При преимущественно кожной форме гистоплазмоза наблюдаются красные папулы и узлы (ороговевающие или некротизирующиеся), эритематозные пятна, фол-

ликулиты, иногда — пустулезные или угревидные элементы, бляшки (покрытые вегетациями), панникулит, эритродермия. При поражении надпочечников — диффузная гиперпигментация в результате надпочечниковой недостаточности.

Диагностика. При микроскопии возбудитель обнаруживается в окрашенных по Гимзе мазках-отпечатках с биопсийного материала, в мазках мокроты и костного мозга. Для посева используют кровь, мочу, костный мозг, биоптаты кожи, слизистой оболочки, печени, лимфатических узлов, легкого. Для постановки диагноза, оценки результатов лечения и предсказания рецидивов используют определение антигенов *Histoplasma capsulatum* в сыворотке больных. Для выявления антител к *Histoplasma capsulatum* в сыворотке применяют метод иммунодиффузии и РСК. При диссеминированном гистоплазмозе в пунктате костного мозга обнаруживают возбудителя.

Лечение. В тяжелых случаях и при развитии менингита применяют амфотерицин В внутривенно. При более легких формах — итраконазол в дозе 400 мг/сут или флуконазол 800 мг/сут внутрь в течение 12 нед. (см. табл. 4.11). ВИЧ-инфицированным назначают постоянный прием итраконазола или флуконазола.

4.4.6. Североамериканский бластомикоз

Определение. Североамериканский бластомикоз — хронический глубокий микоз, протекающий с образованием в коже, подкожной клетчатке, в легких и других внутренних органах гнойных, гранулематозных очагов.

Этиология. Возбудитель заболевания — природный сапрофит, диморфный гриб *Blastomyces dermatitidis* Gilchrest, размножающийся почкованием, в тканях имеющий вид дрожжевых клеток.

Эпидемиология. Предрасполагающими факторами являются нарушения клеточного иммунитета, ВИЧ-инфекция (диссеминированная форма североамериканского бластомикоза). Пути передачи: воздушно-пылевой и контактный (при повреждении кожи и внедрении в этот участок возбудителя). Чаще болеют люди, работающие в сельском хозяйстве.

Клиника. Первичная легочная инфекция протекает бессимптомно. Высыпания на коже чаще появляются одновременно с легочной инфекцией; могут поражаться кости, предстательная железа, мозговые оболочки, надпочечники, печень. Наблюдается симметричное поражение туловища, реже — лица, кистей, предплечий, нередко диагностируются множественные очаги. При контактном заражении очаг локализуется в месте внедрения возбудителя. Первичная легочная инфекция обычно протекает бессимптомно, в некоторых случаях может сопровождаться гриппоподобным синдромом или напоминает пневмонию. Наиболее частые кожные проявления: узловатая эритема, многоформная экссудативная эритема.

Диссеминированная инфекция в начальных стадиях проявляется в виде папулезно-пустулезных элементов, далее длительно протекает в виде хронического папилломатозно-язвенного поражения с последующим образованием рубца, имеющего вид географической карты. У 25 % больных поражается слизистая оболочка рта и носа, иногда — гортани. Поражение легких напоминает туберкулез, абсцедирующую пневмонию, вплоть до перфорации грудной клетки. Поражения костно-суставной системы протекают в виде остеомиелитов с образованием свищей, подкожных абсцессов, гнойных артритов. Нередко развивается простатит и эпидидимит.

Диагностика. В мазках гноя и мокроты обнаруживают почкующиеся клетки с толстой двухконтурной стенкой, соединенные широкой перемычкой. Для посева используют мокроту, гной, секрет предстательной железы, биопсийный материал. Патоморфологические изменения кожи характеризуются псевдоэпителиоматозной гиперплазией эпидермиса с признаками специфической гранулемы. В микроабсцессах дермы выявляют почкующиеся клетки возбудителя. Определяют антигены к *Blastomyces dermatitidis*.

Лечение. При осложнениях менингитом или респираторным дистресс-синдромом у взрослых пациентов назначают амфотерицин В внутривенно, итраконазол в дозе 200–400 мг/сут (прием не менее 2 мес.) или кетоконазол 800 мг/сутки (см. табл. 4.11).

4.4.7. Южноамериканский бластомикоз

Определение. Южноамериканский бластомикоз (бразильский бластомикоз, паракокцидиоидоз) — глубокий системный микоз с хроническим прогрессирующим течением, вовлечением в процесс слизистых оболочек щек, носа, кожи, лимфатических узлов, различных внутренних органов (легкие, печень, желудок, селезенка).

Этиология. Возбудитель заболевания — *Paracoccidioides brasiliensis*, сапрофит растений и почвы.

Эпидемиология. Угрожаемый контингент — жители сельской местности. Путь заражения — контактно-бытовой. Заражение происходит при различных повреждениях слизистой оболочки рта во время чистки зубов веточкой растений. От человека к человеку заболевание не передается.

Клиника. Без лечения больной погибает в течение 3 лет.

Обычно язвенным процессом поражаются слизистые оболочки рта и носа (реже — конъюнктивы и прямой кишки), лимфатические узлы. Язвенный процесс может привести к разрушению языка, голосовых связок. При переходе на кожу образуются папулы, пустулы, серпигинозные папилломатозные язвы. В процесс вовлекаются лимфатические узлы, селезенка и легкие. Лимфатические узлы могут нагнаиваться, образуя свищи, в отделяемом из которых обнаруживаются грибы. При гематогенной диссеминации поражаются кости, легкие.

Диагностика. Лабораторная диагностика основывается на обнаружении в патологическом материале возбудителя при внутрибрюшинном его введении мышам, с последующей микроскопической и гистологической идентификацией *Paracoccidioides brasiliensis*.

Лечение. В лечение больных применяют амфотерицин В внутривенно, итраконазол и кетоконазол внутрь (см. табл. 4.11).

Профилактика. Профилактика основана на санитарно-просветительной работе среди населения.

4.4.8. Бластомикоз келоидный

Определение. Бластомикоз келоидный — хронический глубокий очаговый микоз кожи, для которого характерно образование в местах поражения келоидных рубцов.

Этиология. Возбудитель заболевания — гриб *Glenosporrella lobio*, который по строению близок к *Blastomyces dermatitidis*. Во внешней среде не обнаружен.

Эпидемиология. Заболевание встречается у рабочих, добывающих каучук в долине реки Амазонки, и передается при травмах, укусах змей, насекомых.

Клиника. Течение длительное (годы), доброкачественное, без нарушения общего состояния. Ограниченные высыпания могут быть на коже лица, ушных раковин, предплечий, голеней. В участках поражения выявляются бугорки красно-фиолетового цвета, покрытые корочками, бородавчатые, болезненные и келоидоподобные образования светло-коричневого цвета, склонные к слиянию. Лимфатические узлы в процессе не вовлекаются.

Диагностика. Лабораторные методы исследования основываются на обнаружении в патологическом материале округлых (овальных) почкующихся дрожжевых клеток с двухконтурной оболочкой. При температуре 25 °С регистрируется рост белых бархатистых колоний с септированным мицелием, эллипсоидными артроспорами. Патоморфологически обнаруживается инфекционная гранулема с элементами гриба; по строению сходна с акне-келоидом.

Лечение. Лечение — хирургическое (иссечение келоидных рубцов и бородавчатых разрастаний).

Профилактика. Повышение санитарно-медицинских знаний работающих.

4.4.9. Кокцидиоидоз

Определение. Кокцидиоидоз — глубокий эндемический системный микоз, протекающий с первичным поражением легких и заканчивающийся в большинстве случаев аутосанацией. У части лиц инфекция распространяется гематогенным путем в кожу, кости, мозговые оболочки, легкие, где возникают множественные очаги хронического гранулематозного воспаления. Относится к группе опасных микозов.

Этиология. Возбудитель заболевания — диморфный гриб *Coccidioides immitis*, обитает в почве в виде мицелия.

Эпидемиология. Предрасполагающие факторы: лица цветной расы; беременность, иммуносупрессивная терапия, ВИЧ-инфекция. Пути передачи: воздушно-пылевой и контактный. Воздушно-пылевой путь передачи реализуется при вдыхании вместе с пылью, содержащей артроспоры гриба, развивается первичная легочная инфекция. При контактном пути передачи возбудитель через поврежденную кожу проникает в организм; реализуется редко.

Клиника. У 60 % зараженных заболевание протекает бессимптомно и наступает аутосанация. Диссеминированный кокцидиоидоз обычно возникает при нарушениях иммунитета, преимущественно у ВИЧ-инфицированных. Наиболее опасно в прогностическом плане поражение мозговых оболочек. Кожные проявления наблюдаются в области промежности, крестцово-копчиковой области, на ягодицах, задней поверхности шеи, лице, подкрыльцовых ямках. У больных встречается распространенная эритема, кореподобная сыпь, крапивница, узловатая эритема, полиморфная экссудативная эритема. Диагностируются папулы, пустулы, бляшки, узлы, абсцессы, флегмона, множественные свищи, язвы, бородавчатые разрастания, гранулемы, рубцы. Первичное поражение кожи наблюдается весьма редко и проявляется узлами и изъязвлениями, лимфангитом и регионарным лимфаденитом.

Острый легочный кокцидиоидоз протекает в виде гриппоподобного синдрома, бронхита, пневмонии, активного туберкулеза. При диссеминированном кокцидиоидозе

дозе наблюдаются поражения костной системы (остеомиелиты, натечные абсцессы), нервной системы (менингит).

Диагностика. При микроскопии мокроты или гноя обнаруживают сферулы возбудителя. Патоморфологические изменения кожи характеризуются гранулематозным воспалением. В тканях находят сферулы — крупные круглые спорангии гриба, заполненные спорами. Посев проводят на среду Сабуро; используют гной или биопсийный материал.

Лечение. В тяжелых случаях заболевания применяют амфотерицин В внутривенно, при более легком течении — флуконазол или итраконазол (см. табл. 4.11). Особенно антимикотики показаны ВИЧ-инфицированным. При менингите нередко назначается пожизненный прием антимикотиков.

Профилактика. Профилактика заключается в приеме противогрибковых средств в эндемичных очагах.

4.4.10. Аспергиллез

Определение. Аспергиллез — микотическое поражение кожи, слизистых оболочек, уха, глаза, легких, других внутренних органов, вызванное аспергиллами.

Этиология. Возбудители заболевания — сапрофиты почвы и растений, грибы *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* и некоторые другие.

Эпидемиология. Носителями аспергилл могут быть домашние животные и некоторые птицы (например, голуби). Выявляются в воздухе и пыли помещений на производствах, где аспергиллы используются в качестве продуцентов ферментов, некоторых органических кислот и др.

Заболевание чаще развивается при снижении иммунобиологической реактивности организма, тяжелых инфекциях (туберкулез), онкозаболеваниях (рак легкого). Пути передачи: ингаляторный, реже контактный, через поврежденную кожу.

Клиника. Течение заболевания хроническое. В отсутствие лечения развиваются тяжелые поражения легких, печени, почек. Излюбленная локализация: наружный слуховой проход, кожа ягодиц, ногтевые пластинки, рогавица. Кожные проявления разнообразны. Могут протекать в виде дерматита, опрелости, везикулезной, папулезной сыпи, эритродермии, хронических язвенных и абсцедирующих пиодермий. Иногда поражаются ногтевые пластинки. Бронхолегочная форма напоминает бронхит, пневмонию, туберкулез легких или осложняет течение туберкулеза, рака легкого. Встречаются аспергиллезные отиты, поражения рогавицы (вплоть до паноптальмита), придаточных полостей носа.

Диагностика. Диагностика основывается на выявлении спор и мицелия гриба в патологическом материале с дальнейшим выделением чистой культуры возбудителя. При гистологических исследованиях обнаруживаются некроз тканей, грануляции с гистиоцитами, фибробластами, гигантскими и эпителиоидными клетками (гранулема инородного тела).

Лечение. При поверхностных поражениях кожи применяют местные антимикотики, фунгицидные жидкости. При висцеральном аспергиллезе — амфотерицин В, итраконазол, средства общеукрепляющей терапии (см. табл. 4.11). Аспергилломы легких: лечение хирургическое.

Профилактика. Для профилактики заболевания применяют средства защиты у работающих на вредных производствах.

4.4.11. Пневмоцистоз

Определение. Пневмоцистоз — инфекционное заболевание, вызываемое *Pneumocystis carinii*, развивается у лиц с иммунодефицитами и проявляется симптомами пневмонии.

Этиология. Возбудитель болезни *Pneumocystis carinii* первоначально по морфологическим признакам была отнесена к типу простейших, но последние достижения молекулярной биологии позволили филогенетически отнести данный возбудитель к семейству *Saccharomycetaceae*, отряду *Endomyceyales*, типу *Ascomycota*, царству *Fungi*.

Эпидемиология. Источником инфекции являются человек и теплокровные животные. Механизм передачи — аэрозольный, который реализуется воздушно-капельным и воздушно-пылевым путями.

Установлено, что от 1 до 10 % здоровых лиц являются носителями пневмоцист, которые заселяют легкие с раннего детства.

Клиника. Клинические признаки пневмоцистоза наблюдаются чаще всего у детей с явлениями иммунодефицита в возрасте до 1 года, а также у иммуноскомпрометированных лиц (больные в терминальной стадии ВИЧ, а также пациенты, получающие иммуносупрессивные препараты и длительно находящиеся на глюкокортикостероидной терапии). У больных СПИДом пневмоцистоз является одной из самых распространенных оппортунистических инфекций (более 80 %) и в отсутствие лечения в большинстве случаев приводит к летальному исходу. Заболевание начинается постепенно: снижается аппетит, появляется цианоз носогубного треугольника, вялость, легкое покашливание. Учитывая морфологические изменения при манифестном течении, выделяют три стадии поражения легких: отечная, ателектатическая, эмфизематозная.

Для отечной стадии (длительность 1–1,5 нед.) типичны нарастание интоксикации, расширение передневерхних отделов грудной клетки, тимпанический звук при сравнительной перкуссии, учащение дыхания до 50 в минуту. Рентгенологически в обоих легких выявляются симметричные мелкоочаговые тени, по форме напоминающие крылья бабочки.

Ателектатическая стадия (длительность 1,5–4 нед.) характеризуется ярко выраженной клиникой интерстициальной пневмонии: дыхание учащено до 150 в минуту, появляется коклюшеподобный кашель, нередко сопровождающийся выделением пенной мокроты, одышка. При аускультации дыхание жесткое, местами ослабленное, иногда отмечаются среднепузырчатые хрипы. Рентгенологически в легких определяются обильные очаговые тени, сливающиеся в крупные уплотнения, перемежающиеся с участками вздутия.

В эмфизематозную стадию (длительность более 4 нед.) общее состояние больного улучшается: дыхание урежается, уменьшается одышка, менее выражено вздутие грудной клетки. Рентгенологически определяются субплеврально расположенные лобулярные вздутия.

Лечение. Основными препаратами для лечения пневмоцистных пневмоний являются триметоприм/сульфаметоксазол и пентамидина диизотионат. Триметоприм/сульфаметоксазол, являясь по химической структуре аналогом парааминобензойной кислоты, конкурентно ингибирует фермент возбудителя, ответственный за синтез дигидрофолиевой кислоты — предшественника фолиевой кислоты, которая является одним из важнейших факторов жизнедеятельности *Pneumocystis carinii*. Пентамидина диизотионат подавляет систему репродукции пневмоцист.

Триметоприм/сульфаметоксазол назначают перорально или внутривенно (20 мг/кг триметоприма и 100 мг/кг сульфаметоксазола в сутки в течение 2 нед., на максимальный срок 1 мес.). Данный препарат хорошо переносится больными и предпочтителен при назначении пациентам со СПИДом. Пентамидин вводят внутримышечно или внутривенно (медленно, на протяжении 1–2 ч в 100 мл 5% раствора глюкозы) в дозе 4 мг/кг в сутки в течение 2–3 нед. При его использовании приблизительно у 5 % больных наблюдаются инфильтраты в месте инъекций, нарушения функции печени и азотемия, гипокальциемия, гипо- или гипергликемия. В то же время сочетанное использование триметоприм/сульфаметоксазола и пентамидина не увеличивает эффективности терапии, а усиливает токсичность последнего.

При пневмоцистозе могут также использоваться сочетания таких препаратов, как клиндамицин (по 900 мг внутрь 4 раза в сутки) и примахин (30 мг внутрь 1 раз в сутки) в течение 21 дня. Клиндамицин хорошо всасывается из ЖКТ. Однако необходимо учитывать, что прием пищи замедляет его всасывание, в связи с чем принимать препарат рекомендуется за 2 ч до еды. При почечно-печеночной недостаточности суточную дозу клиндамицина следует уменьшать на $\frac{1}{3}$ или на $\frac{1}{2}$ от обычной в зависимости от степени нарушения функции органов и удлинять интервал между введениями. При приеме клиндамицина могут наблюдаться нарушения ЖКТ (тошнота, боль в животе, понос). Возможно развитие псевдомембранозного колита, лейкопении, тромбоцитопении, аллергических реакций (крапивница, эксфолиативный дерматит, ангионевротический отек, анафилактический шок). При быстром введении описано развитие кардиоваскулярных расстройств (коллапс), нарушение дыхания.

При тяжелом течении пневмоцистоза сочетание клиндамицина с примахином назначают в тех же дозах и с той же длительностью, но препараты вводят внутривенно.

У больных СПИДом для лечения пневмоцистной пневмонии в последнее время все шире применяется α -дифторметилорнитин. Данный препарат малотоксичен, хорошо переносится, обладает иммуномодулирующим свойством, к тому же блокирует репликацию ЦМВ и ретровирусов. Препарат назначают в дозе 6 г на 1 м² поверхности тела в сутки в 3 приема в течение 8 нед. В среднем через 4 дня после начала терапии при благоприятном течении заболевания состояние пациента начинает улучшаться. Через 3–4 нед. у 20–25 % больных пневмоцисты не обнаруживаются.

4.4.12. Мукороз

Определение. Мукороз — глубокий хронический плесневый микоз, при котором поражаются кожа, подкожная клетчатка, уши, глаза и внутренние органы (бронхолегочная система, печень, почки, ЖКТ, ЦНС).

Этиология. Возбудитель — грибы рода *Mucor*, семейства *Mucoraceae*. Широко распространены в природе, на продуктах питания, в воздухе.

Эпидемиология. Заболевание чаще развивается у больных тяжелыми формами диабета; у сборщиков апельсинов. Путь передачи — в основном, аэрогенный.

Клиника. Течение заболевания — хроническое. Поражаются различные участки кожного покрова, с вовлечением подкожной клетчатки; ногтевые пластинки и околоногтевые валики кистей. Кожные проявления имеют вид хронических язвенных пиодермий, наружных отитов. Микотические поражения легких возникают при пневмониях на фоне лечения антибиотиками. Встречаются мукорозные поражения

ЛОР-органов, ЖКТ, а также тяжелые менингоэнцефалиты вследствие распространения процесса с придаточных пазух носа. Указанные симптомы характерны для лиц с тяжелыми формами диабета.

Диагностика. Диагностика основывается на обнаружении в патологическом материале возбудителя и выделении культуры гриба.

Гистологически обнаруживается гнойно-некротическое воспаление, пролиферация сосудов, приводящих к тромбозу; в дерме — лейкоцитарная и лимфоцитарная инфильтрация, повышенный процент эозинофилов.

Лечение. При поверхностных поражениях кожи применяют местные антимикотики, фунгицидные жидкости (см. табл. 4.11). При висцеральном мукорозе: амфотерицин В, итраконазол, средства общеукрепляющей терапии. При мукорозе легких — хирургическая тактика.

Профилактика. Профилактика заключается в рациональном применении антибиотиков у больных диабетом. Важное значение имеет профессиональный отбор, своевременное лечение онихий и паронихий у работающих на сборке апельсинов.

4.4.13. Пенициллиоз

Определение. Пенициллиоз — поражение ногтей, слизистых оболочек, внутренних органов, вызванное плесневыми грибами рода *Penicillium*. Заболевание неконтагиозно.

Этиология. Возбудитель заболевания — сапрофиты кожи и слизистых оболочек человека. Наиболее патогенными являются *Penicillium crustaceum* Fries, *Penicillium glaucum* Link.

Эпидемиология. В развитии пенициллиоза большое значение имеет снижение защитных сил организма; работа, связанная с нахождением в овощехранилищах, производством сыров, антибиотиков. Пути заражения: воздушно-пылевой или контактно-бытовой, при травме кожи и слизистых оболочек.

Клиника. Течение заболевания — хроническое, на фоне тяжелого общего заболевания при нерациональной антибиотикотерапии. Поражаются кожа и слизистые оболочки, редко — бронхолегочный аппарат, головной мозг. Диагностируются дерматиты, экземы, хронические язвенные процессы, наружные отиты. Возможны поражения слизистых оболочек, бронхолегочного аппарата, внутренних органов, развитие абсцесса мозга, мицетомы.

Диагностика. Диагностика основывается на обнаружении в гное, мокроте, пунктатах, чешуйках и соскобах кожи, ногтей, слизистых оболочек, наружных слуховых проходов септированного мицелия с характерным спороношением. Гистологически обнаруживается некротическое гранулематозное воспаление, абсцессы, каверны, окруженные зоной некробиоза с нитями гриба; наличие эпителиоидных, иногда гигантских клеток.

Лечение см. разд. 4.4.10 и 4.4.12 (см. табл. 4.11).

Профилактика. Профилактика заключается в регулярной дезинфекции. Эффективна приточно-вытяжная вентиляция овощехранилищ, помещений, связанных с производством сыров, антибиотиков (группа пенициллинов).

4.4.14. Цефалоспориоз

Определение. Цефалоспориоз — глубокий микоз кожи, слизистых оболочек, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов.

Этиология. Возбудитель заболевания — природные сапрофиты, грибы рода *Cephalosporium*, чаще встречается *Cephalosporium acremonium* Corda.

Эпидемиология. Заболевание развивается при травмах кожи, у лиц со сниженным иммунитетом. Путь передачи — контактно-бытовой, при травме кожи и слизистых оболочек.

Клиника. Течение заболевания — хроническое. Поражаются кожа и слизистые оболочки.

Кожные поражения напоминают дерматиты, пиодермии, везикулезно-пустулезные элементы, эрозивно-язвенные или глубокие очаги типа гумм, язвенно-вегетирующих, абсцедирующих элементов, мицетомы — (мадурской стопы). Висцеральные поражения сопровождаются, как правило, септикопиемией.

Диагностика. Диагностика основывается на получении культуры гриба в патологическом материале, выделении его ретрокультуры, внутрибрюшинном заражении лабораторных животных. При гистологических исследованиях характерной картины не выявляется.

Лечение. В лечение больных применяют йодистый калий в нарастающих дозировках внутрь, пероральные антимикотики (итраконазол, кетоконазол). Возможна хирургическая тактика. Местно: антимикотики, фунгицидные красители (см. табл. 4.11).

Профилактика. Профилактика основывается на борьбе с микротравматизмом в сельском хозяйстве и при земляных работах.

4.4.15. Кладоспориоз

Определение. Кладоспориоз — глубокий системный микоз с преимущественным поражением ЦНС (чаще — головного мозга), а также кожных покровов.

Этиология. Возбудитель кладоспориоза — почвенные и растительные сапрофиты *Cladosporium trichoides*, *Cladosporium mansonii* и др. Гриб нейротропный.

Эпидемиология. Предрасполагающие факторы и пути передачи неизвестны. Заболевание неконтагиозно. Регистрируются спорадические случаи.

Клиника. Течение заболевания хроническое, прогрессивное. При поражении мозга прогноз неблагоприятный. Излюбленная локализация — ЦНС (преимущественно, головной мозг), реже — кожа. Клиническая картина характеризуется поверхностными поражениями кожи (эпидермиса), которые протекают в виде кладоспориоза, кератомикоза ладонного. Характерна головная боль, сонливость, апатия, лихорадка, гипертензия связанные с множественными абсцессами мозга. Встречаются инкапсулированные абсцессы легких.

Диагностика. Диагностика основывается на обнаружении в тканях возбудителя (пигментированные коричневые нити, распадающиеся на споры в виде цепочек), выделении его культуры.

Гистологически в веществе мозга выявляются инкапсулированные очаги с признаками специфического воспаления с сегментированными ветвящимися нитями гриба.

Лечение. Лечение при кожных проявлениях см. разд. 4.4.2 (см. табл. 4.11). Абсцессы мозга — лечение хирургическое.

Профилактика неясна.

4.4.16. Риноспоридиоз

Определение. Риноспоридиоз — хронический глубокий микоз, встречающийся преимущественно в странах с жарким климатом.

Этиология. Возбудитель заболевания — *Rhinosporidium seeberi*.

Эпидемиология. Заболевание выявляется у лиц, работающих на рисовых полях и водоемах, которые загрязнены птицами, болеющими риноспоридиозом.

Клиника. Течение, как правило, хроническое. Излюбленная локализация: слизистая оболочка носа, влагалища, конъюнктивы, прилегающие участки кожи. В местах преимущественной локализации развиваются папилломатозные и полипозные разрастания в виде малины или цветной капусты, покрытые вязкими слизистыми массами. Характерна обильная васкуляризация образований, их легкая травматизация и кровоточивость. Полипы могут достигать больших размеров. Для кожных поражений характерны веррукозные гиперкератотические разрастания.

Диагностика. Диагностика основывается на выявлении в патологическом материале возбудителя.

При гистологических исследованиях определяются капиллярная гранулема, явления некроза, выраженный инфильтрат из лейкоцитов, эозинофилов, гистцитов и ретикулярных клеток.

Лечение. Лечение хирургическое — удаление или электрокоагуляция полипозных разрастаний. Внутривенные вливания 5% раствора солюсурьмина.

Профилактика — не разработана.

4.5. Себорейный дерматит и перхоть

Себорейный дерматит

Определение. Себорейный дерматит — хронический дерматоз, проявляющийся воспалением кожи в себорейных участках, ее шелушением и наличием жирных желтоватых чешуек, корок на поверхности очагов.

Эпидемиология. Популяционная частота среди взрослых достигает 5 %, а у больных СПИДом себорейный дерматит встречается в 40–80 % случаев. У детей себорейный дерматит может возникнуть на первом месяце жизни, поражая естественные складки кожи и выходя за их пределы, волосистую часть головы; в ряде случаев протекает с нарушением общего состояния ребенка.

Факторы, способствующие возникновению себорейного дерматита:

- у взрослых: генетическая предрасположенность; себорея в результате нарушения баланса андрогенов/эстрогенов; гипоталамический синдром; заболевания ЖКТ, гепатобилиарной сферы, толстого кишечника; вегетоневроз, стрессовые ситуации; паркинсонизм, постинфарктное состояние; микробная флора кожи

(коринебактерии акне, стафилококки), *Pityrosporum ovale*, фокальная инфекция; ВИЧ-инфекция;

- у детей: иммунодефицитные состояния, сенсибилизирующее влияние пиококковой и дрожжевой инфекции, передача гормонов от матери, нарушение обмена веществ и витаминного баланса.

Клиника. У взрослых при себорейном дерматите возникают эритематозные пятна с нерезкими границами; бляшки, покрытые жирными, гиперкератотическими чешуйками серовато-желтого цвета на волосистой части головы, в области бровей, век (блефарит), рта, нососечных и носогубных складок, разгибательных поверхностей верхних конечностей. У больных СПИДом очаги на лице могут принимать форму бабочки, распространяться на весь кожный покров, образуя диффузные зудящие бляшки, напоминающие фолликулярную экзему. Универсальное поражение кожи свидетельствует о плохом прогнозе.

У детей при тяжелом течении себорейный дерматит может занимать до $\frac{2}{3}$ кожного покрова, начинаясь с поражения заушных, шейных, подмышечных, пахово-бедренных складок в виде яркой гиперемии, мацерации эпидермиса, мокнутия, трещин. За пределами складок наблюдается гиперемия, инфильтрация, отрубевидное шелушение кожи. На волосистой части головы жирные чешуйки образуют корковые наслоения. Нередко общее состояние детей нарушается, развиваются диспептические расстройства, гипохромная анемия, гипоальбуминемия, диспротеинемия. При легкой форме себорейного дерматита общее состояние ребенка не страдает. Кожный процесс ограничен поражением естественных складок в виде гиперемии, умеренной инфильтрации и макулопапулезных элементов.

Перхоть

Определение. Перхоть — это поражение волосистой части головы; у лысых людей не бывает перхоти. Перхоть характеризуется образованием на невоспаленной коже мелких чешуек, легко отделяющихся от кожного покрова, и зудом.

Этиология. Большинство клиницистов перхоть рассматривается как инфекционное заболевание, которое вызывается сапрофитным микроорганизмом *Pityrosporum ovale* и развивается вследствие снижения бактерицидных свойств кожной мантии, при себорее у лиц с пониженным питанием, гиповитаминозами, заболеваниями ЖКТ, нервно-психическими расстройствами, при дефиците цинка и др. В этих условиях возбудитель приобретает патогенные свойства и, размножаясь, вызывает обильное образование паракератотических чешуек (перхоть), их склеивание, желтоватый оттенок и воспалительную реакцию в себорейных участках (себорейный дерматит).

Клиника. Обычно чешуйки сухие, серовато-белого цвета, размер их варьирует в зависимости от стадии заболевания. Зуд и осыпающиеся чешуйки доставляют немало хлопот людям; перхоть обычно усиливается в зимний период. У лиц с перхотью количество грибка в волосистой части превышает норму в 10–20 раз. Это приводит к воспалению вокруг корней волос, вызывая шелушение и зуд.

Лечение себорейного дерматита и перхоти. В терапии перхоти и себорейного дерматита у взрослых важную роль играет лечение сопутствующей патологии, применение общеукрепляющих средств, витаминных препаратов и местных средств, содержащих антимикотики.

Для местного лечения волосистой части головы (а при себорейном дерматите — кожи лица, надгрудной и межлопаточной областей) используют:

- шампуни, кремы, лосьоны, содержащие противогрибковые препараты (кетоконазол, клотримазол, тербинафин);
- шампуни против перхоти, содержащие сульфид селена, салициловую кислоту, деготь, серу, цинк, 1–2 раза в неделю;
- кратковременно комбинированные кортикостероидные кремы (тридерм, лотридерм, дипрогент), лосьоны (клиохинол с гидрокортизоном, дипросалик, элоком, бетасалин и др.);
- дезинфицирующие мыла, содержащие триклозан, бензоилпероксид;
- общее УФО.

В качестве поддерживающего лечения применяют 2% шампунь или крем кетоконазола, водно-масляную эмульсию 3% серы, 2% салициловой кислоты, 1% гидрокортизоновый крем.

При упорных формах себорейного дерматита и перхоти у взрослых проводится системная антимикотическая терапия кетоконазолом или итраконазолом (орунгалом). Орунгал назначают в дозе 200 мг в сутки в течение 7–14 дней. При рецидивах рекомендуется прием орунгала по 200 мг/сут в первые 2 дня каждого месяца. При присоединении вторичной инфекции применяют тетрациклины: 1-я неделя — 1 г ежедневно; 2-я неделя — 0,5 г ежедневно; с 3-й недели — 0,25 г ежедневно. Изотретиноин (5–10 мг ежедневно) также уменьшает явления себореи и интенсивность воспалительной реакции кожи (В. П. Адашкевич, 2003).

Лечение себорейного дерматита новорожденных проводит педиатр при консультации дерматолога. При легкой форме — наружное лечение дезинфицирующими и кератопластическими средствами: 3% нафалан, 2% ихтиол, 0,5–1% резорцин в виде паст, гидрофильных мазей, предварительно участки поражения обрабатывают 1% водным раствором бриллиантового зеленого, жидкостью Кастеллани, метиленового синего. Внутрь назначают растворимые поливитаминные препараты. При тяжелой и средне-тяжелой формах себорейного дерматита — короткие курсы антибиотиков (полусинтетические пенициллины, цефалоспорины). Проводят внутривенные вливания глюкозы с витамином С, альбумина, плазмы, назначают γ -глобулин внутримышечно, инъекции витаминов В₁, В₆, В₁₂ (5–15 введений); внутрь — витамины С, В₂, В₁. Показаны ферментные препараты, эубиотики. После улучшения общего состояния и кожных покровов — курс общего УФО. Необходимо рациональное вскармливание.

Прионовые болезни

Важным достижением XX в. в области биологии и медицины стало открытие в 1982 г. американским молекулярным биологом, профессором Стенли Прузинером нового типа инфекционных агентов — прионов. Это не просто важный этап в развитии молекулярной биологии. В результате проведенного исследования открылась новая эра развития биологии и медицины, поскольку выявлен принципиально новый тип инфекционных заболеваний, отличающийся своей природой возникновения и развития. По степени сложности своего строения прионы относятся к наиболее простым из известных на сегодняшний день инфекционным агентам.

Прионы представляют собой новый класс инфекционных агентов, составленных только из измененных белковых молекул хозяина. Прионы не содержат нуклеиновых кислот и этим отличаются от всех известных микроорганизмов, таких как вирусы, бактерии и грибы. Многократные пассажи в культуре клеток показали, что патогенные прион-протеины (PrP), способные к трансмиссии, являются мутантами клеточной изоформы нормального PrP. В настоящее время установлено 18 различных мутаций человеческого гена PrP, которые связаны с различными прионовыми болезнями.

PrP представляет собой сialogликопротеид с молекулярной массой 33 000—35 000 Да, кодируемый единственным геном, расположенным у человека на хромосоме 20. Он состоит приблизительно из 254 аминокислот, включая 22-членный N-терминальный сигнальный пептид. Особое значение имеет PrP-с, который найден у всех млекопитающих. PrP-с входит в состав наружных клеточных мембран, связан с внешней поверхностью клеток якорем гликолипида и участвует в эндоцитозе и катаболизме клеток. Его жизненный полупериод составляет несколько часов. Прионы очень устойчивы к различным физико-химическим воздействиям (табл. 5.1): к кипячению — в течение 30—60 мин, высушиванию — до 2 лет, замораживанию — в 3 раза больше, чем известные вирусы, химической обработке спиртами, формальдегидом, кислотами, к УФО (табл. 5.2), γ -излучению, гидролизу ферментами (табл. 5.3). Наиболее эффективные воздействия оказываются в дозах, которые денатурируют практически все белки. Таким образом, из всего живого прион погибает последним.

Таблица 5.1

Характеристика устойчивости прионов к физико-химическому воздействию

Вещество	Доза	Эффект воздействия
NH ₂ OH	0,1–0,5 ммоль/л	Устойчив
Псорален	10–500 мг/мл	
Фенол	100 %	Инактивация
Zn ²⁺	2 ммоль/л	Устойчив
SDS	1–10 %	Инактивация
Мочевина	3–8 моль/л	
Гипохлорид натрия	2,5 % в течение 1 ч при температуре 20 °C	
Сода	1N в течение 1 ч при температуре 20 °C	

Таблица 5.2

Характеристика устойчивости прионов к физическому воздействию

Тип воздействия	Режим и продолжительность воздействия	Эффект воздействия
Автоклавирование	136 °C в течение 18 мин	Инактивация
Сухой жар	160 °C в течение 24 ч	
УФО	Сильные дозы	Устойчив

Таблица 5.3

Характеристика устойчивости прионов к воздействию ферментов

Вещество	Доза	Эффект воздействия
ДНКаза А	0,1–100 мг/мл	Устойчив
ДНКаза	100 мг/мл	
Протеиназа К		Инактивация
Трипсин		

Роль нормального PrP у здоровых индивидуумов еще до конца неизвестна. Несмотря на то что самый высокий уровень концентрации PrP выявлен в нейронах, его могут синтезировать и многие другие клетки организма. PrP необходим для нормальной синнаптической функции. Предполагается, что прионы принимают участие в межклеточном узнавании и клеточной активации. Ряд исследователей считают, что их функцией является подавление возрастных процессов и поэтому прионовые болезни сходны по своим клиническим и морфологическим характеристикам с геронтологическими заболеваниями.

Сегодня установлено, что PrP существует в двух формах:

- неинфекционная, которая встречается в головном мозге в норме;
- инфекционная, которая обозначается как клеточный PrP, или PrP-с, или изоформа PrP-Sc (от англ. *scrapie* — болезнь овец), накапливается в головном мозге

только у больных людей и животных, страдающих спонгиозформной трансмиссивной энцефалопатией.

В настоящее время у людей известны две группы заболеваний, вызываемых прионами:

- спонгиозформные трансмиссивные энцефалопатии;
- спонгиозформный миозит с прион-ассоциированными включениями.

Наиболее изучены в настоящее время спонгиозформные трансмиссивные энцефалопатии.

Учитывая, что прионовые болезни уникальны с генетической и инфекционной точки зрения, Стенли Прузинер предложил в 1991 г. современную концепцию патогенеза спонгиозформных трансмиссивных энцефалопатий. Согласно предложенной концепции, человек может быть инфицирован прионами двумя способами:

- наследственная передача по Менделю (аутосомно-доминантный тип наследования). В то же время это не абсолютное, а последовательное наследование — через предварительную генную ауторепликацию инфекционного агента;
- трансмиссия инфекционного агента алиментарным или ятрогенным путем.

Таким образом, прионовые заболевания являются одновременно и инфекционными, и наследственными болезнями. Однако они могут быть и спорадическими, учитывая, что имеются случаи, в которых не выявляют никакого известного фактора риска. В то же время нельзя исключить, что и в этих случаях инфекция была приобретена одним из двух ранее указанных способов.

Учитывая инфекционный характер, трансмиссия прионовых энцефалопатий определяется тремя факторами: доза инфекта, путь инфицирования, видовой барьер. Доза инфекционного агента, полученная хозяином, зависит от количества ткани инфекта и его вирулентной способности. Однако необходимо подчеркнуть, что при повторной экспозиции обязательно существует риск кумулятивного эффекта.

Пути инфицирования прионами играют важную роль в развитии заболевания и по степени значимости распределяются в следующей последовательности:

- интрацеребральный;
- интравенозный;
- интраперитонеальный;
- подкожный;
- оральный.

Примером зависимости от дозы и пути поступления инфекта может служить тот факт, что доза, необходимая для заражения прионами мышей при оральном пути в 200 000 раз выше, чем при интрацеребральном.

Устойчивость к прионовой инфекции у различных биологических видов получила название видовой барьер. Установлено, что при первом проявлении прионовой болезни у определенного вида животных время инкубации длительное, тогда как после первого же пассажа новому хозяину в пределах этого же вида оно значительно сокращается. В последующих пассажах время инкубации еще более сокращается, пока не достигнет стабильного периода, характерного для данного вида. Таким образом, для преодоления видовой барьера и распространения заражения внутри самого вида необходимы очень высокие дозы инфекта. Однако необходимо отметить, что при одинаковой дозе инфекта трансмиссивность подострых спонгиозформных энцефалитов в одних случаях (например, болезнь скрепи) зависит от источников агента, а в других — и от вида донора, и от вида реципиента.

При различных способах введения патологических прионов через разные периферические пути, включая брюшную полость, желудок, инфекционный агент сначала появляется в клетках лимфоретикулярной системы миндалин, тимуса, лимфатических узлов и, особенно, селезенки. В первую очередь инфектом определяется в В-клеточных зонах, при этом дифференцированные В-лимфоциты принимают участие в нейроинвазии прионов. Последнее обстоятельство может иметь значение для разработки методов предупреждения болезни и принципов лечения больных.

При алиментарном заражении прионы в пейеровых бляшках тонкой кишки проникают через клеточные мембраны во внутренние структуры лимфоидных клеток, а затем попадают в другие органы иммунной системы: лимфатические узлы, селезенку, миндалины и др., где происходит частичная репликация прионов. Дендритные клетки могут являться перmissive для периферической репродукции прионов. Из органов иммуногенеза прионы достигают ближайших аксонов, где продолжается их репликация, создается высокая концентрация, затем они продвигаются по направлению к спинному и головному мозгу.

Экспериментальные исследования показали, что репликация прионового агента может происходить как в нейронах, так и в глиальных элементах. Астроциты и другие глиальные клетки, возможно, играют ключевую роль в патогенезе прионовой инфекции, что подтверждается высоким уровнем цитокинов на поздней стадии заболевания. Инфицированность органов иммуногенеза может указывать на перенос инфекционного агента с кровью. Однако ни в инкубационный период, ни в преclinical стадии, ни даже в разгар болезни не удается найти биологических сдвигов в периферической крови.

При внутричерепном внедрении PrP-Sc он начинает накапливаться в головном мозге, при этом имеет место транспорт PrP-с и PrP-Sc вдоль аксонов.

Значительная часть клеточных PrP прикрепляется к внешней поверхности мембраны клеток за счет гликопротеидов после прохождения через комплекс Гольджи. Как и другие протеины, изоформа PrP-Sc проникает внутрь клетки через фиссуры, находящиеся на поверхности клетки. PrP-Sc в отличие от PrP-с накапливается в клетке. Иммуноэлектронно-микроскопически доказано, что накопление PrP-Sc происходит в структурах вторичных лизосом, содержащих структуры миелина, богатые фосфолипидами. В результате накопления PrP-Sc происходит гибель клетки, а прионы заселяют другие клетки.

В результате внутриклеточного накопления PrP-Sc в головном мозге развивается спонгиозформная дистрофия нейронов, гибель нервных клеток и реактивный астроцитозный глиоз.

В настоящее время установлено, что нейропатология прионовых болезней человека характеризуется 4 классическими микроскопическими признаками:

- спонгиозные изменения;
- потеря нейронов;
- астроцитоз;
- формирование амилоидных бляшек.

Во всех случаях прионовых энцефалопатий наблюдается незначительное уменьшение массы головного мозга, в отдельных случаях — умеренная атрофия извилин, в основном у лиц с длительным течением заболевания.

Морфологические исследования при прионовой спонгиозформной энцефалопатии позволяют выявить множество овальных вакуолей (спонгиоз) от 1 до 50 мкм в диаметре нейрона серого вещества мозга. Вакуоли выявляются в любом слое коры мозга,

как отдельные, так и в виде групп, разделенных на участки. Вакуоли на парафиновых срезах выглядят оптически пустыми, в то же время окраска гематоксилином и эозином позволяет в некоторых из них определить мелкую зернистость. В некоторых случаях вакуоли сливаются в микроцисты (200 мкм и более), что значительно искажает цитоархитектонику коры. Кроме коры головного мозга, спонгиозные изменения нейропиля и вакуолизация цитоплазмы нейронов наблюдаются по ходу всех полей аммоновых рогов, по ходу зубчатой фасции, в области подкорковых ядер, таламусе и коре мозжечка.

Наиболее характерным проявлением прионовой болезни является вовлечение в патологический процесс мозжечка, при этом степень спонгиоза в нем вариабельна. Для мозжечковых повреждений слияние вакуолей нехарактерно (спонгиоз в большинстве случаев представлен микровакуолями диаметром 1–50 мкм).

При прионовых болезнях спонгиоформные изменения сопровождаются уменьшением числа нейронов различных отделов коры. Главным образом страдают нейроны III–VI слоя, в сохранившихся нейронах наблюдается вакуолизация цитоплазмы, некоторые нейроны сморщены, гиперхромны. Имеется прямая корреляция степени выпадения нейронов с выраженностью спонгиоформных изменений и длительностью заболевания.

Описанные признаки сочетаются с пролиферацией клеток астроглии, у которых наблюдаются различные дистрофические изменения, начиная с вакуолизации цитоплазмы и кончая появлением тучных форм с последующим клазматодендрозом. Необходимо отметить, что миелиновые волокна коры остаются неизменными.

Чем длительнее заболевание, тем более выражены вакуолизация и выпадение нейронов, развивается спонгиозный статус (распространенная во всех отделах грубая вакуолизация, полный коллапс коры головного мозга в виде нерегулярно искаженного каркаса глиальной ткани с небольшими вкраплениями сохранившихся нейронов).

Помимо выше изложенных морфологических особенностей прионовых болезней еще одним признаком является наличие PrP-бляшек, которые обычно выглядят как округленные эозинофильные структуры. Количество, локализация и микроскопические признаки бляшек варьируют при различных формах и типах прионовых энцефалопатий. Такие бляшки характерны для болезни куру. Их так и называют — куру-бляшки. Реже они встречаются при спорадической и семейной болезни Крейтцфельда—Якоба, но очень часто (более 70 %) — при ее новой форме. Редко наблюдаются и при семейной фатальной бессоннице. Чаще всего амилоидные PrP-бляшки встречаются в клетках зернистого слоя коры мозжечка, реже располагаются в молекулярном слое и в белом веществе и, как правило, окружены бледно-розовым ореолом. Интенсивность окрашивания бляшек различна. Возможно, поэтому их не всегда удается обнаружить.

Визуально изменений спинного мозга не наблюдается, практически не бывает демиелинизации белого вещества спинного мозга. В некоторых случаях может быть уменьшено число мотонейронов. Несмотря на относительно высокую концентрацию прионов, наблюдаемую в периферических нервах, в них выраженных структурных изменений не встречается.

Очень важный аспект, связанный с эпидемиологией прионовых инфекций, — это безопасность групп риска, так или иначе соприкасающихся с зараженным материалом животных или больными людьми. К этой группе относятся ветеринарные и медицинские хирурги, патологоанатомы, ветсанэксперты, работники мясоперерабатывающей промышленности и некоторые другие категории лиц, контактирующие с потенциально возможными источниками инфекционного приона.

Во Франции прион квалифицирован как патоген максимальной степени опасности, в России и Республике Беларусь — как патоген II степени опасности по мерам предосторожности для медицинского персонала.

5.1. Подострые трансмиссивные спонгиозформные энцефалопатии

В группу прионовых подострых трансмиссивных спонгиозформных энцефалопатий человека входят следующие заболевания:

- болезнь Крейтцфельда—Якоба;
- синдром Герстманна—Штросслера—Шейнкера;
- синдром фатальной семейной бессонницы;
- болезнь куру;
- хроническая прогрессирующая энцефалопатия детского возраста, или болезнь Альперса.

Клиническая картина при всех формах прионовой энцефалопатии характеризуется разнообразной неврологической симптоматикой, связанной с вакуолизацией и гибелью нейронов (как уже отмечалось, основной механизм действия прионов на клеточном уровне) практически в любом отделе серого вещества мозга, включая мозжечок (табл. 5.4).

Таблица 5.4

Клинические проявления при прионовой энцефалопатии

Характер повреждения	Клинические проявления
Расстройства чувствительной сферы	Амнезия различной степени, потеря и извращение чувствительности, выпадение функций органов чувств
Нарушения в двигательной сфере	Атаксия, обездвижение, атрофия мышц, в т. ч. дыхательных, параличи
Нарушения психики	Утрата профессиональных навыков, депрессия, сонливость, агрессивность, снижение интеллекта вплоть до полного слабоумия

Несмотря на имеющиеся клинические проявления прионовой энцефалопатии, у больных не наблюдается признаков воспаления, изменений в крови или в СМЖ, отрицательны любые тесты, позволяющие подтвердить диагноз. ЭЭГ сомнительна. Клинический диагноз можно подтвердить только при гистологическом исследовании ЦНС (спонгиоз с вакуолизацией нейронов, пролиферация астроцитов и глии без признаков воспаления и демиелинизации).

5.1.1. Болезнь Крейтцфельда—Якоба

Болезнь Крейтцфельда—Якоба (БКЯ) — подострая энцефалопатия, которая характеризуется медленной прогрессирующей гибелью нейронов.

Болезнь развивается обычно у взрослых и характеризуется быстрым развитием деменции, которая сопровождается пирамидальными и экстрапирамидальными симптомами. Заболевание встречается с частотой 1:1 000 000; реже наблюдаются семейные и ятрогенные случаи заболевания. В 1968 г. была установлена трансмиссивная (инфекционная) природа этого заболевания у приматов.

Чаще всего заражение происходит при употреблении в пищу мяса больных коров. Имеются случаи передачи от человека к человеку, в частности при имплантации внутричерепных электродов, пересадке роговицы и, наиболее часто, при введении гормонов роста, экстрагированных из гипофиза человека.

В мозге пораженных людей чаще всего регистрируется диффузная атрофия коры головного мозга с губкоподобными изменениями, особенно в неокортексе, и распространенная дистрофия нейронов. При патологоанатомическом исследовании на разрезах обнаруживаются очаги размягчения вещества мозга, иногда в виде полостей, заполненных мутноватым серовато-розовым кашицеобразным содержимым. При гистологическом исследовании определяется уменьшение количества нейронов, реактивная пролиферация астроцитов, в отростках нейронов и астроцитов многочисленные маленькие вакуоли, что дало основание появлению термина «губчатый энцефалит». При БКЯ в ткани мозга не обнаруживаются признаки воспаления.

Выделяют три классические формы БКЯ:

- спорадическая (85–90 % всех случаев);
- семейная (10–15 %);
- ятрогенная (процент еще окончательно не установлен).

В последние годы, по предложению британских исследователей, выделена еще одна форма — так называемая новая атипичная форма БКЯ.

Спорадическая форма БКЯ является редким заболеванием, несмотря на то что распространена на всех континентах. Средний уровень регистрируемой в мире заболеваемости БКЯ составляет около 0,5–1 случай на 1 млн человек. БКЯ встречается в разных возрастных группах — от 17 до 82 лет. Продолжительность течения болезни колеблется от нескольких недель до 8 лет. Однако средняя продолжительность жизни от начала болезни составляет 6 мес.

Ятрогенные формы БКЯ возникают вследствие нейрохирургического заражения (через недостаточно обеззараженный хирургический инструментарий или электроды, при трансплантации роговицы, твердой мозговой оболочки) или при лечении дериватами гипофиза человека (гормоны роста и гонадотропины). Инкубационный период при ятрогенной БКЯ, как при других формах, зависит от многих факторов: способ и ворота поступления инфекта в организм, его фенотип, доза, генотип реципиента и т. д. В случаях, когда проникновение агента происходит непосредственно в ЦНС, инкубационный период составляет 10–30 мес. и первым признаком заболевания является деменция. В случаях, когда инфекционный агент поступает в организм из периферии, например, при введении гормонов роста или гонадотропинов, инкубационный период удлиняется до 5 лет и более, достигая иногда 35 лет. У этих больных диагностируется только мозжечковая атаксия.

По клинической симптоматике **новая атипичная форма** БКЯ ближе к болезни куру и ятрогенным формам. У больных наблюдается выраженное преобладание атаксии над деменцией и большое количество прионовых амилоидных PrP-бляшек в биоптатах головного мозга. Бляшки располагаются моноцентрически, окружены характерной спонгиозной зоной. Время развития болезни от момента первых клинических прояв-

лений до их завершения составляет около 12 мес. Специфического лечения не существует, и болезнь имеет 100%-ную летальность.

5.1.2. Болезнь куру

Болезнь куру, установленная в 1957 г., — наиболее типичный пример трансмиссивных прионовых заболеваний человека. Оно встречается исключительно среди жителей племен горной местности Окапа и Форес (острова Папуа-Новая Гвинея), характеризующихся близкородственными связями, среди которых существовал ритуал каннибализма. Последнее обстоятельство позволило выдвинуть основную гипотезу относительно происхождения и распространения куру среди изолированных племен Новой Гвинеи. Она заключается в том, что заболевание началось спонтанно у одного представителя племени как случай спорадической БКЯ, а затем трансмиссивно передалось другим членам племени в связи с ритуальным каннибализмом. С момента первого описания этой болезни до настоящего времени от болезни куру погибло более 2500 человек (почти 10 % популяции некоторых деревень), унося ежегодно около 200 человеческих жизней. Ее трансмиссия осуществлялась во время ритуального обряда каннибализма, связанного с расчленением и съеданием трупов. Болезнь фактически исчезла с прекращением каннибализма.

5.1.3. Синдром Герстманна—Штресслера—Шейнкера

Синдром Герстманна—Штресслера—Шейнкера — редкое семейное заболевание, которое передается по аутосомно-доминантному типу. Впервые данное заболевание установлено в 1936 г. Первоначально считалось, что синдром Герстманна—Штресслера—Шейнкера — семейное заболевание, но в последние годы была установлена и спорадическая форма. Синдром встречается у лиц в возрасте 40–50 лет и характеризуется главным образом мозжечковой атаксией, расстройствами глотания и фонации, прогрессирующей деменцией на протяжении от 6 до 10 лет (средняя продолжительность болезни составляет 50 мес.), после чего наступает смерть.

Морфологические изменения при синдроме Герстманна—Штресслера—Шейнкера аналогичны обычным трансмиссивным подострым спонгиозформным энцефалопатиям. В то же время имеются и отличительные признаки (большое количество концентрических амилоидных пластин, которые выявляются чаще в молекулярном слое коры мозжечка, реже в коре мозга). Иммунопозитивные бляшки достигают величины от 150 до 500 мкм в диаметре. Сходство с болезнью Альцгеймера проявляется в наличии нейрофибриллярных структур в цитоплазме нейронов. Отличие заключается в том, что главный белковый компонент амилоидных ядер — это PrP, но не Aβ-пептид.

5.1.4. Фатальная семейная бессонница

Фатальная семейная бессонница, установленная в 1986 г., — наследственно обусловленная, неизлечимая прионовая болезнь. Заболевание встречается очень редко. Для фатальной семейной бессонницы характерен аутосомно-доминантный тип наследования, т. е. поражаются оба пола и отсутствуют носители. У человека, имеющего патоло-

гический ген, заболевание развивается обязательно, однако степень его выраженности значительно варьирует. Болезнь имеет множество клинических проявлений в результате дистрофических изменений центральной части головного мозга (таламуса).

При фатальной семейной бессонницы наблюдается формирование амилоидных бляшек, которые представляют собой воскообразное вещество, состоящее из белков, соединенных с полисахаридами.

Как уже отмечалось, при данном заболевании поражается таламус, являющийся коммуникатором связей между корой полушарий и телом, пропускающим сигналы в обоих направлениях в необходимые зоны коры или части тела. Считается, что при запыпании снижается эффективность проведения импульсов через таламус.

При семейной фатальной бессоннице происходит нарушение этой функции, а также нарушаются другие циркадные ритмы, влияющие на АД, ЧСС, температуру тела и гормональные ритмы. Прекращается выработка слезной жидкости, снижается болевая чувствительность и рефлекторная активность, развивается деменция, на коже иногда появляются пятнисто-папулезные высыпания. Нарушение сна может привести к галлюцинациям и коме.

Клинически можно выделить четыре стадии течения заболевания.

I стадия (прогрессивная бессонница) — основное проявление фатальной семейной бессонницы, может продолжаться около 4 мес. Постепенно развиваются панический страх и различные фобии.

Во II стадии, длящейся около 5 мес., появляются галлюцинации, тревожное возбуждение и потливость.

III стадия длится около 3 мес. и характеризуется полной бессонницей. Больные выглядят намного старше своих лет, отмечается выраженная несдержанность в поступках.

IV стадия продолжается около 6 мес., характеризуется деменцией и полной бессонницей. Обычно в этой стадии наблюдается гибель больных от истощения или пневмонии.

Патоморфологические изменения регистрируются в таламусе и характеризуются отсутствием признаков воспаления, гибелью нейронов, астроглиозом; иногда выявляются спонгиоз и амилоидные белковые депозиты. В ассоциативных и моторных ядрах таламуса поражается 90 % нейронов, в лимбико-паралимбических, интраламинарных и ретикулярных ядрах — 60 %.

5.1.5. Хроническая прогрессирующая энцефалопатия детского возраста (болезнь Альперса)

Хроническая прогрессирующая энцефалопатия детского возраста, или болезнь Альперса — редчайшая хроническая прогрессирующая энцефалопатия, сочетающаяся с поражением печени, развивается в детском и юношеском возрасте (до 18 лет) и длится в среднем 8 мес. (до 1 года). Болезнь трансмиссивна. Она была воспроизведена на хомячках при внутрицеребральном введении субстрата, полученного от больных детей.

Есть указания на то, что заболевание может развиваться в пренатальный период. В таких случаях наблюдается выраженная микроцефалия, задержка внутриутробного развития, акинезия плода, микро- и ретрогнатия, нарушение подвижности суставов.

Хроническая прогрессирующая энцефалопатия детского возраста является наследственным заболеванием и имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Развитие заболевания в более поздний период жизни ребенка встречается крайне редко.

В клинической картине данного заболевания наблюдаются интенсивная головная боль, нарушение зрения, множественные инсультоподобные состояния (с эпилептиформными припадками), прогрессивная гипотония, поражение печени (хронический гепатит с исходом в цирроз), иногда — геморрагический панкреатит. Смерть обычно наступает в результате печеночной недостаточности.

При гистологическом исследовании выявляется спонгиоз, близкий по морфологии к БКЯ, дистрофические изменения нейронов и астроглиоз коры затылочной области, полосатого тела, в небольшой степени — теменной области, склероз аммониевого рога, дистрофические изменения в задних столбах спинного мозга и небольшое уменьшение количества клеток Пуркинье в мозжечке. В печени обнаруживаются обширные центроlobулярные некрозы.

5.2. Спонгиозформный миозит с прион-ассоциированными включениями

Спонгиозформный миозит с прион-ассоциированными включениями (прогрессирующая болезнь мышечного истощения у лиц пожилого возраста) впервые был описан в 1993 г. Значительно чаще миозит с включениями регистрируется в возрасте 50—60 лет и старше. В настоящее время имеются сведения и других прионовых заболеваний мышечной ткани.

Спонгиозформный миозит с прион-ассоциированными включениями характеризуется медленно прогрессирующей слабостью, часто сопровождается миалгией, которая не устраняется при применении глюкокортикостероидных гормонов. Иногда течение заболевания может быть молниеносным. Известны и спорадические, и семейные формы.

При гистологическом исследовании выявляется некротическая миопатия с наличием вакуолей, содержащих спиралевидные конгофильные нити. При электронной микроскопии эти вакуоли представляют собой четко отграниченные массы амилоидоподобных филаментов. При иммуногистохимическом исследовании можно установить, что амилоидные массы состоят из PrP, AB-пептидов и аполипопротеина E.

Литература

1. *Адаскевич В. П., Козин В. М.* Кожные и венерические болезни. — М.: Мед. лит., 2006. — 672 с.
2. *Андрейчин М. А., Козько В. М., Копча В. С.* Шигеллез. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. — 362 с.
3. *Баркаган З. С.* Геморрагические заболевания и синдромы. — М.: Медицина, 1988. — 528 с.
4. *Белозеров Е. С., Буланьков Ю. И.* Болезни герпесвирусной группы. — Элиста: АПП «Джангар», 2005. — 64 с.
5. *Белозеров Е. С., Буланьков Ю. И.* ВИЧ-инфекция. — Элиста: АПП «Джангар», 2006. — 224 с.
6. *Букринская А. Г., Грачева Н. М., Васильева В. И.* Ротавирусная инфекция. — М.: Медицина, 1989. — 224 с.
7. *Бухарин О. В., Бондаренко В. М., Малеев В. В.* Шигеллы и шигеллезы. — Екатеринбург^ УрО РАН, 2003. — 180 с.
8. *Бухарин О. В., Усвятцов Б. Я.* Бактерионосительство (медико-экологический аспект). — Екатеринбург: УрО РАН, 1996.
9. *Васильева Б. Я., Васильева Р. И., Лобзин Ю. В.* Острые кишечные заболевания. Ротавирусы и ротавирусная инфекция // Серия «Мир медицины». — СПб.: Лань, 2000. — 272 с.
10. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону / Под ред. Э. Фаучи и др.: Пер. с англ. — М.: Практика, 2005. — 639 с.
11. *Воробьева Н. Н.* Клиника, лечение и профилактика иксодовых клещевых боррелиозов. — Пермь: Урал-Пресс, 1998. — 136 с.
12. *Воротынцева Н. В., Мазанкова Л. Н.* Острые кишечные инфекции у детей. — М.: Медицина, 2001. — 480 с.
13. *Гальперин Э. А., Рыскинд Р. Р.* Рожа. — М.: Медицина, 1966. — 266 с.

14. Геморрагическая лихорадка денге: диагностика и лечение. — ВОЗ, Женева, 1988. — 63 с.
15. Генерализованная герпетическая инфекция: Факторы и концепции / Под ред. *В. И. Вотякова, А. Г. Коломийца*. — Минск: Навука і техника, 1992. — 351 с.
16. Грипп и простудные заболевания (профилактика и лечение) / Авторская группа «Парацельс». — М.: Квиана, 1997. — 172 с.
17. Детская анестезиология и реаниматология: Учебник / Под ред. *В. А. Михельсона, В. А. Гребенникова*. — М.: Медицина, 2001. — 480 с.
18. Диагностика, клиника и терапия герпетических энцефалитов у детей: Методические рекомендации / Под ред. *И. И. Протас* и др. — Минск, 1992.
19. Дифтерия / Под ред. *Л. А. Фаворовой*. — М.: Медицина, 1988. — 208 с.
20. Дифтерия у детей / Под ред. *В. В. Ивановой*. — СПб.: Политехника, 2000. — 255 с.
21. *Дмитраченко Т. И., Семенов В. М.* Сальмонеллезы, клинико-эпидемиологические и микробиологические аспекты терапии. — Витебск: ВГМУ, 2001. — 140 с.
22. *Долгушина Н. В., Макацария А. Д.* Вирусные инфекции у беременных: Руководство для врачей. — М.: Триада-Х, 2004. — 144 с.
23. *Домарадский И. В.* Чума. — М.: Медицина, 1998. — 176 с.
24. *Дранкин Д. И., Годлевская М. В.* Лептоспироз. — Саратов: Изд-во Саратовского университета, 1982. — 272 с.
25. *Дранкин Д. И., Иванов Н. Р., Годлевская М. В.* Менингококковая инфекция. — Саратов: Изд-во Саратовского университета, 1975. — 342 с.
26. *Дроздов С. Г., Покровский В. И., Шекоян Л. А.* и др. Ротавирусный гастроэнтерит. — М.: Медицина, 1982. — 157 с.
27. *Дунаевский О. А., Постовит В. А.* Особенности течения инфекционных болезней у лиц пожилого возраста. — Л.: Медицина, 1982. — 272 с.
28. *Жидков Ю. Б., Колотилов Л. В.* Инфузионно-трансфузионная терапия при инфекционных болезнях у детей и взрослых. — М.: МЕДпресс-информ, 2005. — 302 с.
29. *Занько С. Н., Семенов В. М., Семенов Д. М.* Инфекционные заболевания и беременность. — М.: Мед. лит., 2006. — 304 с.
30. *Зубик Т. М., Иванов К. С., Казанцев А. П., Лесников А. Л.* Дифференциальная диагностика инфекционных болезней. — Л.: Медицина, 1991. — 331 с.
31. *Иванов А. И.* Острые кишечные инфекции — Л.: Медицина, 1982. — 182 с.
32. *Иванова В. В., Родионова О. В., Аксенов О. А.* и др. Дифтерия у детей / Под ред. *В. В. Ивановой*. — СПб.: Политехника, 2000. — 255 с.
33. Инфекционные болезни: Учебник для медицинских вузов / Под ред. *Ю. В. Лобзина*. — СПб.: СпецЛит, 2001. — 543 с.
34. *Исаков Ю. Ф., Белобородова Н. В.* Сепсис у детей. — М.: Издатель Мокеев, 2001. — 369 с.
35. *Казанцев А. П.* и др. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней. — М.: МИА, 1999. — 482 с.
36. *Казанцев А. П.* Эпидемический паротит. — Л.: Медицина, 1988. — 176 с.
37. *Камышенцев М. В., Стефанов В. Е.* Грипп: путь решения проблемы. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2002. — 240 с.
38. *Каримова И. М.* Герпесвирусная инфекция. Диагностика, клиника, лечение. — М.: МИА, 2004. — 120 с.

39. Козлов В. К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии. — СПб.: Диалект, 2006. — 304 с.
40. Корзенко В. Н. Бруцеллез человека. — Минск: Беларусь, 1980. — 112 с.
41. Коршунов М. Ф. Менингококковая инфекция у детей. — Воронеж: Изд-во ВГУ, 1991. — 184 с.
42. Красноголовец В. Н., Киселева Б. С. Клебсиеллезные инфекции. — М.: Медицина, 1996. — 256 с.
43. Левитан М. Х., Болотин С. М. Колиты. — М., 1976. — 136 с.
44. Лобан К. М. Лихорадка Ку (коксииеллез). — М.: Медицина, 1987. — 128 с.
45. Лобан К. М., Лобзин Ю. В., Лукин Е. П. Риккетсиозы человека (руководство для врачей). — СПб.: ЭЛБИ, 2002. — 473 с.
46. Лобан К. М., Полозок Е. С. Малярия. — М.: Медицина, 1983. — 224 с.
47. Лобзин Ю. В., Антонов В. С., Козлов С. С. Болезнь Лайма — клещевой боррелиоз: Учебное пособие. — СПб., 1996. — 27 с.
48. Лобзин Ю. В., Волжанин В. М., Захаренко С. М. Клиника, диагностика и лечение актуальных кишечных инфекций. — СПб.: Фолиант, 1999. — 192 с.
49. Лобзин Ю. В., Волжанин В. М., Финогеев Ю. П., Захаренко С. М., Крумгольц В. Ф. и др. Инфекционные болезни с поражением органа зрения / Под ред. Ю. В. Лобзина. — СПб.: Фолиант, 2003. — 208 с.
50. Лобзин Ю. В., Пилипенко В. В., Громыко Ю. Н. Менингиты и энцефалиты. — СПб.: Фолиант, 2003. — 128 с.
51. Лобзин Ю. В., Финогеев Ю. П., Винакмен Ю. А., Захаренко С. М., Усков А. Н. Маски инфекционных болезней. — СПб.: Фолиант, 2003. — 200 с.
52. Лобзин Ю. В., Финогеев Ю. П., Крумгольц В. Ф., Семени А. В., Захаренко С. М., Винакмен Ю. А. Практика лабораторных исследований при инфекционных заболеваниях / Под ред. Ю. В. Лобзина. — СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2005. — 276 с.
53. Лысенко А. Я., Турьянов М. Х., Лавдовская М. В., Подольский В. М. ВИЧ-инфекция и СПИД-ассоциируемые заболевания. — М.: ТОО «Рарог», 1996. — 624 с.
54. Львов Д. К., Клименко С. М., Гайдамович С. Я. Арбовирусы и арбовирусные инфекции. — М.: Медицина, 1989. — 336 с.
55. Маджидов В. М. Брюшной тиф и паратифы А и В. — Ташкент: Изд-во «Ибн Сины», 1991. — 176 с.
56. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита: Практич. рук.: Пер. с нем. / Под ред. А. А. Шептулина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 1999. — 432 с.
57. Мальцева Л. А., Усенко Л. В., Мосенцев Н. Ф. Сепсис: этиология, эпидемиология, патогенез, диагностика, интенсивная терапия. — М.: МЕДпресс-информ, 2005. — 176 с.
58. Мусабаев И. И., Рагунов Р. М. Дизентерия (клиника, патогенез, лечение). — Ташкент: Медицина, 1982. — 144 с.
59. Никифоров В. Н., Никифоров В. В. Ботулизм. — Л.: Медицина, 1985. — 200 с.
60. Одинак О. М. Нейроинфекции: нейросифилис и бактериальные менингиты. — СПб.: ВМедА, 2003. — 100 с.
61. Озерницковская Н. Н., Зальнова Н. С., Тумольская Н. И. Клиника и лечение гельминтозов. — Л.: Медицина, 1985. — 183 с.
62. Острые кишечные инфекции. Сборник нормативно-методических материалов. — М.: ГРАНТЬ, 1999. — 64 с.

63. Острые нейроинфекции у детей / Под ред. *А. П. Зинченко*. — Л.: Медицина, 1986. — 320 с.
64. *Пак С. Г., Турьянов М. Х., Пальцев М. А.* Сальмонеллез. — М., 1988. — 304 с.
65. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы): Руководство для врачей / Под ред. *В. П. Сергеева, Ю. В. Лобзина, С. С. Козлова*. — СПб.: Фолиант, 2006. — 592 с.
66. Паразитарные инвазии в практике детского врача / Коллектив авторов. — СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2005. — 288 с.
67. *Погодина В. В., Фролова М. П., Ерман Б. А.* Хронический клещевой энцефалит. — Новосибирск: Наука, 1986. — 234 с.
68. *Подымова С. Д.* Болезни печени: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1984. — 480 с.
69. *Покровский В. И., Блюгер А. Ф., Солодовников Ю. П., Новицкий И. Н.* Дизентерия (шигеллезы). — Рига: Знание, 1979. — 346 с.
70. *Покровский В. И., Малеев В. В.* Холера. — Л.: Медицина, 1978. — 232 с.
71. *Покровский В. И., Ющук Н. Д.* Бактериальная дизентерия. — М.: Медицина, 1994. — 256 с.
72. *Постовит В. А.* Брюшной тиф и паратифы А и В. — Л.: Медицина, 1988. — 240 с.
73. *Постовит В. А.* Детские капельные инфекции у взрослых. — СПб.: Теза, 1997. — 391 с.
74. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. *Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова*. — Смоленск: МАКМАХ, 2007. — 464 с.
75. *Радченко В. Г., Шабров А. В., Нечаев В. В.* Хронические заболевания печени / Серия «Мир медицины». — СПб.: Лань, 2000. — 192 с.
76. *Рахманова А. Г.* Противовирусная терапия ВИЧ-инфекции. Химиопрофилактика и лечение ВИЧ-инфекции у беременных и новорожденных. — СПб.: Изд-во НИИХ СПбГУ, 2001. — 164 с.
77. *Рахманова А. Г., Воронин Е. Е., Фомин Ю. А.* ВИЧ-инфекция у детей. — СПб.: Питер, 2003. — 448 с.
78. *Рошупкин В. И., Суздальцев А. А.* Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. — Изд-во Саратовского университета, Куйбышев. филиал, 1990. — 106 с.
79. Руководство по зоонозам / Под ред. *В. И. Покровского*. — Л.: Медицина, 1983. — 320 с.
80. Руководство по риккетсиозам, геморрагическим лихорадкам и энцефалитам / Под ред. *И. К. Мусабаева*. — Ташкент: Медицина, 1986. — 470 с.
81. Руководство по тропическим болезням / Под ред. *А. Я. Лысенко*, 4-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1983. — 512 с.
82. *Самохин П. А.* Цитомегаловирусная инфекция у детей (клинико-морфологические аспекты). — М.: Медицина, 1987. — 160 с.
83. *Семенов В. М.* Курс лекций по инфекционным болезням человека: Учебное пособие. — Витебск: ВГМУ, 2001. — 372 с.
84. *Семенов В. М.* Курс лекций по этиотропной терапии инфекционных заболеваний человека. — Витебск: ВГМУ, 1999. — 131 с.
85. *Семенов В. М., Астапов А. А., Дмитриченко Т. И.* Краснушная инфекция. — Минск: Оракул, 1994. — 143 с.

86. Семенов В. М., Дмитраченко Т. И. Тропические инфекционные болезни. Этиотропная терапия: учебное пособие. — Витебск: ВГМУ, 2005. — 399 с.
87. Семенов В. М., Козин В. М., Дмитраченко Т. И. Хламидиозы: руководство для врачей. — Минск, 2003. — 120 с.
88. Сомов Г. П., Беседнова Н. Н. Геморрагические лихорадки. — Л.: Медицина, 1981. — 200 с.
89. Сомов Г. П., Покровский В. И., Беседнова Н. Н. Псевдотуберкулез. — М.: Медицина, 1990. — 238 с.
90. Соринсон С. Н. Вирусные гепатиты. — Л.: Медицина, 1987. — 264 с.
91. Соринсон С. Н. Инфекционные болезни в поликлинической практике: Руководство для врачей. — СПб.: Гиппократ, 1993. — 320 с.
92. Соринсон С. Н. Неотложные состояния у инфекционных больных. — Л., 1990. — 326 с.
93. Сорокина М. Н., Иванова В. В., Скрипченко Н. В. Бактериальные менингиты у детей. — М.: Медицина, 2003. — 320 с.
94. Сорокина М. Н., Скрипченко Н. В. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2004. — 416 с.
95. Тимофеева Г. А., Цинзерлинг А. В. Острые кишечные инфекции у детей. — Л.: Медицина, 1983. — 304 с.
96. Тимченко В. Н., Бабаченко И. В., Ценева Г. Я. Эволюция коклюшной инфекции у детей. — СПб.: СПбГПМА, ЭЛБИ, 2005. — 192 с.
97. Тропические болезни / Под ред. Е. П. Шуваловой. — М.: Медицина, 1989. — 496 с.
98. Турьянов М. Х., Беляева Н. М., Царегородцев А. Д., Шапошников А. А., Турьянов А. Х. Дифтерия. — М.: Медикас, 1996. — 254 с.
99. Учайкин В. Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 1998. — 809 с.
100. Учайкин В. Ф., Молочный В. П. Инфекционные токсикозы у детей. — М.: Изд-во РАМН, 2002. — 248 с.
101. Финогеев Ю. П., Лобзин Ю. В., Волжанин В. М., Винакмен Ю. А., Крумгольц В. Ф. и др. Инфекционные болезни с поражением кожи / Под ред. Ю. В. Лобзина. — СПб.: Фолиант, 2003. — 240 с.
102. Финогеев Ю. П., Лобзин Ю. В., Волжанин В. М., Семенин А. В. Поражение сердца при инфекционных болезнях / Под ред. Ю. В. Лобзина. — СПб.: Фолиант, 2003. — 256 с.
103. Фризе К., Кашель В. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных: Пер. с нем. — М.: Медицина, 2003. — 424 с.
104. Хазанов А. И. Функциональная диагностика болезней печени. — М.: Медицина, 1988. — 304 с.
105. Хронический вирусный гепатит / Под ред. В. В. Серова, З. Г. Анросиной. — М.: Медицина, 2002. — 384 с.
106. Цинзерлинг В. А., Мельникова В. Ф. Перинатальные инфекции: Практическое руководство — СПб.: Элби-СПб., 2002. — 352 с.
107. Цыбуляк С. Н. Острая и хроническая НВ-вирусная инфекция. — Кишинев: ШТИИНЦА, 1990. — 192 с.
108. Черкасов В. Л. Рожа. — Л.: Медицина, 1986. — 200 с.
109. Черкасский Б. Л. Руководство по общей эпидемиологии. — М.: Медицина, 2001. — 560 с.

110. Шаповал А. Н. Клещевой энцефаломиелит. — Л.: Медицина, 1980. — 256 с.
111. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практич. рук.: Пер. с англ. / Под ред. З. Г. Апраксиной, Н. А. Мухина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 1999. — 864 с.
112. Шок: теория, клиника, организация противошоковой помощи / Под ред. Г. С. Мазуркевича, С. Ф. Багненко. — СПб.: Политехника, 2004. — 539 с.
113. Штайнигер У., Мюлендаль К. Э. Неотложные состояния у детей: Пер. с нем. — Минск: Медраст, 1996. — 512 с.
114. Шувалова Е. П. Инфекционные болезни: Учебник. — М.: Медицина, 1995. — 656 с.
115. Шур И. В. Заболевания сальмонеллезной этиологии. — М.: Медицина, 1970. — 302 с.
116. Щербак Ю. Ф. Бруцеллез. — М.: Медицина, 1967. — 152 с.
117. Элатковская Н. М. Энтеровирусные заболевания у детей. — Л.: Медицина, 1976. — 192 с.
118. Ющук Н. Д., Бродов Л. Е. Лечение острых кишечных инфекций. — М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 1998. — 212 с.
119. Ющук Н. Д., Мартынов Ю. В. Эпидемиология: Учебное пособие. — М.: Медицина, 2003. — 448 с.
120. Cecil Textbook of Medicine, 21st ed. / David S. Goldman (ed.). — W. B. Saunders Company, 2000. — P. 6556.
121. Cohen J., Powderly W. Infectious Disease, 2nd ed. — Mosby, 2003. — P. 7208.
122. Gantz N. M., Brown R. B., Berk S. L. et al. Manual of Clinical Problems in Infectious Disease, 4th ed. — Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 1999. — P. 579.
123. Gershon A., Hotez P., Katz S. Krugman's Infectious Diseases of Children, 11th ed. — Mosby, 2003. — P. 2803.
124. Jayaweera B. Medical parasitology. — Wasala Publications, 2003. — P. 292.
125. Kumar P., Clark M. Clinical medicine. — Harcourt Publishers Ltd., 1999. — P. 1326.
126. Princeton D. C. Current Clinical Strategies: Manual of HIV/AIDS Therapy. — Current Clinical Strategies Publishing, 2003. — P. 93.
127. Warrell D. A., Cox T. M., Firth J. D. et al. Oxford Textbook of Medicine, 4th ed. — Oxford Press, 2003. — P. 8981.

Руководство по инфекционным болезням

Под редакцией В. М. Семенова

Главный редактор А. С. Петров

Редактор XXX

Ответственный за выпуск О. В. Жукова

Корректор XXX

Компьютерная верстка К. А. Климентовский

Подписано в печать ????.08.

Формат ????. Бумага офсетная. Гарнитура Newton.

Печать офсетная.

Объем ???? печ. л. Тираж ???? экз. Заказ № .

ООО «Медицинское информационное агентство»

119435 Москва, ул. Погодинская, д. 18

Тел./факс: 245-67-75

E-mail: miapubl@mail.ru;

<http://www.medagency.ru>

Интернет-магазин: www.medkniga.ru

Отпечатано в

ISBN